

4/2017

Ročník 5

ISSN 1339-5297

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

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ

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

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Redakčná rada

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc.

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe

MUDr. Peter Kozub, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. 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. Lenka Turoňová, PhD.

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. Zaslane príspevky sa nevracajú. Distribúcia je zabezpečená poštou resp. kuriérom.

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

Dátum vydania: December 2017

©2017, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL



OBSAH

3	Efekt liečby etanerceptom na kardiovaskulárny systém detí s juvenilnou psoriatickou artritídou The Effect of Etanercept Therapy on Cardiovascular System in the Children with Juvenile Psoriatic Arthritis Turoňová, L., Pěč, J.
9	Guselkumab – prvý selektívny blokátor interleukínu-23 Guselkumab – the First Selective Interleukin-23 Blocker Urbanček, S.
15	Erythrodermická psoriáza liečená apremilastom Erythrodermic Psoriasis Treated with Apremilast Breznická, M., Urbanček, S., Breznický J.
21	Biologicky podobné lieky. Prečo ich potrebujeme my a prečo oni potrebujú patientské registre? Biologically Similar Drugs. Why Do We Need Them and Why Do They Need Patient Registers? Šutka, R.

29	<p>Drozofila obyčajná <i>Drosophila melanogaster</i> (Meigen, 1830) (Diptera, Drosophilidae) The Fruit Fly <i>Drosophila melanogaster</i> (Meigen, 1830) (Diptera, Drosophilidae) Straka, V.</p>
34	<p>Liečba HCV infekcie a extrahepatálne kožné prejavy Treatment of the C-Virus Hepatitis Infection and Extrahepatal Manifestations Vorčáková, K., Pěč, J.</p>

Gratulujeme



Na poslednom zasadnutí výboru ESPD (výbor európskej spoločnosti pre detskú dermatovenerológiu), ktorý zasadal v rámci európskeho kongresu ESPD konanom na Mallorke, sa členke výboru pani primárke MUDr. Kláre Martináskovej, PhD., podarilo v rámci veľkej konkurencie Ríma, Mníchova, Thesaloník, Rotterdamu a Prahy svojou prezentáciou zvíťaziť a získať možnosť usporiadania kongresu ESPD v októbri 2021 v Košiciach, čo je v rámci našej dermatovenerologickej spoločnosti, ale tiež iných odborných spoločností Slovenska doteraz nevídaný úspech. Vidieť, že pani primárka MUDr. Klára Martinásková, PhD. v rámci výboru ESPD požíva veľkú vážnosť a úctu. Dôstojne reprezentuje našu odbornú spoločnosť a tiež Slovenskú medicínu na európskej dermatovenerologickej úrovni.

Vážená pani primárka, prijmite od nás úprimnú gratuláciu a náš veľký obdiv.

šéfredaktor

Efekt liečby etanerceptom na kardiovaskulárny systém detí s juvenilnou psoriatickou artritídou

The Effect of Etanercept Therapy on Cardiovascular System in the Children with Juvenile Psoriatic Arthritis

Turoňová, L.¹, Pěč, J.²

¹Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

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

korešpondencia: lenosko@centrum.sk

Súhrn

Cieľom práce bolo ohodnotiť prítomnosť skorých aterosklerotických zmien u detí s juvenilnou psoriatickou artritídou (JPSA) so stredne vysokou a vysokou aktivitou choroby a posúdiť efekt jeden rok trvajúcej liečby etanerceptom na kardiovaskulárny systém detí.

Súbor a metodika

Bolo zaradených osem detí s JPSA indikovaných k liečbe etanerceptom v porovnaní s kontrolnou skupinou. Subjekty boli vyšetrené v Centre pre indikáciu a aplikáciu biologickej liečby pediatrickým pacientom s rezistentnými formami zápalových reumatických chorôb existujúcim pri Klinike detí a dorastu Univerzitnej Nemocnice Martin. V súbore sme vyhodnocovali antropometrické údaje, klinické aj laboratórne parametre odzrkadľujúce aktivitu JPSA, lipidové spektrum, krvný tlak a hodnoty postokluzívnej prietok-mediovej vazodilatácie brachiálnej artérie (FMD %). Všetky vyšetované premenné boli vyhodnocované vo východiskovom čase pred zahájením terapie etanerceptom a opätovne prehodnotené po 12-tich mesiacoch trvania biologickej liečby.

Výsledky

Východiskovo sme v skupine detí s JPSA v porovnaní s kontrolnou skupinou zaznamenali štatisticky signifikantne nižšie hodnoty FMD % a zároveň štatisticky významne vyššie hodnoty premenných odzrkadľujúcich aktivitu choroby, tlaku krvi, hladiny celkového aj LDL cholesterolu ($p \leq 0,005$ pre všetky uvedené). Už po jednom roku liečby etanerceptom však bola v súvislosti s poklesom aktivity základného ochorenia pozorovaná plná úprava endotelovej funkcie (signifikantné zvýšenie hodnôt FMD %, $p < 0,01$) sprevádzaná štatisticky významným poklesom hodnôt všetkých ostatných vyššie uvedených proaterogénnych rizikových faktorov ($p \leq 0,005$ pre všetky uvedené).

Záver

U pacientov s JPSA môže systémový zápal značne stimulovať proaterogénne procesy už v detstve. Už po jednom roku terapie etanerceptom však bola pozorovaná plná reverzibilnosť endotelovej funkcie aj pokles hodnôt ostatných sledovaných proaterogénnych parametrov.

Kľúčové slová: kardiovaskulárne riziko, juvenilná psoriatická artritída, detský vek

Abstract

Objective: To evaluate the presence of early atherosclerotic changes in the children with juvenile psoriatic arthritis (JPSA) with moderate to high disease activity and to assess the effect of one-year-lasting treatment with etanercept on the cardiovascular system.

Material and methods: 8 children with JPSA indicated for etanercept therapy in comparison to the control group were enrolled. The subjects were examined in the Center for indication and application of biological treatment in pediatric patients with resistant forms of inflammatory rheumatic diseases existing at the Clinic of Children and Adolescents, University Hospital, Martin. We evaluated anthropometric data, clinical and laboratory parameters reflecting JPSA activity, lipid spectrum levels, blood pressure values, and post-occlusive flow-mediated vasodilation (FMD %) of brachial artery values. All investigated variables were evaluated at the baseline prior to initiation of etanercept therapy and re-evaluated after 12 months of biological treatment duration.

Results: Basically, in JPSA group statistically significantly lower FMD% values and statistically significantly higher values of variables reflecting disease activity, blood pressure, total and LDL cholesterol levels ($p \leq 0.005$ for all listed) have been recorded when compared with the control group. However, in relation to decreasing disease activity after one-year-lasting etanercept therapy, complete normalization of endothelial function (significant increase in FMD %, $p < 0.01$) accompanied by statistically significant decrease of all other monitored proatherogenic risk factors has been observed ($p < 0.005$ for all listed above).

Conclusions: In the patients with JPSA, systemic inflammation can greatly stimulate pro-atherogenic processes even during childhood. However, after one-year-lasting etanercept therapy, full reversibility of endothelial function as well as the decrease of the other monitored values of proatherogenic parameters have been observed.

Key words: cardiovascular risk, juvenile psoriatic arthritis, childhood

Úvod

Psoriáza aj psoriatická artritída (PSA) dospelého typu sa nespochybniteľne spájajú so zvýšením kardiovaskulárneho (KVS) rizika [1 – 3]. Akokoľvek, s ohľadom na neprítomnosť tradičných KVS rizikových faktorov u väčšiny detí a adolescentov ostáva ohodnotenie takto cielených dát v pediatickej populácii značne limitované. Napriek nevelkému počtu štúdií zameraných na ohodnotenie KVS rizika u detí s juvenilným typom psoriatickej artritídy, niektorí autori predsa upozorňujú na možné asociácie hyperlipidémie, obezity, hypertenzie a diabetes mellitus so psoriázou už počas detstva [4 – 6]. Recentná štúdia autorov Koebnick et al. [7] dokonca uvádza vysoké riziko vzniku juvenilnej psoriázy u obéznych detí. Navyše mnohé epidemiologické dáta deklarujú, že riziko vzniku myokardiálneho infarktu je u pacientov s dospelou formou PSA a s ťažkou formou psoriázy pomerne vysoké aj nízkych vekových skupinách, najmä za okolností, ak aj artritída je vysoko aktívna [8, 9]. Tento koncept bol jasne potvrdený vo viacerých štúdiách, ktoré dokumentujú, že veľkosť a chronicita zápalovej reakcie veľmi úzko korelujú s rozvojom endotelovej dysfunkcie (ED) [10]. Elevácia nešpecifických zápalových markerov totiž môže byť spojená s typickým dyslipidemickým vzorom a so zmenami oxidatívno-antioxidačného statusu. Napriek skutočnosti, že kardiovaskulárne príhody sú, našťastie, v detskom veku vyslovene zriedkavé, vzniká naliehavá potreba monitorovať iníciaľne proaterogénne zmeny práve počas detského veku. Endotelová dysfunkcia sa pritom považuje za veľmi skorý marker genézy aterosklerózy [11, 12]. Možno ju neinvazívne zaznamenávať detekciou postokluzívnej prietok-mediovej vazodilatácie (FMD %) brachiálnej artérie alebo *arteria carotis communis* využitím vysokosenzitivného ultrasonografu (s módom B), ako aj pomocou eTracking softvérových systémov. Softvérové vybavenie pre obe artérie je dostupné detským i dospelým pacientom na Klinike detí a dorastu JLF UK a UNM.

Materiál a metodika

Autori prezentujú dáta prospektívnej longitudinálnej štúdie, do ktorej bolo zaradených celkovo osem detí s juvenilnou psoriatickou artritídou (JPSA), priemerného veku $10,28 \pm 5,99$ roka, indikovaných na liečbu etanerceptom pre základnú chorobu v porovnaní so zdravými deťmi korešpondujúceho veku a pohlavia (pozn.: celonárodná prevalencia detí s JPSA neprevyšuje početom 40 detí). Zaradené subjekty boli vyšetrené v Centre pre indikáciu a aplikáciu biologickej liečby pediatickým pacientom s rezistentnými formami zápalových reumatických chorôb existujúcim pri Klinike detí a dorastu Univerzitetnej Nemocnice Martin v období od júna 2014 do januára 2017. Všetci vyšetřovaní pacienti naplnili kritériá ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) [13] pre diagnózu JPSA. Tieto boli nasledovné: 1. juvenilná artritída so psoriázou

alebo 2. artritída a dve z troch nasledujúcich: a) daktylitída, b) nechťové abnormality, c) rodinný výskyt psoriázy v 1. línii. V súlade s kritériami ILAR mali zaradení pacienti negatívny reumatoidný faktor (RF). Žiaden pacient nemal pozitívnu rodinnú anamnézu na HLA (*Human Leukocyte Antigen*) B27 asociované ochorenie. Nepozoroval sa začiatok choroby u HLA B27 pozitívneho chlapca po šiestom roku života a pacienti so systémovým začiatkom juvenilnej idiopatickej artritídy boli zo štúdie vylúčení. Vylúčení boli pacienti s: 1) artériovou hypertenziou (definovaná ako hodnota tlaku krvi > 95. percentil pre daný vek a pohlavie), 2) diabetes mellitus (glykémia po nočnom lačnení $\geq 7,0$ mmol/l), 3) prediabetes (glykémia ráno nalačno pohybujúca sa v rozmedzí medzi 5,6 – 6,9 mmol/l), 4) obezitou (body mass index > 95. percentil), 5) manifestným KVS ochorením. Dyslipidémia bola definovaná podľa platných noriem pre pediatické skupiny ako koncentrácia celkového cholesterolu $\geq 4,85$ mmol/l, LDL-cholesterol (*low-density lipoprotein*) $\geq 3,25$ mmol/l, HDL-cholesterol (*high-density lipoprotein*) $\leq 0,85$ mmol/l, triacylglycerolémia $\geq 1,50$ mmol/l. Žiaden pacient nebol liečený antihypertenzívmi, anti-agreganciami, ani estrogénmi, všetci zaradení pacienti boli nefajčiari. Účasť všetkých subjektov bola právne ošetrená podpísaním informovaného súhlasu, ktorý bol získaný od rodičov alebo zákonných zástupcov dieťaťa po predošlom schválení Etickou komisiou UNM v Martine. Aktivita JPSA bola hodnotená podľa kritérií autorov Giannini a kol. [14]. Premenné ohodnotenia aktivity JPSA zahŕňali: 1) celkové zhodnotenie choroby lekárom na 10 cm vizuálnej analógovej škále (VAS), 2) celkové zhodnotenie stavu pacienta rodičom na 10 cm VAS, 3) stanovenie počtu kĺbov s aktívnou artritídou, 4) stanovenie počtu kĺbov s obmedzenou pohyblivosťou, 5) vyšetřenie sedimentácie erytrocytov (FW) a C-reaktívneho proteínu (CRP), 6) vyhodnotenie funkčnej zdatnosti pacienta pomocou *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) [15]. Súborne boli vyhodnocované tieto parametre: 1) glykémia ráno nalačno, 2) lipidový profil, 3) tlak krvi, 4) body mass index (BMI), 5) vek na začiatku ochorenia, 6) trvanie JPSA, 7) položky aktivity JPSA, 8) index funkčnej neschopnosti (CHAQ). U všetkých pacientov boli vykonané cieвне merania podľa odporúčaní pre ultrasonografické ohodnotenie FMD % brachiálnej artérie [16]. Všetky uvedené premenné sa vyhodnotili v čase pred nastavením na biologickú liečbu (čas 0) a po 12-mesačnej liečbe etanerceptom (čas 12). Pre prítomnosť aktívnej artritídy pred nastavením na biologickú liečbu boli všetky zaradené subjekty zo skupiny JIA v čase 0 liečené nesteroidovými antireumatikami (NSAIDs) v terapeutickej dávke. Z uvedeného počtu v čase 0 spolu 2 (25 %) detí užívali ibuprofén (30 mg/kg/24h) a celkovo 6 (75 %) detí užívalo naproxén (10 – 20 mg/kg/24h). Všetky deti s JIA boli tiež vo východiskovom štádiu liečené liekmi modifikujúcimi chorobu (DMARDs). Zo zaradených subjektov spolu 2 (25 %) detí užívali v čase 0 sulfasalazín (50 mg/kg/24h)

a celkovo 6 subjektov bolo liečených metotrexátom (0,3 – 0,5 mg/kg p. o. alebo s. c. raz týždenne). Pre závažnosť choroby bolo v skupine detí s JIA spolu 5 (50 %) pacientov vo východiskovom čase liečených prednizolónom (≥ 10 mg). Kumulatívna denná dávka prednizolónu sa u týchto pacientov pohybovala na úrovni 65 mg/24h. Následne bola u subjektov s JPSA zahájená biologická liečba etanerceptom v štandardnej pediatrickej dávke 0,4 mg/kg s.c. dvakrát týždenne.

Štatistická analýza

Výsledky sme analyzovali za použitia štatistických programov SPSS (verzia 14.0, SPSS Inc., Chicago, IL 60606-6412, USA). Numerické dáta prezentujeme ako mean (SD), neparametrické dáta uvádzame ako mean, median, range. Nominálne dáta uvádzame priamo číselným a percentuálnym vyjadrením. Kategorické dáta boli porovnávané pomocou Fisherovho exaktného testu. FMD % medzi skupinou pacientov a kontrolnou skupinou sme porovnávali za použitia Mann-Whitneyho testu. Na porovnanie dát v čase 0 (pred nastavením na biologickú liečbu) a v čase 12 (po 12 mesiacoch biologickej liečby) bol použitý párový t-test. Pearsonov korelačný koeficient r a jeho p sa použili na ohodnotenie asociácií medzi FMD % a premennými majúcimi vzťah k cievnemu postihnutiu (tlak krvi, lipidové spektrum, CRP, FW). $P \leq 0,05$ má vyjadriť štatistickú významnosť medzi porovnávanými premennými.

Výsledky

Základné charakteristiky a laboratórne parametre detí s JPSA v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých detí sú uvedené v tabuľke č. 1. Všetky deti s JPSA v čase 0 aktívnu artritídu najmenej dvoch alebo viacerých, prevažne periférnych kĺbov. Priemerný vek pri nástupe JPSA predstavoval $8,25 \pm 4,3$ roka. V čase, keď boli vykonané cieвне merania, sa priemerná dĺžka trvania choroby pohybovala na úrovni $2,03 \pm 1,3$ roka a priemerný počet aktívne postihnutých kĺbov sa pohyboval na úrovni $8,2 \pm 3,3$. V oboch skupinách (skupina detí s JIA vs. kontrolný súbor zdravých detí) sme vyšetrili subjekty korešponujúceho veku, pohlavia, výšky, BMI (*body mass index*) a pubertálneho štádia. Podľa očakávaní sme východiskovo v skupine detí s JPSA zaznamenali signifikantne vyššie hodnoty nešpecifických zápalových markerov a štatisticky významne vyššie koncentrácie celkového cholesterolu, triacylglycerolov a LDL cholesterolu ($p \leq 0,005$). Medzi skupinou detí s JPSA a kontrolnou skupinou zdravých detí nebol signifikantný rozdiel, pokiaľ ide o koncentrácie HDL cholesterolu ($p = 0,81$). Uvádzané zmeny boli v skupine detí s JPSA vo východiskovom štádiu asociované so signifikantným znížením FMD % brachiálnej artérie v porovnaní s kontrolným súborom ($p \leq 0,005$). Rovnako boli v skupine detí s JIA v čase 0 signifikantne vyššie hodnoty krvného tlaku. Signifikantné korelácie tiež boli medzi hodnotami FMD % a koncentráciou celkového cholesterolu ($p < 0,05$; $r = 0,39$), LDL cholesterolu ($p < 0,01$; $r = 0,42$), FW ($p < 0,01$; $r = 0,36$), hodnotami systolického a diastolického tlaku krvi ($p < 0,01$, $r = 0,27$) a $p < 0,01$, $r = 0,29$) či hodnotami CRP ($p = 0,01$; $r = 0,41$).

Tabuľka č. 1 • Základná charakteristika detí s juvenilnou psoriatickou artritídou (JPSA)

Premenná	Pacienti s JPSA	Kontroly	P
Vek (roky), mean (SD)	10,28 (5,99)	10,49 (4,33)	0,97
Chlapci/dievčatá, n	3/5	3/5	1,00
Výška (cm), mean (SD)	147,1 (7,2)	151,2 (8,0)	0,19
Hmotnosť (kg), mean (SD)	43,7 (5,2)	41,6 (3,6)	0,34
BMI, mean (SD)	21,2 (5,2)	20,3 (4,3)	0,21
Systolický tlak krvi (mmHg), mean (SD)	118,1 (5,01)	103 (6,02)	<0,005
Diastolický tlak krvi (mmHg), mean(SD)	68,04 (5,68)	61,2 (6,67)	<0,005
Celkový cholesterol, mmol/l, mean (SD)	4,84 (0,49)	3,70 (0,36)	<0,005
HDL, mmol/l, mean (SD)	1,26 (0,27)	1,27 (0,26)	0,81
LDL, mmol/l, mean (SD)	3,25 (0,58)	2,01 (0,39)	<0,005
Triacylglyceroly, mmol/l, mean (SD)	1,31 (0,36)	0,49 (0,18)	<0,005
FW (mm/1. h)	48,45 (20,08)	7,33 (3,17)	<0,005
CRP (mg/l)	13,86 (9,39)	0,32 (3,19)	<0,005
FMD % {mean (SD); median; range}	6,39 % (4,78); 5,56; 0,3-13	10,18 % (1,62),9,6, 6,6-13,1	<0,01

JPSA: juvenilná psoriatická artritída; BMI: body mass index; FW: rýchlosť sedimentácie erytrocytov; CRP: C-reaktívny proteín; FMD %: post-okluzívna prietok-mediovaná vazodilatácia brachiálnej artérie

Antropometrické charakteristiky a laboratórne parametre detí s JPSA vo východiskovom štádiu a po 12 mesiacoch liečby biologickými preparátmi anti TNF- α uvádzame v tabuľke č. 2. Počas sledovaného jednoročného obdobia hladina celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolov však na liečbe biologikami signifikantne poklesla ($p \leq 0,005$). Významne sa zlepšila aj endotelová funkcia (FMD %, $p < 0,01$). Rovnako sme po 12-mesačnej liečbe etanerceptom zaznamenali v sledovanej skupine detí s JPSA významný pokles nešpecifických zápalových markerov a hodnôt tlaku krvi ($p \leq 0,005$).

Diskusia

Pacienti so psoriázou a psoriatickými artritídami majú vysoké riziko vzniku kardiálnych a iných vaskulárnych okluzívnych príhod, ktoré nemusí byť nutne spojené s koexistenciou tradičných rizikových KVS faktorov ako sú hypertenzia, diabetes, obezita, dylipidémia, či fajčenie [17]. Existujú dôkazy o tom, že systémový zápal samotný, zmenené cytokínové indexy a alterovaný oxidatívno-anti-oxidatívny status predstavujú rovnako významné promotory pre iniciáciu a progresiu aterosklerózy [18]. Prozápalové cytokíny, vrátane TNF- α , vznikajúce u týchto pacientov v synoviovom tkanive, sú totiž schopné vyvolať zmeny vo vzdialených orgánoch a zapríčiniť tak genézu celého spektra proaterogénnych zmien [17]. Systémový zápal tiež môže viesť k štrukturálnym zmenám lipoproteínov a vyústiť do nepriaznivého, takzvaného proaterogénneho lipoproteínového fenotypu, charakterizovaného znížením HDL cholesterolu, zvýšenou koncentráciou triacylglycerolov a eleváciou hodnôt LDL cholesterolu [19]. TNF- α navyše zvyšuje hladinu PAI-1, ktorý potláča aktivitu tkanivového

typu plasminogén-aktivátora. Z tohto dôvodu môže dôjsť k poruche fibrinolýzy a k narušeniu inhibície zrážania krvi [20]. Prozápalové cytokíny tiež môžu navodiť stav inzulínovej rezistencie a z tohto premeniacu kaskádu metabolických dôsledkov [21, 22]. Javí sa teda, že kumulatívne poškodenie endotelu, vyvolané samotným zápalom, skutočne môže mať za následok predčasný rozvoj subklinickej aterosklerózy už u detí a to aj v prípade absencie tradičných KVS rizikových faktorov v nízkych vekových skupinách. Hoci mnoho autorov popisuje významnú redukciu KVS rizika u dospelých pacientov so psoriázou a psoriatickou artritídou [20, 23] vplyvom anti TNF- α liečby, takto zamerané štúdie vo vzťahu k pediatrickej populácii prakticky absentujú. V našom súbore deklaruje prítomnosť endotelovej dysfunkcie sprevádzanú iniciáciou ľahkých posunov lipidovom spektre vo východiskovom štádiu vysokej aktivity reumatického procesu už u detí. Avšak zároveň môžeme konštatovať, že počas jednoročného liečebného zásahu preparátmi anti TNF- α sme v tejto skupine detí pozorovali štatisticky nielen významný pokles sledovaných proaterogénnych parametrov ale aj plnú úpravu endotelovej funkcie.

Záver

Záverom môžno uviesť, že chronický systémový zápal značne ovplyvňuje vznik prematúrnej aterosklerózy u pacientov s JPSA už v priebehu detstva. Včasnou a primeranou liečbou však možno už po jednom roku anti TNF- α terapie významne potlačiť nielen aktivitu choroby, ale i dosiahnuť plnú reverzibilnosť endotelovej funkcie a iniciálnych metabolických posunov. Benefitom sa javí byť perspektíva významného zníženia kardiovaskulárneho rizika po prechode do dospelosti.

Tabuľka č. 2 • Vybrané charakteristiky s JPSA v porovnaní pred zahájením biologickej liečby a po 12-mesačnej liečbe etanerceptom

Premenná	Čas 0	Po 12-mesačnej liečbe	P
Výška (cm), mean (SD)	147,1 (7,2)	152,8 (7,1)	0,16
Hmotnosť (kg), mean (SD)	43,7 (5,2)	47,8 (2,9)	0,13
BMI, mean (SD)	21,2 (5,2)	21,4 (3,1)	0,83
Systolický tlak krvi (mmHg), mean (SD)	118,1 (5,01)	106 (3,44)	<0,005
Diastolický tlak krvi (mmHg), mean (SD)	68,04 (5,68)	60,0 (7,1)	<0,005
Celkový cholesterol, mmol/l, mean (SD)	4,84 (0,49)	3,50 (0,33)	<0,05
HDL, mmol/l, mean (SD)	1,26 (0,27)	1,25 (0,34)	0,86
LDL, mmol/l, mean (SD)	3,25 (0,58)	2,22 (0,13)	<0,01
Triacylglyceroly, mmol/l, mean (SD)	1,31 (0,36)	0,59 (0,14)	<0,01
FW (mm/h)	48,45 (20,8)	10,15 (3,26)	<0,005
CRP (mg/l)	13,86 (9,39)	0,39 (0,49)	<0,005
FMD % {mean (SD); median; range}	6,39 % (4,78); 5,56; 0,3-13	9,32 % (2,85); 8,9; 6,1-13,0	<0,005

BMI: body mass index; FW: rýchlosť sedimentácie erytrocytov; CRP: C-reaktívny proteín; FMD%: post-okluzívna prietok-mediovaná vazodilatácia brachiálnej artérie



Meníme životy pacientov k lepšiemu

Pokračujeme v inováciách pre zlepšenie kvality života pacientov...



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 dospievajúci:** 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 periférne demyelinizačné ochorenia. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa musí postupovať opatrne. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy. U pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukcii antidiabetických liekov. **Interakcie:** Neodporúča sa kombinovať Enbrel s anakinrou, abataceptom, opatrnosť sa vyžaduje v kombinácii so sulfasalazínom. **Gravidita a laktácia:** Ženy v reprodukčnom veku: Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť používať vhodnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby. Použitie Enbrelu u gravidných žien sa neodporúča. Laktácia sa musí počas liečby prerušiť alebo sa pozastaviť liečba. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** *Veľmi časté:* infekcie vrátane infekcií horných dýchacích ciest, bronchitídy, cystitídy, 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 lekársky predpis. Dátum aktualizovania skrátenej informácie o lieku: Január 2016. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británie. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o.z., tel: +421-2-3355 5500.

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



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



Literatúra

1. Gisondi P, Tessari G, Conti A et al: Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007, 157: 68-73.
2. Naldi L, Mercuri SR: Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther* 2010, 23: 114-118.
3. Ulusoy RE, Karabudak O, Yokusoglu M et al: Noninvasive assessment of impaired endothelial function in psoriasis. *Rheumatol Int* 2010, 30: 479-483.
4. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA et al: Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010, 162: 633-636.
5. Boccardi D, Menni S, La VC et al: Overweight and childhood psoriasis. *Br J Dermatol*, 2009, 161: 484-486.
6. Zhu KJ, He SM, Zhang C et al: Relationship of the body mass index and childhood psoriasis in a Chinese Han population: a hospital-based study. *J Dermatol* 2012, 39: 181-183.
7. Koebnick C, Black MH, Smith N et al: The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr* 2011, 159: 577-583.
8. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M et al: Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011, 270: 147-157.
9. Brauchli YB, Jick SS, Meier R: Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br J Dermatol* 2008, 159: 1331-1337.
10. del Rincon I, Williams K, Stern MP et al: Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 1833-1840.
11. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ: Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007, 115: 1285-1295.
12. Rubinshtein R, Kubin JT, Soffler M et al: Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010, 31: 1142-1148.
13. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004, 31: 390-392.
14. Giannini EG, Ruperto N, Ravelli A et al: Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997, 40: 1202-1209.
15. Singh G, Athreya BH, Fries JF et al: Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994, 37: 1761-1769.
16. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39: 257-265.
17. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *J Am Med Assoc* 2006, 292: 1735-1741.
18. Sattar N, McCarey DW, Capell H et al: Explaining how "highgrade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003, 108, 2957-2963.
19. Woo P: Cytokines and juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2002, 4: 452-457.
20. Rotter V, Nagaev I, Smith U: Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003; 278: 45777-45784.
21. Sherer Y, Shoenfeld Y: Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2: 99-106.
22. Vojtková J, Čiljaková M: Diabetes mellitus typu 1 a endokrinný systém. *Pediatrica (Bratisl)* 2013, 8(2), 103-107.
23. Churton S, Brown L, Shin TM, Korman NJ: Does treatment of psoriasis reduce the risk of cardiovascular diseases? *Drugs* 2014, 74: 169-182.

Táto práca bola podporená Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky. Grant č. 2012/28-UKMA-5.

Guselkumab – prvý selektívny blokátor interleukínu-23

Guselkumab – the First Selective Interleukin-23 Blocker

Urbanček, S.

Dermatovenerologická klinika SZU, FNŠP F.D. Roosevelta Banská Bystrica

korešpondencia: surbancek@nspbb.sk

Súhrn

Psoriáza je chronické, imunologicky mediovane zápalové ochorenie. Biologiká zasahujú do tohto patologického procesu rôznymi mechanizmami. Od vstupu biologických liekov na farmaceutických trhoch boli vyvíjané nové molekuly s postupne sa zvyšujúcou účinnosťou a lepším bezpečnostným profilom. Príbeh biologik prešiel etapou anti-TNF preparátov, blokady interleukínov 12/23 a liečby zacielenej proti interleukínu-17. Portfólio dostupných biologik aktuálne umožňuje dosiahnuť optimálny efekt u väčšiny pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou. Napriek tomu sú stále prítomné určité problémy vo vzťahu k liečbe. Časť pacientov je kompenzovaná suboptimálne, problémom ostáva dlhodobé prežívanie na jednom preparáte, komorbidity často nie sú uspokojivo kompenzované, liečba zriedka naplňa individuálne potreby pacienta.

Kľúčové slová: guselkumab, IL-23, VOYAGE 1, VOYAGE 2

Abstract

Psoriasis is a chronic, immunologically mediated inflammatory disease. Biologics interfere in this pathological process by various mechanisms. Since the entering of biological medicines, new molecules have been developed on the pharmaceutical markets with gradually increased efficacy and improved safety profile. The story of biologics passed through the phases of anti-TNF preparations, blockade of the interleukins-12/23 and treatment aimed at interleukin-17. The portfolio of available biologics currently enables to reach the optimum effect in the majority of patients with medium-to-severe psoriasis. In spite of this there are still certain problems present in relation to the treatment. Part of the patients are compensated suboptimally; the problem which remains is a long-term survival on one preparation; comorbidities are often not satisfactorily compensated; the treatment rarely meets individual needs of the patient.

Key words: guselkumab, IL-23, VOYAGE 1, VOYAGE 2

Úvod

Novou skupinou v rodine antipsoriatických biologik je liečba zacielená proti interleukínu-23 (IL-23). IL-23 stimuluje produkciu TNF- α , IL-17A, a IL-22, cytokínov implikovaných v patogenéze psoriázy [1, 2, 3]. Selektívna inhibícia IL-23 spôsobuje klinické zlepšenie psoriázy, sprevádzané aj úpravou na molekulovej úrovni [4, 5, 6, 7].

Guselkumab je humánna protilátka triedy IgG1 lambda blokujúca IL-23. Vysokú účinnosť potvrdili štúdie fázy I a II [4, 7]. Cieľom fázy III registračných štúdií VOYAGE 1 [8] a VOYAGE 2 [9] bolo zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti guselkumabu voči placebo a adalimumabu. VOYAGE 1 hodnotil účinnosť ročnej kontinuálnej liečby, u VOYAGE 2 bola liečba prerušovaná a umožňovala zmenu liečby z adalimumabu na guselkumab [10, 11, 12, 13].

VOYAGE 1

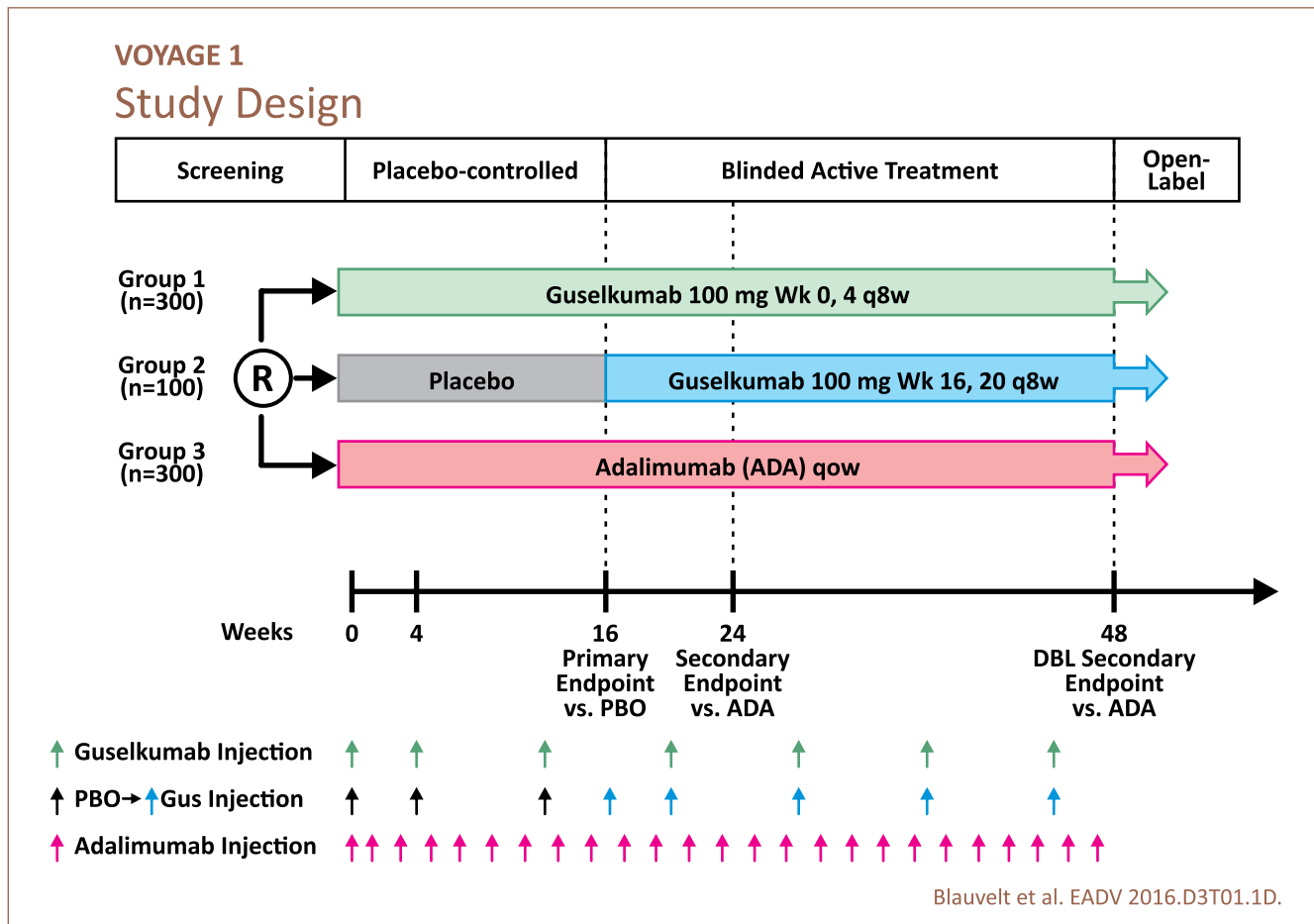
Dizajn klinického skúšania VOYAGE 1 je na Obr. 1. Po 16-týždňovej perióde kontrolovanej placebo nasledovala

porovnávací fáza guselkumabu s adalimumabom v štandardnom dávkovaní do 48. týždňa. Do klinického skúšania bolo zaradených 837 pacientov.

Ko-primárnymi cieľmi bolo dosiahnutie skóre IGA (*Investigator Global Assessment*) 0/1 (čistá/takmer čistá koža) a podiel pacientov s dosiahnutým PASI 90 v 16. týždni v porovnaní s placebo. Sekundárnymi cieľmi bolo stanovenie účinnosti v jednotlivých lokalitách (napr. kapilícium, palmoplantárna psoriáza) a výsledky reportované pacientom (napr. psoriatické symptómy, kvalita života a pod.).

Účinnosť

Guselkumab bol účinnejší ako placebo a adalimumab v ko-primárnych a všetkých hlavných sekundárnych cieľoch ($P < 0.001$). V 16. týždni v porovnaní s placebo dosiahlo IGA 0/1 signifikantne viac pacientov (85,1 vs. 6,9 %) a PASI 90 (73,3 vs. 2,9 %) (Obr. 2).

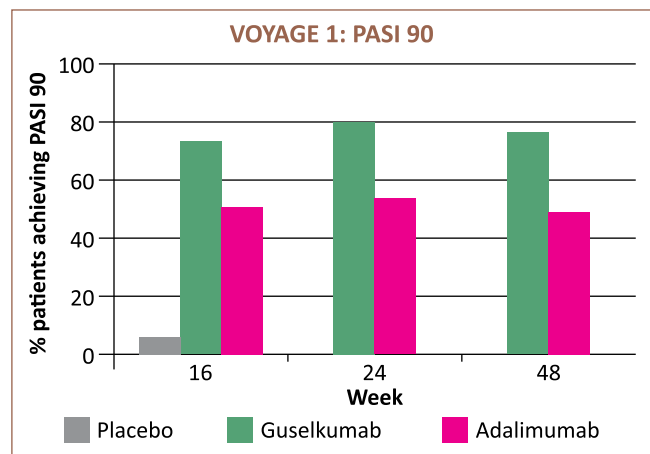


Obr. 1 • Dizajn štúdie VOYAGE 1

Podobne signifikantne väčší podiel pacientov dosiahol v 16. týždni guselkumab voči adalimumabu (IGA 0/1 85,1 % vs. 65,9 %, PASI 90 73,3 % vs. 49,7 %, PASI 75 91,2 % vs. 73,1 %). Tieto údaje boli konzistentne dosiahnuté v 24. a 48. týždni. Signifikantne významnejšie zlepšenie psoriázy kapilícia bolo zistené v ramene guselkumabu voči placebo v 16. týždni a voči adalimumabu v 24. a 48. týždni ($P < 0.001$ vo všetkých porovnaníach). Skóre kvality života hodnotené dotazníkom DLQI a PSSD (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) vyznelo signifikantne lepšie voči placebo v 16. týždni a voči adalimumabu v 24. a 48. týždni (dosiahnuté $P < 0.001$ vo všetkých porovnaníach).

Bezpečnosť

V priebehu periódy kontrolovanej placebom (týždeň 0 – 16) bol podiel pacientov s aspoň jedným závažným nežiaducim účinkom a nežiaducimi účinkami porovnateľný vo všetkých troch ramenách. Najčastejšími nežiaducimi účinkami bola nazofaryngitída a infekty horných dýchacích ciest. V guselkumabovom ramene bol zaznamenaný jeden prípad bazocelulárneho karcinómu. Hlásený bol jeden prípad závažného kardiovaskulárneho účinku (infarkt myokardu) v ramene guselkumabu a adalimumabu v 16. týždni. Podobne bol porovnateľný výskyt závažných nežiaducich



Obr. 2 • Podiel pacientov, ktorí dosiahli PASI 90 v štúdiu VOYAGE 1

účinkov a nežiaducich účinkov v ramene guselkumabu a adalimumabu v 24. a 48. týždni. Boli hlásené dva ďalšie bazocelulárne karcinómy (1 v ramene guselkumabu a 1 v ramene adalimumabu). Reakcie v mieste vpichu sa vyskytli u 9 % pacientov v ramene adalimumabu a u 2,2 % v ramene guselkumabu. Protilátky proti guselkumabu boli detegované u 5,3 % pacientov. Protilátky mali nízky titer (81 % pacientov - 1:320) a neovplyvňovali účinnosť liečby.

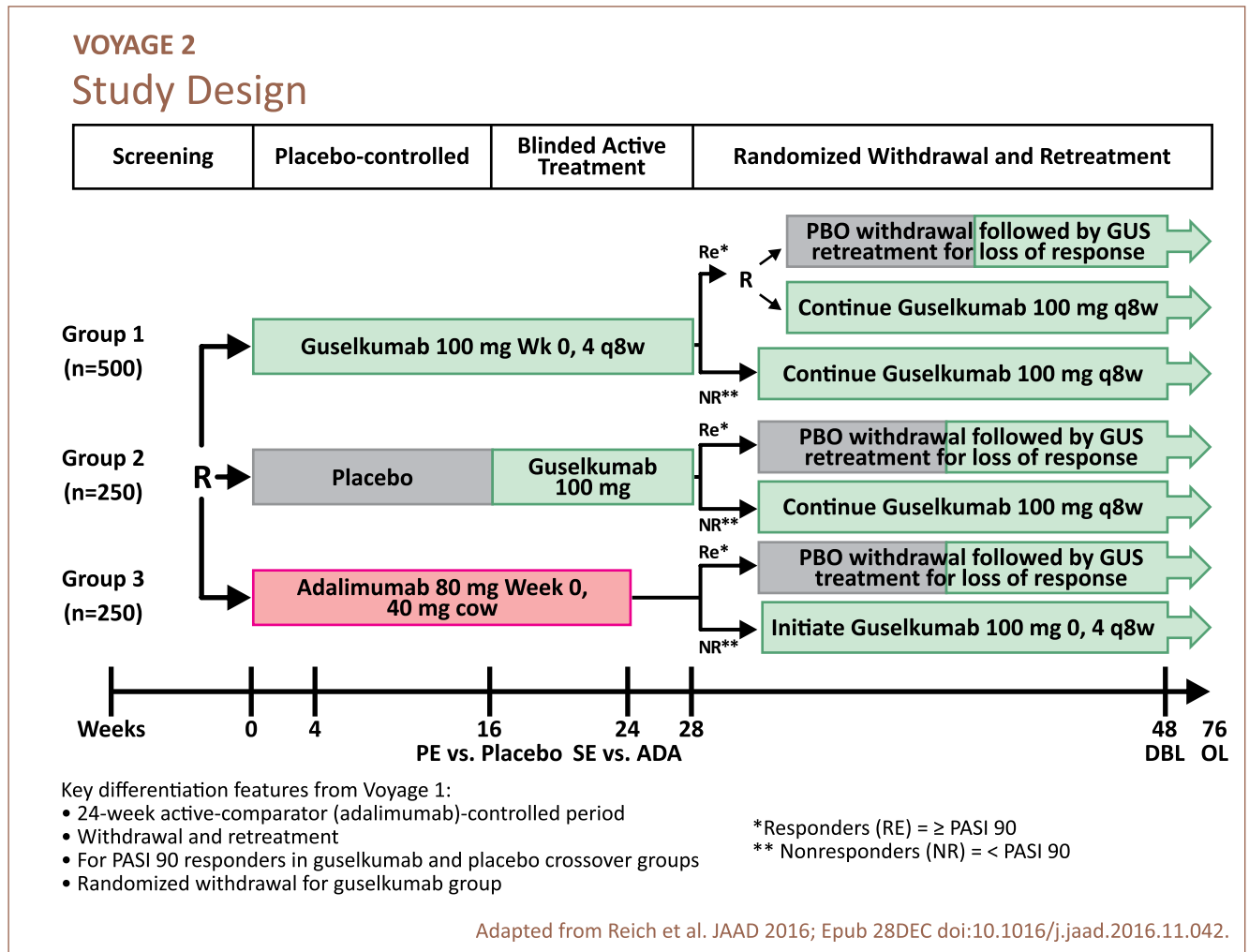
VOYAGE 2

VOYAGE 2 bola fáza III multicentrickej randomizovanej štúdie kontrolovanej placebom a adalimumabom. Klinického skúšania sa zúčastnilo 115 centier, randomizovaných bolo 992 pacientov. Dizajn štúdie je znázornený na Obr. 3.

Na uvedenom dizajne bolo neštandardné, že pri re-randomizácii v 28. týždni boli takmer všetci responderi, ktorí dosiahli PASI 90, zaradení do ramena placeba a následne pri strate účinku o 50 % nastavení na guselkumab.

Dávkovanie guselkumabu bolo rovnaké ako v klinickom skúšaní VOYAGE 1.

Ko-primárnymi cieľmi boli podiel pacientov s dosiahnutým IGA 0/1 a PASI 90 v 16. týždni v ramene guselkumabu v porovnaní s placebom. Sekundárnymi cieľmi boli meranie účinnosti liečby v špecifických lokalitách (napr. kapilícium) a pacientom reportované výsledky (symptómy psoriázy, HR-QoL (*Health-related quality of life*) u guselkumabu a placeba.



Obr. 3 • Dizajn štúdie VOYAGE 2

Účinnosť

Guselkumab dosiahol signifikantne najvyššiu účinnosť v oboch ko-primárnych cieľoch a hlavných sekundárnych cieľoch ($P < 0,001$ vo všetkých porovaniach). IGA 0/1 dosiahol guselkumab v porovnaní s placebom v 16. týždni 84,1 % vs. 8,5 % a PASI 90 70 % vs. 2,4 %. Porovnanie guselkumabu s adalimumabom vyznelo v 16. týždni v prospech guselkumabu: IGA 0/1 84,1 % vs. 67,7 %, PASI 90 70,0 % vs. 46,8 %, PASI 75 86,3 % vs. 68,5 % (Obr. 4). Signifikantne vyššie zlepšenie kvality života

v porovnaní s placebom a adalimumabom bolo stanovené v 24. a 48. týždni.

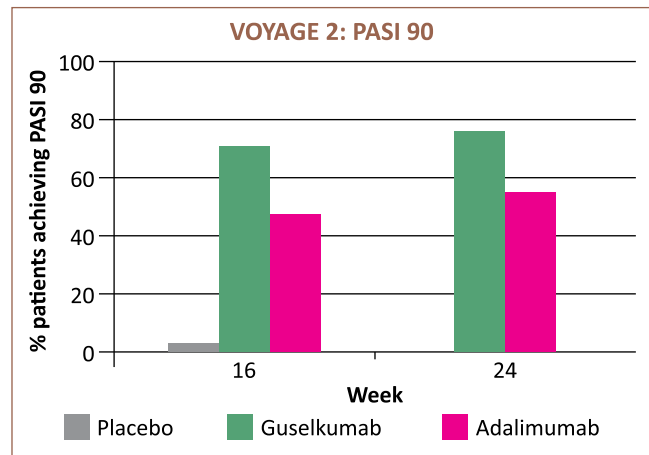
Súčasťou pozorovania bolo sledovanie účinnosti u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe s guselkumabom s pacientami re-randomizovanými v 28. týždni na placebo. Priemerný čas udržania PASI 90 bol 15,2 týždňa, pričom prejavy sa začali zhoršovať v 5. týždni po vynechaní lieku. V 48. týždni sa PASI 90 udržalo u 88,6 % pacientov v skupine bez prerušenia liečby vs. 36,8 % pacientov v ramene s prerušenou terapiou. Indexy kvality života boli signifikantne lepšie v skupine bez prerušenia liečby ($P < 0,0001$).

Bezpečnosť

Bezpečnostné údaje boli porovnateľné s údajmi obdržanými v sledovaní VOYAGE 1. V úvodnej 16-týždňovej fáze kontrolovanej placebo boli nežiaduce účinky vedúce k prerušeniu liečby a závažné nežiaduce účinky porovnateľné s placebo. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli nazofaryngitída, bolesti hlavy a infekcie horných dýchacích ciest. Výskyt infekcií bol vo všetkých ramenách porovnateľný. Do 16. týždňa nebola hlásená žiadna malignita ako ani nežiaduce účinky vedúce k prerušeniu liečby. Závažné nežiaduce účinky a infekcie boli porovnateľné s liečbou adalimumabom v týždni 0 – 28. Závažné infekcie boli referované v porovnateľnom počte v ramene guselkumabu (bronchitída, erysipelas, infekcie mäkkých tkanív) a adalimumabu (diseminovaná tuberkulóza a jeden TBC absces). V ramene guselkumabu bol do 28. týždňa hlásený jeden karcinóm prostaty, jeden bazocelulárny karcinóm a jeden spinocelulárny karcinóm. Do 48. týždňa sa vyskytli dva prípady nemelanómovej rakoviny kože v ramene placebo-guselkumab (1-krát bazocelulárny a 1-krát spinocelulárny karcinóm). Po jednom prípade infarktu myokardu bolo referovaných v skupine guselkumabu a adalimumabu do 28. týždňa a jeden závažný kardiovaskulárny účinok bol hlásený do 48. týždňa.

Podobne ako v štúdiu VOYAGE 1 boli detegované protilátky proti guselkumabu u 6,6 % pacientov, ich titer však bol nízky (1:160). Uvedené protilátky neznižovali účinnosť lieku.

Obe uvedené štúdie ukázali vysokú účinnosť guselkumabu v liečbe psoriázy meranú nástrojmi IGA a PASI. PASI 90 dosiahol v 16. týždni v prvej štúdiu 73,3 % a v druhej štúdiu 70,0 % pacientov. Potvrdila sa jeho vysoká účinnosť v liečbe psoriázy v problematických lokalitách (kapilícium, nechty, palmoplantárna oblasť). Klinické zlepšenie korelovalo so zlepšením kvality života [14]. Pritom nedávno publikovaná štúdia potvrdila, že práve pacienti s dosiahnutým PASI 90



Obr. 4 • Podiel pacientov, ktorí dosiahli PASI 90 v 16. a v 24. týždni v štúdiu VOYAGE 2

a 100 dosahujú významne vyššiu kvalitu života ako pacienti s PASI 75. Guselkumab bol účinný aj u pacientov, ktorí zlyhali na liečbe adalimumabom. Štúdia VOYAGE 2 dokázala, že dosiahnutie PASI 90 po prerušení bolo problematickejšie ako pri kontinuálnej liečbe [15].

Z nežiaducich účinkov boli najčastejšie nazofaryngitída a respiračné infekty. Závažné kardiovaskulárne účinky boli porovnateľné s placebo a adalimumabom. Celkovo boli hlásené 4 prípady nemelanómových nádorov kože, ktoré sú však v psoriatickej populácii častejšie, najmä v dôsledku zvýšenej expozície UV žiarenia [16]. Bližšia analýza týchto pacientov nebola publikovaná. Tvorba protilátok proti lieku bola nízka (5,3 % a 6,6 %) a neovplyvňovala účinnosť liečby. Prezentované údaje účinnosti a bezpečnosti sú príslubom z hľadiska ďalšieho rozširovania portfólia antipsoriatických biologík. Na poslednom kongrese EADV v Ženeve boli prezentované dvojročné údaje, potvrdzujúce pretrvávajúci efekt počas 100-týždňového sledovania [17].

Literatúra

1. Reich K, Papp KA, Matheson RT, et al: Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2015; 24: 529-535.
2. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK: Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009; 361: 888-898.
3. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al: Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature.* 2007; 445: 648-651.
4. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, et al: A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2015; 373:136-144.
5. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, et al: Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 116-124. e7.
6. Papp K, Thaci D, Reich K, et al: Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015; 173: 930-939.
7. Sofen H, Smith S, Matheson RT, et al: Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1032-1040.
8. Blauvelt A, Papp K, Griffiths CE, et al: Efficacy and safety of guselkumab, an anti-IL-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of moderate-to-severe psoriasis: results from the phase III VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76: 405-417.

9. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Li S, Shen YK, Gordon KB: Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate-to-severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76: 418-431. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042. Epub 2017 Jan 2.
10. Brezinski EA, Armstrong AW: Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PloS One*. 2012; 7: e33486.
11. Doshi JA, Takeshita J, Pinto L, et al: Biologic therapy adherence, discontinuation, switching, and restarting among patients with psoriasis in the US Medicare population. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 1057-1065. e1054.
12. Bonafede M, Johnson BH, Fox KM, et al: Treatment patterns with etanercept and adalimumab for psoriatic diseases in a real-world setting. *J Dermatolog Treat*. 2013; 24: 369-373.
13. Svedbom A, Dalen J, Mamolo C, et al: Treatment patterns with topicals, traditional systemics and biologics in psoriasis – a Swedish database analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 215-223.
14. Nakamura M, Lee K, Jeon C, Sekhon S, Afifi L, Yan D, Lee K, Bhutani T: Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017; Sep; 7 (3): 281-292.
15. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat J-H, Harnam N, Kaul M: Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology (Basel)*. 2008; 216 (3): 260–270.
16. Asgari MM, Ray GT, Geier JL, Quesenberry CP: Malignancy rates in a large cohort of patients with systemically treated psoriasis in a managed care population. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76 (4): 632–638.
17. Griffiths EM, Papp K, Kimball AB, Randazzo B, Wasfi Y, Li S, Shen Y-K, Blauvelt A: Two-year Efficacy and Safety of Guselkumab for Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Phase 3 VOYAGE 1 Trial. 26-th Congress EADV, 13-17 september 2017; Geneva.

*Tento článok vznikol s podporou spoločnosti Johnson & Johnson s.r.o., divízia Janssen.
PHSK/GUS/1217/0001*

Stelara[®] pre beh na dlhú trať v indikáciách¹



- Psoriáza
- Psoriatická artritída
- Crohnova choroba



SPC STELARA



Skrátaná informácia o lieku STELARA:

Názov lieku a lieková forma: STELARA 45 mg, resp. 90 mg injekčný roztok, resp. injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke. STELARA 130 mg koncentrát na infúzy naplnený v injekčnej striekačke obsahuje ustekinumab 45 mg v 0,5 ml, resp. 90 mg v 1,0 ml. Infúzy naplnené v injekčnej striekačke obsahuje 30 mg ustekinumabu v 26 ml (5 mg/ml). **Účinná látka:** Injekčný roztok a roztok naplnený v injekčnej striekačke: Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej formy psoriázy u dospelých pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď na iné systémové terapie, vrátane cyklosporínu, MTX alebo PUVA, prípadne sú im takéto terapie kontraindikované alebo ich netolerujú. Liečba psoriatickej artritídy u dospelých pacientov v monoterapii alebo v kombinácii s MTX, ak nebola odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD dostatočná. Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u adolescentných pacientov od 12 rokov a starších, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní alebo netolerujú iné systémové terapie alebo fototerapie. Liečba dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, u ktorých odpoveď buď na konvenčnú terapiu, alebo na terapiu antagonistom tumor nekrotizujúceho faktoru alfa - TNF α bola neadekvátna, alebo došlo ku strate odpovede, alebo takúto terapiu netolerujú, alebo je im kontraindikovaná. **Indikácie** (platné pre infúzy): Liečba dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, u ktorých odpoveď buď na konvenčnú terapiu, alebo na terapiu antagonistom tumor nekrotizujúceho faktoru alfa - TNF α bola neadekvátna, alebo došlo ku strate odpovede, alebo takúto terapiu netolerujú, alebo je im kontraindikovaná. **Indikácie** (platné pre infúzy): Liečba dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, u ktorých odpoveď buď na konvenčnú terapiu, alebo na terapiu antagonistom tumor nekrotizujúceho faktoru alfa - TNF α bola neadekvátna, alebo došlo ku strate odpovede, alebo takúto terapiu netolerujú, alebo je im kontraindikovaná. **Zvláštne upozornenie:** Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku infekcií a reaktivovať latentné infekcie. Pred začatím terapie liekom STELARA je potrebné pacienta vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy. STELARA sa nesmie podávať chorým s aktívnou tuberkulózou. Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku malignity. Živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny (ako BCG) sa nesmú podávať súčasne s liekom STELARA. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa terapia nemá podávať najmenej 15 týždňov od poslednej dávky, a k terapii sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní, zriedkavo sa môže vyskytnúť anafylaxia a angioedém. U pacientov so psoriázou bola po liečbe ustekinumabom hlásená exfoliatívna dermatitída. Krytý ihly na striekačke v prípade STELARY naplnených striekačiek je vyrobený zo suchej prírodnej gúmy (derivát latexu), čo môže u jedincov citlivých na latex vyvolať alergickú reakciu. Podrobné informácie nájdete v SPC. **Nežiaduce účinky a predávkovanie:** Najčastejšie: nazofaryngitída, bolesť hlavy a infekcia horných dýchacích ciest. Najzávažnejšia: závažná reakcia z precitlivenosti vrátane anafylaxie. Jednotlivé dávky v množstve do 6 mg/kg bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. Ďalšie

info v SmPC. **Interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí. Živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny (ako BCG) sa nesmú podávať súčasne s liekom STELARA. V štúdiách so psoriatickou artritídou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie MTX malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť STELARY. V štúdiách s Crohnovou chorobou sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie imunosupresív alebo kortikosteroidov malo vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť STELARY. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Ložisková psoriáza a psoriatická artritída: úvodná dávka 45 mg podaná subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 45 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov. U pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď ani po 28 týždňoch liečby, treba uvažovať o prerušení terapie. Pacienti s hmotnosťou > 100 kg: 90 mg subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 90 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov. Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov (12 rokov a viac): odporúčaná dávka je odvodnená od telesnej hmotnosti v čase dávkovania v 0. a 4. týždni, a potom každých 12 týždňov ako subkutánna injekcia. Spôsob podávania: subkutánna injekcia, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou. Crohnova choroba: úvodná jednorazová intravenózna dávka v závislosti od hmotnosti pacienta približne 6mg/kg. Následne po 8 týždňoch 90mg subkutánna injekcia. Po tomto sa odporúča dávkovanie každých 12 týždňov. Pacienti, ktorí nemali primeranú odpoveď v 8. týždni po prvej subkutánnej dávke, môžu v tom čase dostať druhú subkutánnu dávku. Pacienti, ktorí stratia odpoveď pri dávkovaní každých 12 týždňov, môžu mať prínos zo zvýšenia frekvencie dávkovania na každých 8 týždňov. Podrobné info v SmPC. **Ďalšie upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke, chrániť pred mrazom a svetlom. **Dátum poslednej revízie textu:** 10/2017. **Spôsob výdaja lieku:** Liek je viazaný na lekársky predpis a je plne hrađený zo zdravotného poistenia. Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa s úplnou informáciou o lieku (SmPC), ktorá je dostupná na vyziadanie. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) alebo na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, spol. s r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/3240 8400, fax: +421 (0)2/3240 8490, www.janssen.sk *aktuálne zmeny v SmPC

1. SmPC STELARA 45 mg injekčný roztok resp. injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke, dátum revízie textu: 10/2017

Erythrodermická psoriáza liečená apremilastom

Erythrodermic Psoriasis Treated with Apremilast

Breznická, M., Urbanček, S., Breznický J.

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

korešpondencia: surbancek@nspbb.sk

Súhrn

Autori prezentujú prípad ťažkej recidivujúcej erythrodermickej psoriázy u 28-ročného pacienta, ktorý od 10 rokov života trpel generalizovanou psoriázou s častými epizódami erythrodermie, ktoré si vyžadovali akútnu hospitalizáciu na dermatovenerologickej klinike. Pacient bol okrem lokálnej liečby antipsoriatickými externami liečený aj systémovou terapiou – glukokortikoidmi, acitretínom a cyklosporínom A, avšak bez dostatočného efektu. Pacient jedenkrát absolvoval kúpeľnú liečbu, ktorá pre nepriaznivý vplyv fototerapie a balneoterapie na erythrodermiu bola predčasne ukončená. U pacienta bola zahájená liečba apremilastom s veľmi dobrým efektom a pacient je takmer rok bez recidívy psoriatickej erythrodermie s minimálnymi psoriatickými prejavmi na predkoleniach.

Kľúčové slová: psoriatická erythrodermia, apremilast

Abstract

The authors present a case report of severe recurrent erythrodermic psoriasis in a 28-year-old patient who suffered from generalized psoriasis with the onset at 10 years of age, with frequent episodes of erythroderma, requiring several admissions at the Department of Dermatovenerology. In addition to the topical treatment, the patient was also treated with systemic therapy - glucocorticoids, acitretin and cyclosporin A, but without sufficient disease control. The patient once underwent a spa treatment that was prematurely terminated because of the adverse effect of phototherapy and balneotherapy on erythroderma. The apremilast treatment was initiated and had a very good effect; almost for a year the patient has been without relapse of psoriatic erythroderma with minimal psoriatic manifestations on his legs.

Key words: erythrodermic psoriasis, apremilast

Úvod

Apremilast je perorálna malá molekula inhibítora fosfodiesterázy 4, ktorá účinkuje intracelulárne. Fosfodiesteráza 4 (PDE 4) sa podieľa na regulácii zápalovej reakcie odbúraním cyklického adenosín 3', 5' monofosfátu (cAMP), kľúčového druhého posla. Blokovaním degradácie cAMP dochádza k zvýšeniu intracelulárnych koncentrácií cAMP v bunkách exprimujúcich PDE4. Selektívna expresia PDE 4 v bunkách imunitného systému vedie k ich aktivácii pri psoriáze a iných zápalových stavoch. Uvedená inhibícia má za následok zníženie expresie prozápalových mediátorov, ako sú TNF-alfa, IL-12, IL-17 A, IL- 22, IL-23. Na druhej strane má za následok zvýšenie expresie protizápalových mediátorov, ako je IL-10 [1].

Vychádzajúc z uvedeného mechanizmu účinku má apremilast skôr protizápalový, ako aj imunosupresívny účinok, ktorý býva označovaný ako imunomodulačný. Hradenú liečbu môže indikovať dermatológ u dospelých pacientov:

1. s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou s PASI nad 12 alebo DLQI nad 12;
2. u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, u ktorých je zahrnuté postihnutie nechtov aj kapilícia alebo palmoplantárnej oblasti s DLQI nad 12, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, má

kontraindikácie, intoleranciu alebo nemožno aplikovať inú systémovú liečbu účinnými látkami skupín anti-TNF-alfa, anti IL-12/23 alebo inhibítory receptoru interleukínu [2].

Apremilast je efektívny v liečbe u pacientov so psoriázou aj psoriatickou artritídou [3]. Autori prezentujú prípad mladého pacienta so psoriatickou erythrodermiou úspešne liečeného apremilastom.

Kazuistika

28-ročný pacient (hmotnosť 70 kg, výška 180 cm, BMI 21,6) s pozitívnou rodinnou anamnézou psoriázy u otca a starého otca, okrem psoriázy sa na iné ochorenie neliečil. Prvé prejavy psoriázy sa u pacienta objavili v desiatich rokoch života v podobe generalizovaného gutátneho psoriatického prvovýsevu. U pacienta bola prítomná vždy generalizovaná gutátno-numulárna psoriáza, ktorú striedali prechody psoriázy do erythrodermie. Pacient bol od detstva liečený lokálnymi antipsoriatickými – glukokortikoidnými, keratolytickými externami, externami s obsahom vitamínu D a emolienciami. Jedenkrát absolvoval kúpeľnú liečbu v Smrdákoch, ktorá pre sklon k erythrodermii po balneoterapii a fototerapii bola predčasne ukončená. V spádovej kožnej ambulancii bol liečený 12 mesiacov

acitretínom 35 mg denne bez dostatočného efektu, preto bola liečba ukončená. Následne bol pacient pre erythrodermické zhoršenie psoriázy s febrilitami, artralgiami, tachykardiou a s epizódou depresie akútne odoslaný na hospitalizáciu na Dermatovenerologickú kliniku SZU v Banskej Bystrici. Generalizácii bezprostredne predchádzala strata zamestnania v dôsledku psoriázy, keďže pracoval ako čašník. Ťažká psoriáza mala výrazný dopad na jeho kvalitu života, index kvality života (DLQI) dosahoval 30. Odporúčané psychiatrické vyšetrenie pacient opakovane odmietol. Krčné aj stomatologické vyšetrenie bolo bez nálezu fokusov, laboratórne vyšetrenia krvi boli až na eleváciu zápalových markerov bez výraznejších patologických posunov.

V úvode hospitalizácie bola pacientovi podávaná intravenózna pulzná liečba glukokortikoidmi s prechodom na perorálny metylprednisolon v dávke 16 mg denne v kombinácii s cyklosporínom A v dávke 2,5 mg/kg/deň. Na uvedenej terapii došlo ku regresii erythrodermie a pacient bol prepustený do ambulantnej starostlivosti. Po prepustení z hospitalizácie bola pacientovi postupne znižovaná dávka metylprednisolону, až bola liečba metylprednisolonom ukončená a pacient pokračoval v monoterapii cyklosporínom A v dávke 2,5 mg/kg/deň. Počas uvedenej liečby cyklosporínom A dochádzalo postupne ku pribúdaniu

nových gutátno-numulárnych psoriatických ložísk na celom tele, preto bola navýšená dávka cyklosporínu A na 3,5 mg/kg/deň. Po niekoľkých týždňoch došlo ku generalizácii psoriázy s prechodom do psoriatickej erythrodermie (Obr. 1). Pacient bol opäť akútne hospitalizovaný na Dermatovenerologickej klinike SZU v Banskej Bystrici. Znovu boli podávané parenterálne pulzy glukokortikoidov s prechodom na perorálny metylprednisolon, pri uvednej liečbe bola erythrodermia parciálne redukovaná, pretrvávali však psoriatické prejavy na celom tele. Zvažovanú biologickú liečbu pacient odmietol pre panický strach z ihliel. Po dohode bola ambulantne zahájená liečba apremilastom v úvode s titračnou dávkou a následne 2 x 30 mg denne v kombinácii s metylprednisolonom. Postupne sa detrahovala dávka metylprednisolonu, až bol pacient ponechaný na monoterapii apremilastom s výrazným liečebným efektom. Po 3 mesiacoch terapie apremilastom došlo ku regresii erythrodermie a psoriázy až na PASI 1 (Obr. 2). Aktuálne je pacient viac ako 11 mesiacov liečený apremilastom bez ďalšej progresie psoriázy a bez recidívy psoriatickej erythrodermie. Index kvality života (DLQI) aktuálne dosahuje u pacienta hodnotu 0. Depresie, ktoré sprevádzali akútne vzplanutia psoriázy sa viac neobjavili. Pacient si našiel novú prácu aj partnerku a žije plnohodnotný život.



Obr. 1 • Psoriatická erythrodermia pred zahájením liečby apremilastom



Obr. 2 • Regresia psoriatickej erythrodermie počas liečby apremilastom

Diskusia

Erythrodermia je definovaná ako generalizované difúzne začervenanie kože. Predstavuje postihnutie celého, alebo takmer celého (90 %) kožného povrchu [4]. Môže byť následkom mnohých zápalových ochorení kože, ako atopická dermatitída, psoriáza, liekové exantémy, pityriasis rubra pilaris, lichen ruber planus, lymfómy a iné. Psoriatická erythrodermia je najčastejšou príčinou erythrodermie a je zodpovedná za 25 % všetkých prípadov erythrodermie [5].

Erythrodermická psoriáza (EP) je zriedkavým a závažným variantom psoriázy s odhadovanou prevalenciou u psoriatických pacientov v rozmedzí 1 % – 2,25 % [6]. Psoriasis pustulosa generalisata má väčšiu tendenciu k prechodu do akútnej erythrodermie, ale aj psoriasis vulgaris sa môže napríklad pri veľmi intenzívnej lokálnej liečbe tiež vyvíjať do erythrodermie, pričom sa stráca jej typický klinický psoriatický obraz. V klinickom obraze je generalizovane prítomná intenzívne zápalovo začervenaná koža s rôznym stupňom deskvamácie, koža je palpačne hypertermická, sprevádzaná pálením a svrbením.

Stav býva sprevádzaný artralgiami, tachykardiou, febrilitami, lymfadenopatiou (dermatopatická lymfadenitída), v laboratórnych vyšetreniach krvi sa môžeme stretnúť s leukocytózou, eleváciou CRP, hypoproteinémiou ale aj minerálovou dysbalanciou. Komplikáciou erythrodermie môže byť dehydratácia, srdcové zlyhávanie, porucha termoregulácie, edém z hypoproteinémie, anémia, až môže dochádzať ku multiorgánovému zlyhaniu s letálnym koncom. Vzhľadom na celotelový zápal kože ako aj možné komplikácie si erythrodermia vyžaduje akútnu hospitalizáciu a liečbu.

Spúšťačom erythrodermie môže byť náhle vysadenie systémovej liečby, insolácia, lokálna liečba (dehtové extrená), niektoré lieky (lítium, antimalariká, infliximab, acitretín), rebound fenomén po náhlom vynechaní perorálnych glukokortikoidov a metotrexátu, podanie CT kontrastnej látky, nevynímajúc fokálnu infekciu, alkohol, fajčenie a emocionálny stres.

Len málo štúdií skúmalo etiopatogenetické mechanizmy stimulujúce vývoj tohto variantu ochorenia. Imunopatogenéza nie je úplne objasnená, preto aj súčasné liečebné možnosti nie sú vždy uspokojivé. Štúdia z Michiganskej University prezentovaná Xing X. a spol. [6] hodnotila profily géovej expresie postihnutej kože u pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou a erythrodermickou variantou psoriázy a našla podobnosť medzi týmito variantmi, čo naznačuje spoločnú cestu rozvoja ochorenia [7]. Tiež boli popísané rozdiely v populáciách pomocných T buniek (Th) a zápalových cytokínov izolovaných z krvi pacientov s erythrodermickou psoriázou v porovnaní s chronickou ložiskovou psoriázou [8, 9].

Zatiaľ neexistujú komplexné odporúčania, o ktoré by sme sa mohli pri liečbe psoriatickej erythrodermie opierať. Liečba je limitovaná závažnosťou ochorenia ako aj komorbiditou pacienta. Medzi najčastejšie používané lieky patrí cyklosporín, acitretín a metotrexát. Z biologík sa uplatňujú infliximab, adalimumab, etanercept, a pribúdajú štúdie s ustekinumabom, ixekizumabom a grolimumabom [10]. Údaje o komparatívnej účinnosti týchto liekov stále chýbajú.

Od 1.9.2016 je na Slovensku schválený nový non-biologický liek na liečbu stredne ťažkej až ťažkej psoriázy - apremilast. Štúdia Lapis-PSO z reálnej klinickej praxe s liečbou apremilastom u pacientov so psoriázou z Nemecka [11] tiež zahŕňa pacientov so psoriatickou erythrodermiou.

Účinnosť apremilastu bola preukázaná v randomizovanej kontrolnej štúdii III. fázy, ktorá preukázala štatisticky a klinicky významnú redukciu oproti placebo v základnej hodnote PASI u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou [12]. V publikovanej literatúre nie sú zatiaľ k dispozícii kazuistiky ani štúdie zamerané na použitie apremilastu pri erythrodermickej psoriáze.

Aktuálne sú na Dermatovenerologickej klinike v Banskej Bystrici apremilastom liečení traja pacienti s erythrodermickou psoriázou s veľmi dobrým efektom a regresiou erythrodermie. Jedným z nich je aj nami prezentovaný pacient, ktorému bola po zlyhaní terapie acitretínom a cyklosporínom A zahájená liečba apremilastom s kompletnou remisiou erythrodermie a generalizovanej psoriázy. PASI u tohto pacienta dosiahlo hodnotu 1.

Záver

Podobne, ako iné varianty psoriázy, erythrodermická psoriáza je výsledkom komplexnej interakcie medzi kožou, environmentálnymi, genetickými faktormi a imunitným systémom. Možnosti liečby pre psoriatickú erythrodermiu sa v posledných rokoch výrazne rozšírili. Aby bolo možné lepšie porozumieť patofyziológii erythrodermickej psoriázy sú však potrebné dodatočné kontrolované štúdie s rozšírenými sledovaniami, určiť presnú úlohu, bezpečnosť a účinnosť nových non-biologických i biologických liekov v liečbe tohto ochorenia a obnoviť/vytvoriť odporúčania pre liečbu erythrodermickej psoriázy.

Erythrodermická psoriáza sa etiopatogeneticky približuje vystupňovanej chronickej ložiskovej psoriáze, preto predpokladáme, že u tejto ťažkej formy psoriázy apremilast funguje analogicky ako pri chronickej ložiskovej psoriáze. Apremilast má významnú úlohu v liečbe pacientov so psoriázou, ktorí neodpovedajú na tradičné systémové lieky alebo majú kontraindikácie ich podávania, alebo ak pacient či lekár majú obavy z biologickej liečby [13]. Liečba by mala byť založená na stupni závažnosti ochorenia a komorbidite pacienta. Dostupné sú obmedzené údaje na porovnanie možností liečby erythrodermickej psoriázy a preto sú potrebné ďalšie štúdie na preskúmanie optimálneho liečebného algoritmu pre týchto pacientov.

Literatúra

1. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, et al: Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal*. 2014;26: 2016-2029.
2. Rozhodnutie Ministra zdravotníctva Slovenskej republiky 10.06.2016 číslo: Z23714-2016 OF/K305_N460.
3. Tiago Torres, Luis Puig: Apremilast: a Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2017; doi:10.1007/s40257-017-0302-0.
4. Meier M, Sheth PB: Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009;38:1-20. Epub 2009 Jul 28.
5. Burton J, Rook A, Wilkinson D: In: Rook A, Wilkinson D, Ebling F, editors. *Eczema, Lichen Simplex, Erythroderma and Prurigo*. In: *Textbook of Dermatology*. 4th ed. Boston: Blackwell; 1986: 367-418.
6. Boyd AS, Menter A: Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21 (5 pt 1): 985-991.
7. Xing X, Liang Y, Sarkar MK, et al: IL-17 Responses Are the Dominant Inflammatory Signal Linking Inverse, Erythrodermic, and Chronic Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 2498.
8. Zhang P, Chen HX, Duan YQ, et al: Analysis of Th1/Th2 response pattern for erythrodermic psoriasis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014; 34: 596.
9. Abdallah MA, Abdel-Hamid MF, Kotb AM, Mabrouk E.: Serum interferon-gamma is a psoriasis severity and prognostic marker. *Cutis* 2009; 84: 163.

10. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, et al: Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 655.
11. Reich K, et al: 75th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 3–7, 2017; Orlando FL, poster 5137.
12. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al: Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 2015;73:37-49.A)
13. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al: Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM). *Br J Dermatol*. 2015;173: 1387-1399.

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



Biologicky podobné lieky. Prečo ich potrebujeme my a prečo oni potrebujú patientské registre? Biologically Similar Drugs. Why Do We Need Them and Why Do They Need Patient Registers?

Šutka, R.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin
korešpondencia: labgenin@yahoo.com

Súhrn

Obrovské databázy vo všeobecnosti nazývané liečebné registre boli zavedené na zbieranie údajov o efektívite liečby vyjadrenej účinkom, bezpečnosťou a dlhodobým prežívaním pacienta na liečbe. Dôležitosť registrov vzrástla spolu so zavedením biologickej liečby. Nové molekuly vo svojej triede boli uvádzané na trh podmienene, s povinnosťou doložiť dodatočne napríklad údaje o bezpečnosti. Ich zavedením do terapeutickú prax však okrem dovtedy nevidanej účinnosti došlo zároveň k výraznému zvýšeniu liečebných nákladov. Po uplynutí patentovej ochrany originálnych liekov sa začali biologicky podobné lieky (B.P), nazývané tiež biosimilars, javiť ako ideálne riešenie – porovnateľná účinnosť za dobrú cenu. Pochybnosti, ktoré sa začali šíriť v súvislosti s ich zavádzaním do praxe vyplývali z nedostatku relevantných informácií z overených zdrojov. Po niekoľkých rokoch praktického využívania je možné na základe informácií z klinických skúšaní a patientských registrov povedať, že negatívne predpovede sa nenaplnili. Otázka intenzívnejšieho zavedenia biologicky podobných liekov do klinickej praxe momentálne nestojí či, ale kedy bude vďaka usporým prostriedkom liečených viac pacientov.

Kľúčové slová: biologicky podobné lieky, biosimilars, patientské registre, nákladová efektívnosť liečby

Abstract

Huge databases, generally called treatment registers, have been introduced to collect the data on the effectiveness of treatment, expressed in terms of the effect, safety and long-term survival of the patient on the treatment. The importance of registers has grown along with the introduction of biological treatment. New molecules in their class have been placed on the market conditionally, with the obligation to backup, e.g. safety data. By introducing them into therapeutic practice, however, in addition to the unprecedented effectiveness, there has been a significant increase in treatment costs. After the patent protection expiry for original medicines, biologically similar drugs, also called biosimilars, began to appear as an ideal solution: comparable efficacy at a good price. The doubts that began to spread in connection with their implementation into practice resulted from the lack of relevant information from verified sources. After several years of practical use, based on the information from clinical trials and patient registers, it is possible to say that negative predictions have not been fulfilled. The question of more intensive implementation of biologically similar drugs into clinical practice is currently not whether, but when, more patients will be treated thanks to the health care budget savings.

Keywords: biologically similar drugs, biosimilars, patient registers, therapy cost effectiveness

Biologicky podobné lieky

V novom miléniu začali hrať významnú úlohu v liečbe mnohých ochorení v onkológii, reumatológii, gastroenterológii, dermatovenerológii, a pod. viaceré molekuly pôsobiace na rôznych úrovniach chorobného procesu. Lieky sa všeobecne nazývajú „biologikami“, pretože sú získané zo živých organizmov alebo ako produkty ich metabolizmu. Výrobný proces pri ktorom sa biologiká získavajú je výrazne komplexnejší ako pri produkcii konvenčných liekov. Výrazný je aj rozdiel v celkových nákladoch na jednotku získanej purifikovanej účinnej látky.

Daňou za očakávanú vyššiu účinnosť a bezpečnosť bolo podstatné zvýšenie nárokov na finančné zdroje pre zdravotné systémy jednotlivých krajín.

Terminológia

Európska lieková agentúra (EMA) definuje biologický podobný liek ako biologický liek, ktorý obsahuje verziu účinnej látky už povoleného pôvodného biologického lieku (referenčného lieku) v EÚ. Musí mať stanovenú podobnosť s referenčným liekom, pokiaľ ide o kvalitatívne

charakteristiky, biologickú aktivitu, bezpečnosť a účinnosť. Štandardný generický prístup (preukázanie bioekvivalencie s referenčným liekom prostredníctvom vhodných štúdií biologickej dostupnosti), ktorý je uplatniteľný na väčšinu chemicky odvodených liekov, nie je v zásade dostatočný na preukázanie podobnosti produktov získaných z biologických/biotechnologických produktov z dôvodu ich zložitosti [1]. Podobnú definíciu používa aj Úrad pre kontrolu potravín a liekov FDA a Svetová zdravotnícka organizácia WHO [2, 3].

Doteraz však nie je stanovená presná definícia biologických liekov, ktoré majú rovnaký mechanizmus účinku ako pôvodne povolené biologikum, ale obsahujúce určité štruktúrne modifikácie, ktoré im môžu zabezpečiť zlepšenie klinického profilu v porovnaní s originálom. Všeobecne sa tieto produkty v marketingovej terminológii nazývajú ako „biobetters“ (voľne preložené – bio-lepšie) [4].

Dalšou kategóriou je skupina liekov označovaná „bioquestionables“ (bio-otázne), u ktorých je deklarované, že sú kópiami originálnych molekúl, ale nebol u nich dodržaný štandardizovaný postup porovnávacieho vývoja voči originálnemu lieku [5].

Vývoj biologicky podobných liekov

Komplexnosť primárnej, sekundárnej, terciárnej a kvartérnej štruktúry makromolekuly znemožňuje vytvoriť dokonalú kópiu. Na druhej strane je však aj pri originálnom lieku bežné, že sa líšia od seba dve šarže a nepodobajú sa pôvodne schválenej molekule [6]. Pri vývoji originálnych inovatívnych liekov sa kladie približne rovnaký dôraz na všetky parametre. Zatiaľ čo pri vývoji B.P sa hlavne analyzuje biologická aktivita a fyzikálno-chemické vlastnosti. Tým sa znižuje pravdepodobnosť, že niektorá z vlastností majúca pôvod v rozdielnej štruktúre by spôsobila zlyhanie pri následnom klinickom hodnotení. Až potom sa v klinických štúdiách sleduje účinnosť, bezpečnosť a jeden z najdôležitejších parametrov – imunogenita (Obr. 1) [7, 8].

Aktuálna situácia na trhu biologickej liečby a biologicky podobných liekov

Predpokladané celosvetové výdavky na biologickú liečbu v roku 2016 boli približne 210 miliárd amerických dolárov. Je to takmer 19 % všetkých výdavkov na lieky. 7 z 10 najdrahších liekov (61 mld. USD) za rok 2016 sú biologiká alebo boli vyrobené biotechnologicky. Na Slovensku sa na tieto lieky vynaložilo 151 mil. EUR, čo je približne 10,5 % všetkých výdavkov na lieky a zdravotnícke pomôcky v roku 2016. Trh s biologickou liečbou by mal do roku 2024 rásť o takmer 11 % ročne [9, 10, 11, 12, 13].

Bioterapeutický vývoj je nákladný a môže trvať až 15 rokov od objavu molekuly po uvedenie lieku na trh. Medián výšky nákladov pre farmaceutickú spoločnosť, ktorá uviedla na trh viac ako 3 lieky je 4,2 mld. za jeden liek. Tie, ktoré uviedli viac ako 4 lieky, vynakladajú na vývoj v priemere 5,3 mld. USD [14].

Prekážky uvádzania biologicky podobných liekov na trh

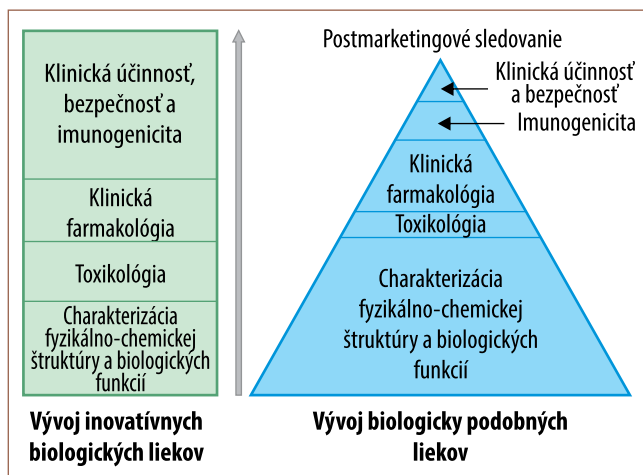
Mnohé, aj originálne spoločnosti sa ako prevenciu zvýšeného rizika zlyhania vývoja nového inovatívneho lieku snažia znižovať náklady tým, že sústreďujú pozornosť na B.P alebo „biobetters“.

Koncom roku 2014 bolo v celom svete vo vývoji 700 biologicky podobných liekov. Pri typicky zníženej cene o 20 – 30 % by len v samotnej EÚ mohli priniesť zníženie nákladov až o 33 mld. USD do roku 2022 [15].

Je preto zaujímavé, že EMA nemá v tomto smere jednotné legislatívne usmernenie a definovanie voľnej zameniteľnosti (*interchangeability*), vymeniteľnosti (*exchangeability*), nahraditeľnosti (*substitution*) alebo záměny (*switchability*) necháva na kompetentné authority jednotlivých členských štátov. V prípade Slovenskej republiky je to Štátny ústav na kontrolu liečiv (ŠÚKL). Nie všetky členské štáty podporujú myšlienku voľnej zameniteľnosti liekov tejto liekovej skupiny [3]. V Spojených štátoch na tento účel legislatívne rozdelili B.P skupinu liekov na dve podskupiny:

1. biologicky podobné lieky, u ktorých sa predpokladá rovnaký klinický účinok ako má referenčný liek;
2. voľne zameniteľné lieky, ktoré sa môžu kedykoľvek zameniť za referenčný liek.

Jedným z hlavných dôvodov pochybností o schopnosti predpisujúcich lekárov alebo vydávajúcich lekárníkov správne rozhodnúť o zmene liečby je imunogenita [16]. Z klinických skúseností pri používaní biologickej liečby je známy fakt, že cudzorodé bielkovinové zložky liečiva majú potenciál vyvolať imunitnú odpoveď organizmu pacienta vo forme zníženia účinnosti liečby samotnej alebo dokonca aj život ohrozujúceho anafylaktického šoku [17]. Na základe podobných informácií podporených oficiálnymi dokumentami bez dostatočného vysvetlenia sa začali v súvislosti s biologicky podobnými liekmi šíriť dohady o tom, že B.P nikdy nebudú rovnaké ako originálne lieky a tak nebude u nich možné dosiahnuť rovnakú účinnosť a bezpečnosť. Najčastejšie spomínaným príkladom je



Obr. 1 • Rozdielny prístup pri vývoji biologicky podobných liekov v porovnaní s inovatívnymi biologickými liekmi

schválenie 12 molekúl erythropoetínu v Thajsku medzi rokmi 1998 – 2002, kde však pri schvaľovaní bola použitá zvyčajná procedúra porovnávania generických chemicky syntetizovaných liečiv. Kvôli vytvoreným protilátkam sa u viac ako 200 pacientov v pokročilom štádiu renálneho ochorenia rozvinula raritná diagnóza – anti-erythropoetínovými protilátkami spôsobená aplázia červených krviniek [5].

Samotná EMA ešte nedávno vo svojom oficiálnom online dokumente – otázky a odpovede na tému B.P uvádzala, že nie je možné aby biologicky podobné lieky boli identické s referenčným liekom, a to bez ďalšieho vysvetlenia [18]. Táto chyba bola napravená v aktuálnych odporúčaniach novou jednoznačnou definíciou uvedenou vyššie.

Na základe výsledkov výskumov medzi lekármi a pacientmi je zrejme, že každá z týchto skupín vníma aktuálnu situáciu podobne. V USA viac ako polovica lekárov z väčšiny dopytovaných špecializácií neverí, že B.P budú rovnako vhodné ako existujúce lieky. Je málo známe, že primárna štruktúra molekuly B.P musí byť vždy rovnaká a kvalitatívne vlastnosti sa môžu líšiť šaržu od šarže v rámci prísne stanoveného limitu, ktorý platí rovnako pre B.P ako aj pre originálny produkt. Na základe nariadenia FDA musel každý výrobca B.P v protokole klinických skúšok aspoň raz zahrnúť aj zmenu liečby z originálu na B.P [19].

Zo sledovania v 7 európskych krajinách vrátane Poľska vyplynulo, že pri svojom rozhodovaní o prvom predpísaní liečby až 90,5 % vychádzalo z informácie obsiahnutej v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC). Problémom však je, že v prípade biologicky podobných liekov je ich SPC takmer vernou kópiou originálneho produktu. Lekári by privítali rozšírenie o dodatočné informácie, napr. ktorý údaj je pôvodný a ktorý bol získaný v klinickom skúšaní s B.P. Pretože nie je možné v rámci klinických skúšok získať prehľad o účinnosti a bezpečnosti vo všetkých schválených indikáciách originálneho produktu, využíva sa tzv. extrapolácia; napríklad, ak liek dosahuje v klinickom skúšaní spoľahlivé výsledky v prípade liečby Crohnovej choroby. Tak po analýze „úplnosti dôkazov“ (*totality of evidence*) sa pri priamom porovnaní všetkých dostupných parametrov s pôvodným liekom môže usudzovať, že by rovnako úspešne liečil ochorenie aj v prípade indikácie napr. reumatoidnej artritídy [20]. Táto informácia však v SPC nie je dostupná. 70 % lekárov ju však označilo za nápomocnú alebo veľmi nápomocnú [21].

Zaujímavý výstup vyšiel z online dotazníkovej akcie Európskej federácie národných asociácií pre Crohnovu chorobu a ulceratívnu kolitídu (EFCCA). Počas roku 2015 sa pýtali svojich členov z celej EÚ na ich vedomosti a postoj k B.P. Väčšina pacientov nevedela čo sú biologicky podobné lieky a z tých, čo vedeli, iba 31 % respondentov si bolo použitím B.P úplne istých. Takmer 50 % sa obávalo bezpečnosti a 40 % účinnosti [22]. Výsledok zodpovedá názorom získaným podobným prieskumom medzi lekármi špecialistami (gastroenterológia), ktorí daných pacientov liečia. V roku 2013 boli uvedené na trh dva biologicky podobné lieky s molekulou – infliximab. 90 % lekárov uviedlo, že zmyslom tohto kroku je ušetrenie finančných prostriedkov v zdravotníctve. Ale iba polovica verila, že

to tak skutočne bude. Väčšina respondentov očakávala od odborných spoločností vypracovanie odporúčaní a zriadenie registrov pacientov. Väčšina lekárov zároveň odmietala akceptovať extrapoláciu dát z reumatológie pre účely liečby gastroenterologických ochorení. Iba 10 % by súhlasilo s voľnou zameniteľnosťou referenčného lieku, v prípade ak pacient už bol nastavený a nemal medicínsky dôvod na jeho vysadenie [23]. Po dvoch rokoch sa dotazníková akcia zopakovala. Iba 17 % lekárov nemalo skúsenosti s B.P a až 44,4 % súhlasilo s voľnou zameniteľnosťou medzi originálnou molekulou a jej ekvivalentom. Je zrejme, že lepšia informovanosť a priama osobná skúsenosť prispela k pozitívnemu výsledku [24]. Aj keď podobný prieskum nebol v Slovenskej republike realizovaný, na základe oficiálnej publikácie zverejnenej v roku 2013 bol názor odborníkov v gastroenterológii, reumatológii a dermatovenerológii podobne rezervovaný. Liečbu biologicky podobnými liekmi odporúčali iba pre nových pacientov a iba v indikáciách, ktoré neboli schválené na základe extrapolácie [25].

Aktuálna situácia na trhu s biologicky podobnými liekmi

Omnitrope (somatotropín) bol prvý liek schválený v EÚ ako biologicky podobný (B.P) v roku 2006. K novembri 2017 schválila EMA 41 B.P, medzi ktoré patrí napríklad ľudský rastový hormón, faktory stimulujúce kolónie granulocytov, inzulíny, folikulostimulačný hormón, inhibitory tumor nekrotizujúceho faktora a receptoru pre epidermálny rastový faktor, atď. Zrušené boli tri povolenia: dva pre B.P filgrastimu: Filgrastimratiopharm v apríli 2011 a Biograstim v decembri 2016 a jeden somatotropín (Valtropin) v máji 2012 [26]. Všetky tri registrácie boli zrušené na žiadosť držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku.

Európa je v tomto smere priekopníkom, nakoľko FDA k decembru 2017 schválila iba 8 B.P [27, 28]. Od prvého vydania oficiálnych odporúčaní – Preklenujúce odporúčania, vydala ich 2. revidovanú verziu v roku 2012 a v priebehu času zdokonaľovala mechanizmus kontroly schvaľovacieho systému, ktorý momentálne slúži aj za príklad pre FDA [29]. Významnú úlohu v tomto procese zohráva post-marketingové sledovanie účinnosti a bezpečnosti na odhalenie zriedkavých nežiaducich účinkov. Podľa odporúčaní EMA by mal každý registrovaný liek mať svoj plán manažmentu rizík a systém farmakovigilancie. Alebo sa pripojiť k už existujúcim riešeniam [30]. Schvaľovacia dokumentácia produktu Remsima od spoločnosti Celltrion obsahovala aj povinnosť zaradiť tento liek do sledovania v registroch pacientov [31].

V roku 2015 sa s podporou Ministerstva zdravotníctva Nórskeho kráľovstva uskutočnilo ročné klinické skúšanie nazvané NOR-SWITCH, ktoré porovnávalo dve skupiny pacientov. Porovnával sa efekt a bezpečnosť liečby v šiestich možných indikáciách u pacientov so zmenenou liečbou z originálneho lieku infliximab na biologický ekvivalent infliximab (CT-P13) so skupinou pacientov, u ktorých bola ponechaná pôvodná liečba. Štúdia dokázala, že B.P liek nebol inferiórny voči originálnej molekule [32]. Výsledky spochybnili spoločnosť Janssen Biotech ako výrobca originálneho lieku Remicade, keď upozornila, že v prípade

skupiny pacientov, ktorí boli liečení na Crohnovu chorobu a mali zmenenú liečbu dosahoval podiel pacientov, u ktorých došlo po zmene k zhoršovaniu ochorenia, mimo povolený interval [33]. Napriek tejto námietke sa výsledky štúdie a ostatné momentálne dostupné literárne zdroje [34] stali podkladom pre Odporúčania na hodnotenie a používanie biologicky podobných liekov na liečbu reumatických ochorení, na ktorých sa konsenzuálne uzniesol medzinárodný panel expertov pre reumatológiu [35]:

1. B.P musia znižovať náklady a tým poskytovať jednoduchší prístup k liečbe;
2. schválený B.P sa môže používať na liečbu pacientov rovnakým spôsobom ako referenčný liek;
3. pretože neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely v imunogenicitě B.P a referenčných liekov. Nie je potrebné v bežnej klinickej praxi sledovať hladinu protilátok;
4. v čase publikovania dát z 3. fázy klinických skúšaní by mali byť dostupné relevantné údaje z predklinickej a klinickej fázy 1;
5. potvrdenie účinnosti a bezpečnosti je dostatočné na extrapoláciu do iných diagnóz, ktoré mal schválený originálny produkt;
6. dostupné dôkazy naznačujú, že zmena liečby z referenčného lieku na B.P je bezpečná a preto nie je dôvod očakávať, že zmena liečby medzi B.P rovnakého referenčného lieku by mala za následok iný klinický výsledok, avšak musí sa brať do úvahy názor pacienta;
7. viacnásobná zmena medzi B.P a originálnym liekom (alebo medzi B.P navzájom) by mala byť hodnotená v patientských registroch;
8. žiadna zmena by sa nemala udiať bez predchádzajúceho upozornenia pacienta a ošetrojúceho lekára.

Konsenzus sa rovnako stal predmetom ďalších diskusií. Bola spochybnená finančná výhodnosť B.P z pohľadu pacienta, hodnota dát získaných z registrov pacientov, ako aj preukaznosť výsledkov štúdie NOR-SWITCH [36].

Je pravdepodobné, že podobnú štylizáciu do svojich odporúčaní preberú aj iné odbornosti, nakoľko ich posledné oficiálne stanoviská predchádzali zverejneniu NOR-SWITCH a zaujali v nich skôr opatrné postoje [37]. Podporu v rozhodovaní by im mohli poskytnúť aj výsledky z dánskeho registra biologickej liečby DANBIO. V roku 2015 boli vydané národné odporúčania vyžadujúce zmenu liečby pacientov liečených originálnym liekom infliximab bez medicínskeho opodstatnenia. V Dánsku všetci pacienti vo všetkých troch reumatologických indikáciách (reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída) boli prevedení na liečbu CT-P13. Aktivita ochorenia po 12 mesiacoch bola stabilná. Výsledky imunogenicity boli rovnaké počas celého sledovania. B.P bol porovnateľný v sledovaných parametroch. Ročná miera zotrvania pacienta na liečbe bola u B.P mierne nižšia

[38]. Približne rovnaké priebežné výsledky sa dosiahli pri biologicky podobnom lieku SB4 (etanercept) [39]. Podobné výsledky potvrdzujúce ne-inferioritu B.P voči originálnej molekule sa dosiahli aj v onkológii GP2013 (rituximab), hoci iba pri biologicky naivnej populácii pacientov s pokročilým štádiom folikulárneho lymfómu [40, 41].

Registre pacientov ako zdroj dôležitých klinických údajov

Všeobecné údaje o prevalencii nádorových ochorení sa začali po prvý raz hlásiť pre štatistické zisťovanie v roku 1904 v Nemecku. Následne začali najčastejšie popri nemocniciach vznikáť lokálne a regionálne registre. Prvý celoštátny onkologický register bol zriadený v Nórsku a Dánsku hneď po II. svetovej vojne [42].

Povinné hlásenie zhubných nádorov sa v bývalom Československu zaviedlo v roku 1952. V roku 1976 vznikol Národný onkologický register Slovenskej socialistickej republiky. Neskôr sa rozšíril na územie celého štátu a údaje sa retrospektívne doplnili až do roku 1968. Register založil, odborne a metodicky viedol až do roku 2005 doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc. [43]. Momentálne sú posledné dostupné údaje za rok 2010 [44].

Koniec 90. rokov dvadsiateho storočia priniesol vďaka pokroku v biotechnológiách výraznú zmenu do štandardných liečebných postupov založených na používaní liekov odvodených od chemických zlúčenín. Nové prístupy využívajúce *in vitro* syntetizované molekuly bielkovín boli zavedené do armamentária systémovej liečby autoimunitných zápalových ochorení. Situácia v liečbe reumatických ochorení, psoriázy a IBD však priniesla aj nové výzvy z pohľadu sledovania krátko- a dlhodobej účinnosti a bezpečnosti. Imunosupresívna terapia je potenciálnym rizikovým faktorom vzniku lymfoproliferatívnych malignít a závažných život ohrozujúcich infekcií. Prvé biologické lieky boli registrované na liečbu reumatoidnej artritídy. Na dohľad nad ich správnym používaním zaviedli európske krajiny patientské registre. Prvé vznikli v škandinávskych krajinách a boli postavené na regionálnych klinických databázach reumatických pacientov liečených systémovej liečbou. V roku 2000 bol na pôde EULAR navrhnutý systém epidemiologického dozoru nad dlhodobým rizikom liečby biologikami. Zapojené doňho boli 3 krajiny: Švédsko, Holandsko a Veľká Británia, nakoľko mali zavedený centralizovaný systém zdravotníctva a národné mortalitné a onkologické databázové registre. Projekt bol financovaný zo zdrojov farmaceutického priemyslu, ale výstupy boli hodnotené nezávislým výborom pre dohľad nad údajmi a štatistikou. Informácie sa získavali formou dotazníkov pacientov, kontrolou zdravotnej dokumentácie a skenovaním prepojení na spomínané databázové registre [45, 46, 47].

Nie všetky európske krajiny mali rovnakú potrebu zaviesť registre biologickej liečby hneď pri jej príchode. Avšak už okolo roku 2003 začali prichádzať signály z prvotných analýz, potvrdzujúce dôležitosť sledovania bezpečnostných rizík. Napríklad v Dánskej databáze biologickej liečby v reumatológii (DANBIO), kde je evidovaných približne 90 % všetkých pacientov liečených biologikami, bol

analýzou údajov zaznamenaný nárast výskytu vedľajších účinkov o 20 % oproti štandardnej evidencii dánskej medicínskej agentúry. Po celom kontinente tak v ďalšej dekáde vznikali reumatologické registre [48, 49, 50].

S pribúdajúcim počtom liekov vyrobených biotechnologickým procesom, ako aj s rozširovaním indikačného portfólia už existujúcich biologík, sa registre rozrastali o ďalšie populácie pacientov a pribúdali nové skupiny sledovaných parametrov. Lepšie pochopenie komplexných ochorení, akým je napríklad psoriatická artritída si vyžiadalo a stále vyžaduje zber obrovského množstva informácií o klinickom stave, laboratórnych a rádiologických hodnotách v priebehu dlhého časového obdobia. Kvôli manifestácii ochorenia na kĺboch a koži sú pacienti sledovaní u reumatológa aj dermatológa, čo si vyžaduje úzku spoluprácu a koordináciu postupov. Riešením bolo rozšírenie stávajúcich alebo vytvorenie samostatných nových registrov. Vzniklo aj množstvo registrov, spravovaných farmaceutickými spoločnosťami z nariadenia regulačných orgánov. Tie pri schvaľovaní niektorých inovatívnych liekov na trh začali vyžadovať tzv. PASS (post-registračné štúdie bezpečnosti). Vedecká hodnota týchto databáz je však kvôli obmedzenému prístupu pre tretie strany nízka. Iba približne 1/3 post-marketingových sledovaní býva ukončená a niektoré sa vôbec nezačnú [51, 52, 53, 54, 55, 56, 57].

Najväčšou výhodou registrov v porovnaní s observačnými post-marketingovými štúdiami pod kontrolou farmaceutických firiem je, že v registroch sú pacienti sledovaní bez ohľadu na liek, ktorý užívajú. Do registra sú zaradení spravidla po predpísaní lieku a sledovanie pokračuje, aj keď je liečba ukončená alebo zmenená [58].

Dôkazom, že nie každý register môže byť plnohodnotným zdrojom informácií, je štúdia sledujúca medzinárodnú incidenciu detských onkologických ochorení na základe populačných registrov. Z 532 oslovených onkologických registrov iba približne 1/3 spĺňala kvalitatívne štandardy [59]. Aby nevznikli pochybnosti o hodnote dát extrahovaných z registrov pacientov, mali by všetci účastníci procesu tvorby, schvaľovania, vedenia a vyhodnocovania harmonizovať odporúčania na hodnotenie kvality dát z registrov [60].

Na Slovensku, napriek snahám v reumatológii a dermatovenerológii, nie je momentálne aktívny žiaden register liečby ani v onkológii a gastroenterológii [61, 62]. Tento stav je ťažko akceptovateľný ak zoberieme do úvahy, že Česká republika má aktívny register v každej zo zmienovaných špecializácií [63, 64, 65, 66].

Ako ďalej biologicky podobné lieky?

Jednoznačným záverom je, že propagácia a osвета, ktoré sprevádzali príchod originálnych biologických liekov v prvej dekáde 21. storočia dokázali vytvoriť okolo biologík „auru“ neprekonateľnej účinnosti a bezpečnosti. Je len prirodzené, že nie je v záujme ich výrobcov propagovať

porovnateľnú kvalitu B.P. Evidentne však túto úlohu na seba nechcú prevziať ani aktuálni generickí výrobcovia, nech už je ich dôvod akýkoľvek. Ide o nepochopenie ich vlastnej pozície. Ak sa jedná o kvalitu, tak sa nebránia postaviť do role takmer originálu. Keď sa zvrtné reč na povinnosti vyplývajúce z tejto pozície, tak sa bránia argumentáciou, že pri generických liekoch sa žiadna kampaň okrem „cenovo dampingovej“ nikdy nevedla. Bez masívnej informačnej kampane však v prípade neexistencie podpory a tlaku zo strany regulačných orgánov nemožno očakávať výraznejší progres. Väčšina dostupných prác a citovaných odborníkov sa už v súčasnosti zhoduje, že biologicky podobné lieky umožnia lepší prístup k modernej liečbe naprieč rôznymi špecializáciami, napr. gastroenterológii, nefrológii, onkológii, reumatológii, dermatovenerológii, atď. Podľa dostupných údajov je po troch rokoch od uvedenia na trh podiel B.P voči originálu necelých približne 7 % [13]. Pre porovnanie, po zavedení B.P infliximabu do gastroenterologickej praxe v Českej republike došlo k výraznému zníženiu nákladov a vďaka tomu bolo možné v danom roku začať liečbu u viac ako 1 000 nových pacientov zapísaných na čakacích zoznamoch v porovnaní s predchádzajúcim rokom [29].

Dve analýzy dopadu na rozpočet pri biologicky podobnom lieku CT-P13 na liečbu reumatoidnej artritídy ukázali, že uvedenie B.P infiximabu by mohlo priniesť aj v Slovenskej republike nákladovú úsporu 20 – 25 % v porovnaní s originálnou molekulou [29]. Otázkou však ostáva či deklarovaná cenová úroveň a s ňou spojená lepšia dostupnosť liečby nie sú len marketingovými sloganmi. Cenový rozdiel musí byť tak motivujúci, aby „stál“ za administratívnu záťaž a prípadné, hoci málo pravdepodobné klinické komplikácie [36].

Priestor na iniciatívnejší prístup sa otvára aj regulačným orgánom (ŠÚKL a MZSR). Štátny ústav pre kontrolu liečiv ako kompetentný orgán, na ktorý EMA preniesla právomoc rozhodovať o voľnej zameniteľnosti B.P a Ministerstvo zdravotníctva, ktoré má právomoc nasledovať dánsky príklad. Vďaka novele Zákona 363/2011 Z.z. o rozsahu a podmienkach úhrady sa upraví výška povinného zníženia ceny B.P pri vstupe na trh. Diskutabilnou ostáva striktnosť platných indikačných obmedzení. Ak uvažujeme, že zníženie ceny pri vstupe na trh by bolo skutočne navrhovaných 30 % vrátane už kategorizovaných liekov, tak to otvára priestor na uvoľnenie preskripcie napríklad v prípade reumatológie pre regionálnych reumatológov. Za ušetrené peniaze sa bude môcť moderne liečiť viac pacientov, ktorí budú na túto liečbu kratšie čakať, nakoľko nebude potrebné výraznejšie zaťažovať už aj tak administratívne preťažené centra biologickej liečby, čo je presne v súlade s momentálnym smerovaním snáh vedenia MZSR. Zdravotná poisťovňa nebude musieť schvaľovať každé začatie a pokračovanie liečby formou písomných žiadostí, ale revízna činnosť bude skôr orientovaná na častejšie ciele hĺbkové kontroly s adekvátnymi sankciami pri porušení pravidiel.

Ak by tento systém pracoval na princípe zdieľaných online databáz, či už ako podjednotka štátom vyvíjaného eHealth alebo ako samostatná softvérová platforma, postavená na modifikovanej pôvodnej verzii databázy navrhutej pre reumatológiu a dermatovenerológiu [61], prispelo by to

k šetreniu prostriedkov na strane platcov, zlepšeniu dostupnosti liečby pre pacientov, lepšiemu prehľadu o prínose a rizikách liečby, ako aj modernizácii zdravotného systému v Slovenskej republike. A na to boli biologicky podobné lieky a registre vymyslené.

Literatúra

1. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu>. [Online] 2014. [Dátum: 28. november 2017.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
2. U.S. Food and drug administration. www.fda.gov. [Online] FDA. [Dátum: 29. november 2017.] <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm#biosimilar>.
3. Crommelin DJA, et al: Different Pharmaceutical Products Need Similar Terminology. *AAPS J.* 2014, *Zv.* 16, 1, 11-14.
4. Biosimilar resource center. www.biosimilarsresourcecenter.org. [Online] [Dátum: 29. november 2017.] <https://www.biosimilarsresourcecenter.org/faq/what-is-a-biobetter/>.
5. Halim LA, et al: How bio-questionable are the different recombinant human erythropoietin copy products in Thailand? *Pharm Res.* 2014, *Zv.* 31, 5, 1210-1218.
6. Schenider CK: Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis.* . 2013, *Zv.* 72, 3, 315-318.
7. Goel N, Chance K: Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford).* . 2017, *Zv.* 56, 2, 187-197.
8. Jahnsen J: Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima (CT-P13) in inflammatory bowel disease patients. *Therap Adv Gastroenterol.* . 2016, *Zv.* 9, 3, 322-329.
9. Transparency Market Research . www.prnewswire.com. [Online] [Dátum: 30. november 2017.] <https://www.prnewswire.com/news-releases/global-biologics-market-will-be-worth-us479-752-million-by-2024-global-industry-analysis-size-share-growth-trends-and-forecast-2016---2024-tmr-596150181.html>.
10. Berkrot B. www.reuters.com. [Online] Reuters. [Dátum: 30. november 2017.] <https://www.reuters.com/article/us-health-pharmaceuticals-spending/global-prescription-drug-spend-seen-at-1-5-trillion-in-2021-report-idUSKBN13V0CB>.
11. Genetic engineering and Biotechnology news. www.genengnews.com. [Online] [Dátum: 30. november 2017.] <https://www.genengnews.com/the-lists/the-top-15-best-selling-drugs-of-2016/77900868>.
12. INESS. www.cenastatu.sk. [Online] [Dátum: 29. november 2017.] http://www.cenastatu.sk/teachers/vvv_full_2016.pdf.
13. IMS health. IMS data. 2016.
14. Harper M. www.forbes.com. [Online] Forbes. [Dátum: 30. november 2017.] <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/08/11/the-cost-of-inventing-a-new-drug-98-companies-ranked/#7b5fb3042f08>.
15. Taylor L. www.pharmatimes.com. [Online] Pharmatimes online. [Dátum: 30. november 2017.] http://www.pharmatimes.com/news/over_700_biosimilars_now_in_development_worldwide_report_1002547.
16. Brennan Z. www.raps.org. [Online] RAPS - Regulatory affairs professionals society. [Dátum: 1. december 2017.] <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2017/03/31/27240/Are-Biosimilars-Interchangeable-in-the-EU-A-New-Perspective/>.
17. Baker MP, et al: Immunogenicity of protein therapeutics. *Self Nonsel.* 2010, *Zv.* 1, 4, 314-322.
18. Danese S, et al: ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *J Crohns Colitis.* 2017, *Zv.* 11, 1, 26-34.
19. Cohen H, et al: Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther.* 2017, *Zv.* 33, 12, 2160-2172.
20. Alten R, Cronstein BN: Clinical trial development for biosimilars. *Semin Arthritis Rheum.* 2015, *Zv.* 44, 6 Suppl, 2-8.
21. Hallersten A, Furst W, Mezzasalma R: Physicians prefer greater detail in the biosimilar label (SmPC) - Results of a survey across seven European countries. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016, *Zv.* 77, 275-281.
22. Peyrin-Biroulet L, et al: Patient Perspectives on Biosimilars: A Survey by the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations. *J Crohns Colitis.* 2017, *Zv.* 11, 1, 128-133.
23. Danese S, Fiorino G, Michetti P: Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis.* . 2014, *Zv.* 8, 11, 1548-1550.
24. Changes in Biosimilar Knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] Members: An Updated Survey. *J Crohns Colitis.* 2016, *Zv.* 10, 11, 1362-1365.

25. Rovensky J, Jurgos L, Pec J: 58. list racionálnej farmakoterapie - Racionálna liečba biologicky podobnými liekmi v indikáciách bioterapeutík. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. 2013, Zv. 16, 7, 1-4.
26. Generics and Biosimilars initiative. <http://www.gabionline.net/>. [Online] 6. október 2017. [Dátum: 29. november 2017.] <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>.
27. U.S. Food and drug administration. www.fda.gov. [Online] [Dátum: 1. december 2017.] <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM560162.pdf>.
28. www.fda.gov. [Online] [Dátum: 1. december 2017.] <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587378.htm>.
29. Khraishi M, et al: Biosimilars: A Multidisciplinary Perspective. *Clin Ther*. 2016, Zv. 38, 5, 1238-1249.
30. European Medicine Agency. www.ema.europa.eu. [Online] [Dátum: 2. december 2017.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf.
31. www.ema.europa.eu. [Online] [Dátum: 2. december 2017.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf.
32. Jorgensen KK, et al: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017, Zv. 389, 10086, 2304-2316.
33. Healio Gastroenterology. www.healio.com. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <https://www.healio.com/gastroenterology/inflammatory-bowel-disease/news/online/%7B10599c7d-b5ee-4646-b4c1-59dc1a0b918b%7D/nor-switch-switching-to-remicade-biosimilar-safe-noninferior>.
34. PubMed Health. www.ncbi.nlm.nih.gov. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0095881/>.
35. Kay J, et al: Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. . 2017, pii: annrheumdis-2017-211937. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. [Epub ahead of print].
36. Fleischmann R: Therapy: Biosimilars in rheumatology - why, how and when in 2017. *Nat Rev Rheumatol*. 2017, Zv. 13, 12, 701-703.
37. Moots R, et al: Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep*. 2017, Zv. 19(6), 37, 1-16.
38. Grintborg B, et al: A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2017, Zv. 76, 8, 1426-1431.
39. FRI0190 Clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar etanercept in patients with inflammatory arthritis after 5 months follow-up. Results from the danbio registry. Grintborg B, et al: 2017. Conference Paper: Conference: Annual European Congress of Rheumatology. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1703 .
40. Kim WS, et al: Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol*. . 2017, Zv. 4, 8, s. e362-e373. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30120-5. Epub 2017 Jul 14.
41. Jurczak W, et al: Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Haematol*. 2017, Zv. 4, 8, s. e350-e361. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30106-0. Epub 2017 Jul 14.
42. Missouri State Tumor Registrars Association - MOSTRA. <https://mostra-ctr.org>. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <https://mostra-ctr.org/AboutUs/RegistrarsandOurCode/TheOriginoftheCancerRegistry/tabid/145/Default.aspx>.
43. Ondrusova M: Národný onkologický register Slovenskej republiky - základný zdroj informácií v zdravotnickej politike. *Onkologia (Bratisl.)*. 2006, 1, 64-65.
44. NCZI - Narodne centrum zdravotnickych informacii. <http://www.nczisk.sk>. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <http://www.nczisk.sk/Publikacie/Pages/Edicia-analytickych-publikacii.aspx>.
45. Sokka T, et al: Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland. *Arthritis Rheum*. 2003, Zv. 48, 1, 59-63.
46. Kvien TK, Uhlig T: The Oslo experience with arthritis registries. *Clin Exp Rheumatol*. 2003, Zv. 21, (5 Suppl 31), 118-122.
47. Silman A, et al: Proposal to establish a register for the long term surveillance of adverse events in patients with rheumatic diseases exposed to biological agents: the EULAR Surveillance Register for Biological Compounds. *Ann Rheum Dis*. 2000, Zv. 59, 6, 419-420.
48. Mariette X, et al: Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2011, Zv. 50, 1, 222-229.
49. Hetland ML, et al: Routine database registration of biological therapy increases the reporting of adverse events twentyfold in clinical practice. First results from the Danish Database (DANBIO). *Scand J Rheumatol*. . 2005, Zv. 34, 1, 40-44.

50. Elkayam O, Pavelka K: Biologic registries in rheumatology: lessons learned and expectations for the future. *Autoimmun Rev.* . 2012, Zv. 12, 2, 329-336.
51. Alrubairy L, et al: Can the inflammatory bowel disease biologics registry lead to improved quality of care? *Journal of Taibah University Medical Sciences.* 2015, Zv. 10, 3, 373-375.
52. Markman M: Maurie Markman on the Groundbreaking TAPUR Trial. *Oncology (Williston Park).* 2017, Zv. 31, 3, 158-168.
53. Gladman DD, Ritchlin C, Helliwell PS: Psoriatic arthritis clinical registries and genomics. *Ann Rheum Dis.* 2005, Zv. 64, Suppl 2, 103-105.
54. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu>. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000037.jsp&mid=WC0b01ac0580023e7a.
55. Elder J: Psoriasis clinical registries, genetics, and genomics. *Ann Rheum Dis.* . 2017, Zv. 64, Suppl 2, 106-107.
56. Struve CT: The FDA and the tort system: postmarketing surveillance, compensation, and the role of litigation. *Yale J Health Policy Law Ethics.* 2005, Zv. 5, 2, 587-669.
57. Garattini S, Bertele V: How can we regulate medicines better? *BMJ.* 2007, Zv. 335, 7624, 803-805.
58. Zink A, et al: European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2009, Zv. 68, 8, 1240-1246.
59. Steliarova-Foucher E, et al: International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017, Zv. 18, 6, 719-731.
60. Crocetti E, Buzzoni C: Do big numbers assure high-quality of data? *Lancet Haematol.* 2017, Zv. 4, 7, s. e309. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30107-2.
61. Sutka R, Pec, J, Pecova T: CENTRALISED BIOLOGICAL THERAPY REGISTRY FOR MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS – OVERVIEW AND METHODOLOGY. *Acta Medica Martiniana.* 2016, Zv. 16, 1, 36-48.
62. Národné centrum zdravotníckych informácií. <http://www.nczisk.sk>. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <http://www.nczisk.sk/Registre/Narodne-zdravotne-registre/Pages/default.aspx>.
63. Ceska revmatologicka spolecnost. [15 years experience with biological therapy of inflammatory rheumatic diseases in Czech national register ATTRA]. *Cas Lek Cesk.* . 2016, Zv. 155, 6, 285-293.
64. Kojanova M, et al: ANALÝZA PACIENTŮ SE STŘEDNĚ TĚŽKOU AŽ TĚŽKOU PSORIÁZOU PŘED ZAHÁJENÍM BIOLOGICKÉ LÉČBY V ČESKÉ REPUBLICE – ÚDAJE Z REGISTRU BIOREP 2005–2016. *Ces-slov Derm.* 2016, Zv. 91, 5, 223-232.
65. Czech National Cancer Registry (CNCR). <http://www.uzis.cz>. Ustav zdravotnickych informaci a statistiky CR. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <http://www.uzis.cz/en/registers/national-health-registers/czech-national-cancer-registry>.
66. CREDIT-Cesky registr IBD pacientu na biologicke lecbe. <http://credit.registry.cz>. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <http://credit.registry.cz/index-en.php?pg=participating-centres>.

Drozofila obyčajná *Drosophila melanogaster* (Meigen, 1830) (Diptera, Drosophilidae) The Fruit Fly *Drosophila melanogaster* (Meigen, 1830) (Diptera, Drosophilidae)

Straka, V.

Slovenská entomologická spoločnosť pri SAV v Bratislave

korešpondencia: straka48@gmail.com

Súhrn

Drozofila obyčajná (*Drosophila melanogaster*) patrí k bežným druhom našej dipterofauny. Svojou biológiou tvorí významnú zložku rozkladných procesov vo voľnej prírode. Z hospodárskeho hľadiska ju však pokladáme za škodcu, ktorý môže spôsobovať problémy v kvasnom priemysle. Naopak, z medicínskeho hľadiska je evidovaná ako druh spôsobujúci fakultatívne intestinálne myiázy, ale veľmi významná je ako vhodný laboratórny organizmus. Dôkazom je doteraz už piata Nobelová cena, udelená v roku 2017 za fyziológiu. V medicíne bola drozofila využitá ako študijný druh pri objave molekulárneho mechanizmu ovládajúceho cirkadiálny rytmus aj človeka.

Kľúčové slová: *Drosophila melanogaster*, biológia, hospodársky význam, medicínsky význam, Nobelova cena

Abstract

The fruit fly *Drosophila melanogaster* belongs to common species of our dipterofauna. Because of its biology it creates an important part of decomposition processes in the open nature. However, from the economic aspect it is considered to be a pest which may cause problems in the fermenting industry. From the medical aspect on the one hand it is registered as the species causing facultative intestinal myases, but on the other hand it is very important as a suitable laboratory organism. The evidence is the Nobel Prize in Physiology or Medicine awarded already for the fifth time; in the current year (2017) it was for the molecular mechanism controlling the circadian rhythm also of the human.

Key words: *Drosophila melanogaster*, biology, economic significance, medicinal significance, Nobel prize 2017

Úvod

Drozofila obyčajná *Drosophila melanogaster* (syn. octomilka obyčajná) je všeobecne rozšírený a bežný druh našej dipterofauny. Nakoľko je veľmi prístupná na získanie najdôležitejších výskumných údajov, stala sa veľmi rýchlo výskumným objektom pre viaceré vedné disciplíny. Jej existenciu si uvedomili ľudia najskôr z hospodárskeho hľadiska a predovšetkým v kvasnom priemysle. Pre svoj rýchly vývoj, ľahkú dostupnosť lariev aj imág a pohodlný odber sledovaných výsledkov sa využíva v laboratóriách ako modelový organizmus v biológii, genetike, fyziológii a evolučnej biológii a v medicíne. V súčasnosti je radená medzi najčastejšie skúmané živočíchy. Úspechy výskumníkov sa dostavili postupne a od roku 1933 do roku 2017 bolo udelených 5 Nobelových cien za výsledky v oblasti fyziológie a medicíny. Modelom bola drozofila obyčajná.

Materiál a metódy

Štúdium znalostí o drozofile obyčajnej sme zamerali na zhrnutie známych poznatkov o jej biológii, hospodárskych aspektoch a význame z hľadiska medicíny. Nakoľko štúdiu tohto druhu sa venovalo neobyčajne veľké množstvo výskumníkov a ktorí zanechali veľké množstvo výstupov, sústredíme sa len na podanie najvýznamnejších z nich.

Biológia

Čeľaď octomilkovitých (Drosophilidae) zahŕňa väčšinou malé až stredne veľké druhy. Sfarbením tela sú žltohnedé alebo hnedé s tmavšími kresbami, alebo jednofarebne tmavé. Hlava má 3 or, vte, cti, pvt a spravidla oc štetiny (Obr. 1). Žilka C na krídle je dvakrát prerušená, Sc ústi voľne, alebo splyva s R1 (Obr. 2). Doba vývoja octomiliek je veľmi krátka, kladú veľa vajíčok (Obr. 3). U nás bolo zistených okolo 60 druhov [2].

Drosophila melanogaster má približne 2 – 3 mm a živé exempláre majú jasne červené oči (Obr. 4, 5, 6). Larva je mikrofág (schizofitofág - živí sa drobnými organizmami) a je škodca skladov. Imágo je synantróp, zdravotne významný a výskumne užitočný druh [1]. Jej larvy sú malé, dlhé asi 7 mm, biele a lesklé, červovitého vzhľadu. V priebehu 5 – 6 dní sa mnohonásobne zväčšia. Imágo má čierne pruhy na brušku. Existuje však množstvo viditeľných genetických mutácií, vrátane farieb očí, cenné pre genetikov. Samičky žijú približne jeden mesiac pri izbovej teplote, ale ich život sa môže pri nižších teplotách predĺžiť i na dva mesiace. Pri izbovej teplote samička znáša 30 – 50 vajíčok denne. Vývoj lariev prebieha na kvasiacom ovocí alebo na iných zdrojoch fermentáciou cukru aj z krvi, alebo v odpade v kanalizáciách alebo odpadkových košoch (Obr. 7).



Obr. 1 • *Drosophila melanogaster* (foto George Novak)



Obr. 5 • *Drosophila* (Sophophora) *melanogaster*, samec (foto George Novak)



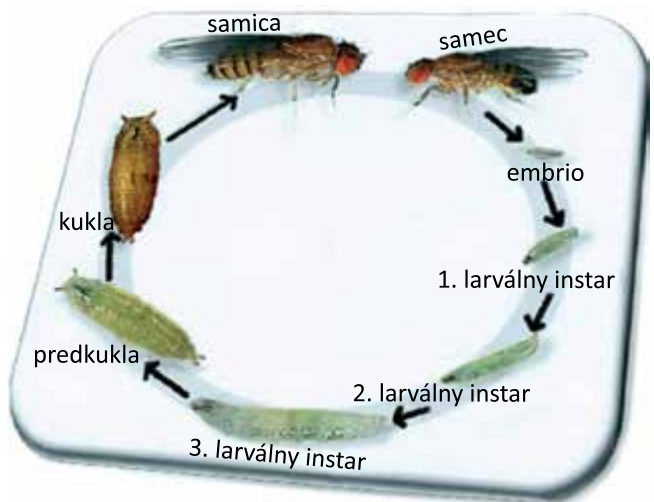
Obr. 2 • Krídlo čeľade Drosophilidae (obr. autor)



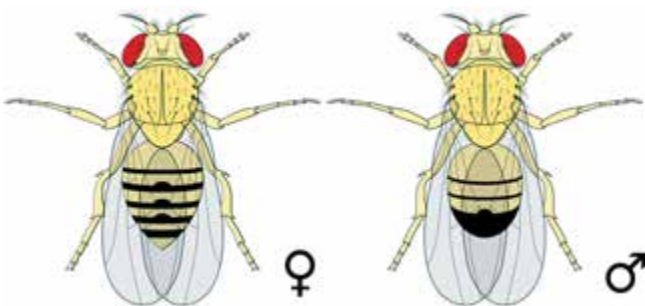
Obr. 6 • *Drosophila melanogaster*, samica (foto George Novak)



Obr. 3 • Vajíčka *Drosophila melanogaster* (foto autor)



Obr. 7 • Vývoj *Drosophila melanogaster* (obr. autor)



Obr. 4 • *Drosophila melanogaster*, samec a samica (upravená perokresba autorom)

Hospodársky význam

Väčšina druhov sa vyvíja na kvasiacich organických látkach, ako sú ovocie, huby a pod. Synantropne druhy škodia v potravinárskom priemysle, druhy viazané na

stromovú miazgu sú potenciálnymi prenášačmi hubových a bakteriálnych nákaz stromov. Nežiaducim hosťom sú vo vinárskych krajoch, nakoľko prenášajú nežiaduce kvasinky [6]. Vinohradníci nazývajú drozofilu aj kvasná muška, keďže sa vyskytuje na kvasiacom ovoci a šťavách. Larvy žijú v hnijúcom ovoci a živia sa sladkou šťavou a mikroorganizmami rozkladajúcimi ovocie. Počas zberu hrozna a v počiatočných štádiách fermentácie hroznového muštu v hojnom počte osídľujú pivničné priestory a prevádzky. Drozofily sú prenášačmi rôznych mikroorganizmov (prilepených na ústnych orgánoch a chodidlách) a môžu spôsobiť sekundárne kontaminácie vína [8]. Moderní vinári k výrobe kvalitného vína vyhľadávajú a v špeciálnych výrobniciach kupujú vyšľachtené odrody kvasiniek. Kvasinka je úžasný jednobunkový organizmus, ktorý sa živí cukrami a pri fermentácii produkuje alkohol a oxid uhličitý (CO₂). Zároveň sa v malých množstvách uvoľňujú aj ďalšie prchavé látky, napríklad estery, ketóny a aldehydy, ktoré ovplyvňujú vôňu a chuť vína. Keď množstvo alkoholu vo víne dosiahne približne 12 objemových percent alebo sa spotrebujú všetky sacharidy, kvasinky odumierajú a usadzujú sa na dne nádoby [4]. A tu sa môže prejavovať negatívna úloha drozofil! V čase, keď vinári vyhľadávajú a do kvasu miešajú najlepšie odrody kvasiniek, môžu ich drozofily predbehnúť prinesením menej kvalitných odrôd, ktoré postupne môžu pokaziť kvalitu vína. Ich negatívny vplyv je menej známy v ostatných odvetviach kvasného priemyslu. Drozofily neobídu žiadne druhy kvasného ovocia a zeleniny, kde sú zostatky sacharidov. Je možné, že tam ich vplyv nie je až taký akútny, pretože len víno ostáva naďalej ako živý organizmus a dozrieva aj po naľáškovaní. Naopak, tento spôsob obživy je veľmi vhodný pri rozklade organických látok vo voľnej prírode pri udržiavaní rovnováhy v nej a tu je jej existencia užitočná.

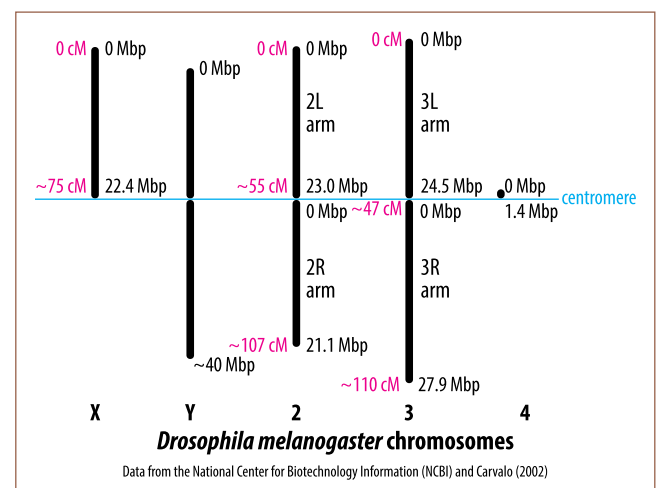
Medicínsky význam

Z medicínskeho hľadiska je drozofila zaujímavá ako druh spôsobujúci myiázy u človeka. Konkrétne sú dôkazy o fakultatívnych intestinálnych myiázach [9], kde bola samička prilákaná na nakladenie vajíčok zrejme stopami sacharidov. Omnoho väčší význam má však ako vhodný laboratórny organizmus. Imága sú veľmi variabilné aj v zafarbení a preto sú častým objektom aj na štúdium dedičnosti, fyziológie, patofyziológie baktérií a evolučnej histórie života. Niektoré druhy sa dajú ľahko chovať na umelých médiách a sú preto vhodnými objektmi experimentálnych prác.

Existuje na nich množstvo viditeľných genetických mutácií, vrátane farieb očí, cenné pre genetikov. Samičky žijú pri izbovej teplote približne jeden mesiac, ale ich život sa môže pri nižších teplotách predĺžiť i na dva mesiace. Pri izbovej teplote samička znáša 30 – 50 vajíčok denne. Vývoj lariev prebieha na kvasiacom ovoci alebo na iných zdrojoch fermentáciou cukru aj z krvi, alebo v odpade v kanalizáciách či odpadkových košoch.

Príbeh výskumu drozofily *Drosophila melanogaster* sa začal v prvých rokoch 20. storočia a zaujal najmä genetikov. Celý genóm, jeho sekvencia bol uverejnený v roku 2000 [5]. Má 168 736 537 párov báz a obsahuje

13 937 bielkovín kódujúcich genóm (Obr. 8). Zloženie génomu drozofily a ľudského génomu je v mnohých prípadoch najmä v niektorých chorobách na 75 % takmer zhodný. Tým, že drozofila má jednoduchý a krátky reprodukčný cyklus (obvykle 8 – 14 dní podľa teploty prostredia) znamená, že niekoľko generácií môžeme pozorovať a porovnávať už v priebehu niekoľkých mesiacov. Pri malých rozmeroch imága je možné udržiavať v laboratóriu a mikroskopicky sledovať milióny kusov naraz. Chov je veľmi lacný, vyžadujú len jednoduché zdroje uhl'ohydrátov (kukurica) a bielkovín (kvasinkový extrakt). Jediná starostlivosť, ktorú potrebujú, je pravidelne meniť potravu (každých 10 – 14 dní pri teplote 25 °C alebo 5 – 6 týždňov pri teplote 18 °C). Ich chromozómy sú „polyténne“, t.j. sú nadrozmerne a majú čiarové kódy ako tmavé a svetlé pásové vzory, čo umožňuje pri genetickom výskume sledovať chromozomálne preskupenia, prípadne vypadnutia ich časti pod mikroskopom. Taktiež je pomerne jednoduché mutovať ich gény.



Obr. 8 • Chromozómy *Drosophila melanogaster* (Orig. NCBI Carvalo, 2002)

Tieto vlastnosti využili k svojmu výskumu aj jedni z posledných adeptov na vedecké ocenenie - udelenie Nobelovej ceny. Michael Rosbash, Jeffrey C. Hall a Michael W. Yang ju dostali v roku 2017 za fyziológiu a medicínu za objavy molekulárnych mechanizmov riadiacich cirkadiálny rytmus, vnútorné hodiny, ktoré udržiavajú organizmy v synchronizácii s dennými/nočnými cyklami. Bola to už piata Nobelova cena udelená na základe výskumu na drozofile *Drosophila melanogaster*. Ako povedali pri preberaní ceny - klobúk dolu aj pred predchádzajúcimi štyrmi objavmi na tejto muške v minulosti. Na nej bolo zistených viac ako 90 % spoločných génov, ktoré môžu spôsobovať rakovinu u ľudí. Trojica vedcov skúmala, ako sa vnútorné biologické hodiny organizmov zosúladujú s prirodzeným cyklom noci a dňa. S využitím vínnych mušiek ako modelového organizmu izolovali gén, ktorý kontroluje normálny denný biologický rytmus. Biologické hodiny fungujú podľa rovnakých princípov v bunkách iných mnohobunkových organizmov, vrátane človeka. Biologické hodiny človeka sú zodpovedné za reguláciu spánkových vzorcov, stravovacieho

správania, uvoľňovania hormónov, krvného tlaku a telesnej teploty. Mechanizmus vnútorných hodín pomáha vysvetliť prečo ľudia cestujúci na dlhé vzdialenosti cez niekoľko časových pásiem často trpia „pásmovou chorobou“ a čelia aj väčšiemu riziku niektorých ochorení, vrátane rakoviny a poškodenia DNA.

Nobelove ceny za fyziológiu na základe výskumu drozofil získali: v roku 1946 Hermann J. Muller (USA) za poznatok, že mutácie môžu byť spôsobované röntgenovými lúčmi, v roku 1958 George W. Beadle (USA), Edward L. Tatum (USA) za poznatok, že gény riadia jednotlivé metabolické cesty a spolu s nimi aj Joshua Lederberg (USA) za výskum genetickej rekombinácie a organizovanie

genetického materiálu baktérií, v roku 1995 Edward B. Lewis (USA), Christiane Nüsslein-Volhard (Nemecko) a Eric F. Wieschaus (USA) za objav génov, ktoré sa podieľajú v programe vývoja ovocnej mušky *Drosophila melanogaster* – homeobox génov. Títo ľudia nasledovali prvého oceneného Thomasa H. Morgana, ktorý cenu získal v roku 1933 za objav úlohy chromozómov v dedičnosti. Drozofily začal chovať vo svojom laboratóriu niekedy od roku 1905, aby neskôr pochopil jej nenahraditeľný význam pre genetiku [10].

Na Nobelovu cenu za fyziológiu a medicínu bolo v roku 2017 nominovaných 361 kandidátov.

Literatúra

1. ČEPELÁK J. A KOL.: Diptera Slovenska II. Veda, Vyd. SAV Bratislava; 1986; 436.
2. DOSKOČIL J. (ED.): Klíč zvířeny ČSSR, Díl V, Dvoukřídli, Academia, Praha; 1977; 373.
3. EKENE A. JEFFREY, 2017: The Nobel Prize. C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young awarded the 2017 Nobel prize in physiology or medicine – live!, Guardian, 2017, 2017-10-02, 10:34 UTC, dost. 2017-10-02.
4. FORREST T, 2004: Všetko čo potrebujete vedieť o víne. Ottovo nakl. Praha; 400.
5. HOSKINS B, NELSON C, BERMAN B, LAVERTY T, GEORGE R, CIESIOLKA L, NAEEMEDDIN M, ARENSON A, DURBIN J, DAVID R, TABOR P, BAILEY M, DESHAZO D, CATANESE J, MAMMOSER A, OSOEGAVA K, DE JONG P, CELNIKER S, GIBBS R, RUBIN G, SCHERER, S, 2000: A BAC – based physical map of the major autosomes of *Drosophila melanogaster*. Science, jun 9. 288 (5472): 1751.
6. JAVOREK V, 1967: Kapesní atlas dvoukřídleho hmyzu. SPN Praha; 272.
7. KOLEKTÍV, 2017: Svet-uz-pozna-drzitelov-tohtorocnej-Nobelovej-ceny, Vyšetrenie.zoznam.sk/cl/1000663/16660043/ (Internet, citované 29.11.2017).
8. MALÍK F A KOL., 2012: Vinársky lexikón. Polygraf. centrum Bratislava; 144.
9. STRAKA V, 2015: Dvojkrídlovce spôsobujúce myiázy u človeka. Liečba dermatovenerologických ochorení. BEMER s.r.o., Martin, 2015/ 1-2: 38-44.
10. Wikipédia: Nositelia Nobelovej ceny. https://sk.wikipedia.org/wiki/Kategoria:Nositelia_Nobelovej_ceny (citované 28.11.2017). Nositelia Nobelovej ceny za fyziológiu a medicínu (92S).

ČISTÁ KOŽA PRE DOTYK

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

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

Skrátená informácia o lieku:

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia.

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 nevyliči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvažte 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 <math><1\ 000\ \text{buniek}/\text{mm}^3</math>, ale vo všeobecnosti neutropénia nevyžadovala prerušenie podávania Taltzu. U 3 % pacientov sa zmenil počet krvných doštičiek z normy na hodnoty <math><150\ 000\ \text{doštičiek}/\text{mm}^3</math> a $\geq 75\ 000\ \text{doštičiek}/\text{mm}^3$. Trombocytopenia môže pretrvávať, fluktuovať alebo byť dočasná. U 9–17 % pacientov sa vytvorili protilátky proti lieku; približne u 1 % pacientov sa potvrdili neutralizačné protilátky súvisiace so zníženou klinickou odpoveďou. **Interakcie:** Protizápalová liečba môže ovplyvniť hladiny CYP450 - preto sa má zväziť terapeutické monitorovanie substrátov CYP450 s úzkym terapeutickým indexom (napr. warfarínu). **Dostupné liekové formy:** Balenie s 2 naplnenými perami (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkovanie a spôsob podávania:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg (jedna injekcia) v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg (jedna injekcia) každé 4 týždne. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Roztok sa nemá triasť. **Gravidita a laktácia:** Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Počas gravidity je vhodnejšie sa vyhnúť používaniu Taltzu. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť podávanie Taltzu. **Podmienky uchovávania:** Uchovávajte v chladničke (2°C–8°C). Neuchováajte v mrazničke, chráňte pred svetlom. Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **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.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis a liek je hrađený z verejného zdravotného poistenia.

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. 02/2066 3111, fax: 02/2066 3119.

Referencie: 1) SPC Taltz

Liečba HCV infekcie a extrahepatálne kožné prejavy

Treatment of the C-Virus Hepatitis Infection and Extrahepatal Manifestations

Vorčáková, K., Péc, J.

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

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Predpokladá sa, že C vírusovou hepatítidou trpí takmer 2 – 3 %, čo je považované za závažný celosvetový problém. Pôvodná liečba tejto infekcie bola síce účinná, spája sa však s viacerými závažnými komplikáciami, ako je napríklad vznik autoimunitných ochorení, nezriedka ohrozujúcich život infikovaných pacientov. Okrem samotného postihnutia pečene až 74 % pacientov má extrahepatálne, z nich až 17 % kožné prejavy ochorenia, na ktoré sa často v klinickej praxi nemyslí. Autorka v práci poukazuje na túto problematiku s vymenovaním všetkých extrahepatálnych prejavov resp. ochorení asociovaných s chronickou C vírusovou hepatítidou, a tiež upozorňuje na nové tzv. bezinterferonové liečebné postupy, ktoré majú vyššiu efektivitu a nižšie riziko vzniku kožných nežiaducich prejavov, ako pôvodná interferonová liečba.

Kľúčové slová: chronická C vírusová hepatitída, extrahepatálne prejavy, kožné extrahepatálne prejavy, interferón, bezinterferonová liečba

Abstract

It is assumed that nearly 2 – 3 % suffer from C-virus hepatitis, which is considered to be a serious worldwide problem. The original treatment of this infection was efficient but it is connected with several serious complications such as e.g. development of the autoimmune diseases quite often threatening lives of infected patients. In addition to the affliction of the liver itself, up to 74 % patients have extrahepatal manifestations and 17 % dermatologic symptoms of the disease which is often not considered in the clinical practice. The author points out these problems naming all the extrahepatal manifestations or diseases associated with chronic C-virus hepatitis and also draws our attention to the new therapeutic without interferon therapeutic schemes which have the higher efficiency and lower development of undesirable skin manifestations as former interferon treatment.

Key words: chronical C-virus hepatitis, extrahepatal manifestations, dermatologic symptomatology, interferon, without interferon treatment

Úvod

Chronická hepatitída C je celosvetovo závažný medicínsky problém. Predpokladá sa, že HCV infekciou trpí 130 000 – 170 000 pacientov, s celosvetovou prevalenciou 2 – 3 % [1]. V posledných rokoch došlo k výraznému pokroku v liečbe chronickej hepatitídy C (CHC) a infekcia sa stala liečiteľnou. Svetová zdravotnícka organizácia by chcela eradikovať vírus HCV do roku 2030. Na Slovensku je toho času veľmi nízky počet pacientov s HCV. Problémom je pravdepodobne najmä nízky záchyt HCV pozitívnych pacientov. Klinická manifestácia akútnej HCV infekcie môže byť aj asymptomatická, prejavy ochorenia môžu byť len nešpecifické a pacient nemusí vedieť, že je HCV pozitívny. Ochorenie sa môže prejaviť až po rokoch. Okrem samotnej pečene má až 74 % pacientov extrahepatálne prejavy (Tabuľka č. 1). Koža patrí medzi najčastejšie postihnuté orgány a takmer 17 % pacientov má priamy alebo nepriamy kožný extrahepatálny prejav (Tabuľka č. 2). Samostatnú skupinu tvoria kožné prejavy, ktoré súvisia s liečbou HCV infekcie. Kombinácia pegilovaných

interferónov s ribavirínom, ktorá bola donedávna zlatým štandardom, je významný spúšťač viacerých autoimunitných ochorení. Rovnako sme v posledných rokoch mali možnosť zaznamenávať kožné reakcie aj pri modernejších liekoch ako bol bociprevir a telaprevir. V práci poukazujeme na nové terapeutické postupy, ktoré by mali priniesť vyššiu efektivitu liečby s nižším rizikom kožných nežiaducich prejavov.

Epidemiológia HCV na Slovensku

Na Slovensku boli realizované dve séroprevalencné štúdie sledujúce epidemiológiu chronickej HCV. V prvej štúdií, ktorá analyzovala 3 608 vzoriek z náhodne vybraných sér z epidemiologických prehľadov z roku 1997 a 2002 bolo potvrdených 24 (0,67 %) HCV RNA pozitívnych sér, čo po prerátaní na celkovú populáciu Slovenska predstavuje približne 35 000 osôb s aktívnou replikáciou vírusu [4]. Druhá štúdia potvrdila tieto výsledky, keď vo vzorke 4 596 sér získaných od pacientov z celého Slovenska z obdobia rokov 2010 až 2011, bola HCV RNA potvrdená u 0,7 %

vzoriek, čo po zohľadnení vekovej distribúcie predstavuje približne 33 400 osôb s aktívnou replikáciou vírusu [5]. Prevalencia chronickej HCV sa podľa najnovších dostup-

ných údajov pohybuje v nižších hladinách v rámci rozptylu, ktorý je pozorovaný v krajinách EU a dosahuje hodnotu 0,6 %.

Tabuľka č. 1 • Extrahepatálne prejavy pri HCV infekcii (spracované podľa [2])

Extrahepatálne prejavy pri HCV infekcii	
Skupina	Prejav
Imunitne podmienené extrahepatálne prejavy	Zmiešaná kryoglobulinémia/kryoglobulinemická vaskulitída, B bunkový NHL, Sicca syndróm, artralgie/myalgie, produkcia autoprotilátok (kryoglobulínov, RF, ANA, anti-SMA, antityreoidálnych protilátok, antikardiolipín), polyarteritis nodosa, monoklonálne gamapatie, imunitná trombocytopenia
Zápalovo podmienené extrahepatálne prejavy	Diabetes mellitus typ 2, inzulínová rezistencia, glomerulonefritída, renálna insuficiencia, únavnosť, poruchy vnímania, depresie, znížená kvalita života, polyartritídy/fibromyalgie, kardiovaskulárne poruchy (ICHS)

Tabuľka č. 2 • Kožné extrahepatálne prejavy (upravené podľa [3])

Kožné extrahepatálne manifestácie HCV
1. Prejavy s presne definovanou epidemiologickou a patogenetickou asociáciou Lichen planus, zmiešaná kryoglobulinémia, porfýria cutaneatarda
2. Prejavy pravdepodobne asociované s ochorením pruritus (prurigo nodularis/lichen chronicus)
3. Imunologicky mediované ochorenia s možnou asociáciou s HCV bez dôkazov psoriáza, chronická idiopatická urtikária, vitiligo, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, erythema multiforme
4. Kožné prejavy asociované s liečbou HCV infekcie

Diagnostika HCV

Základom diagnostiky je dôkaz anti-HCV protilátok metódou ELISA. V prípade prítomnosti anti-HCV protilátok je nutné doplniť vyšetrenie HCV RNA v sére polymerázovou reakciou (PCR). V prípade veľmi včasnej akútnej infekcie nemusí byť pozitívita anti-HCV protilátok a dôkaz HCV infekcie sa potvrdí metódou PCR. V prípade negativity PCR a pozitívity anti-HCV predpokladáme, že jedinec prekonal akútnu infekciu bez prechodu do chronickej hepatitídy. V prípade pozitívity oboch vyšetrovacích metód vieme, že sa jedná o HCV infekciu, nevieme však či o akútnu alebo chronickú formu. Na odlíšenie akútnej a chronickej formy je nutné prehodnotiť priebeh ochorenia a dynamiku biochemických parametrov. V prípade plánovaného zahájenia liečby je dôležité určiť aj genotyp vírusovej infekcie. Biopsia pečene je indikovaná len v individuálnych prípadoch. V našich podmienkach je diagnostika HCV u väčšiny pacientov náhodná. Plánované skriningové vyšetrenie by sa malo realizovať najmä u všetkých pacientov, ktorí patria do tzv. rizikových skupín (Tabuľka č. 3). Dominujúcim genotypom HCV na Slovensku je genotyp 1.

Najčastejšie identifikovaný genotyp v slovenskej populácii je genotyp 1, ktorý je zastúpený v takmer 90% prípadoch, nasleduje genotyp 3, ktorý sa zachytil v približne 7 % prípadoch [7]. V tejto istej štúdií bol stanovovaný aj

výskyt subtypov genotypu 1, pričom genotyp 1b sa zachytil u 69% vzoriek, genotyp 1a u 1 % vzoriek. V ďalších vzorkách nebol subtyp genotypu 1 stanovovaný [8].

Tabuľka č. 3 • Rizikové skupiny HCV pacientov [6]

Rizikové skupiny pacientov pre infekciu HCV
Jedinci, čo len jedenkrát použili injekčne aplikovanú drogu
Príjemcovia transfúzie pred rokom 1992
Príjemcovia krvných preparátov, faktorov zrážania pred rokom 1987
Zamestnanci v zdravotníckych zariadeniach, ktorí boli v kontakte s infikovanou krvou (pichnutie ihlou alebo kontakt slizníc)
Hemodialyzovaní pacienti
Tetováž a piercing realizovaný nesterilnými nástrojmi
Pacienti s HIV
Partneri pacientov s HCV infekciou
Jedinci, ktorí striedajú sexuálnych partnerov
Deti matiek s HCV infekciou
Pacienti s extrahepatálnymi a hepatálnymi prejavmi HCV

Liečba HCV

Chronická hepatitída C

Cieľom liečby chronickej hepatitídy C podľa európskych odporúčaní EASL na liečbu CHC je vyliečiť infekciu HCV, aby sa predišlo cirhóze pečene, dekompenzácií cirhózy, HCC, závažným extrahepatálnym prejavom a smrťou. Hlavným cieľom liečby chronickej hepatitídy C (CHC) je dosiahnutie trvalej virologickej odpovede (SVR), ktorá je definovaná ako neprítomnosť HCV RNA 12 týždňov (SVR12) alebo 24 týždňov (SVR24) po ukončení liečby.

Dlhodobé pozorovania ukazujú, že dosiahnutie SVR je spojené s významným poklesom celkovej mortality, mortality z hepatálnych príčin, rozvoja hepatocelulárneho karcinómu a hepatálneho zlyhania [11].

Až do roku 2011 bol zlatým štandardom liečby CHC **pegylovaný interferón** (PegIFN) v kombinácii s **ribavirínom** (RBV). Úspešnosť liečby SVR bola v prípade SR najčastejšieho genotypu 1 CHC nižšia ako 50 %. V roku 2011 sa v praxi začali využívať nové skupiny liečiv, ktoré sú nazývané **priamo pôsobiace antivirotiká** (*direct-acting antiviral agents, DAAs*). Ich mechanizmom účinku je priama inhibícia niektorého z enzýmov počas replikačného cyklu vírusu hepatitídy C (najčastejšie proteázy alebo RNA polymerázy). Prvú generáciu virostatík predstavujú liečivá **telaprevir** a **boceprevir**. Ide o inhibítory proteázy neštruktúrného proteínu NS3/4A. Tieto nové molekuly sa používali v **trojkombinačnej liečbe** s PegIFN a RBV, ktorá priniesla nárast dosiahnutia SVR 12 na 63 – 75 %, avšak nevýhodou bola znížená compliance

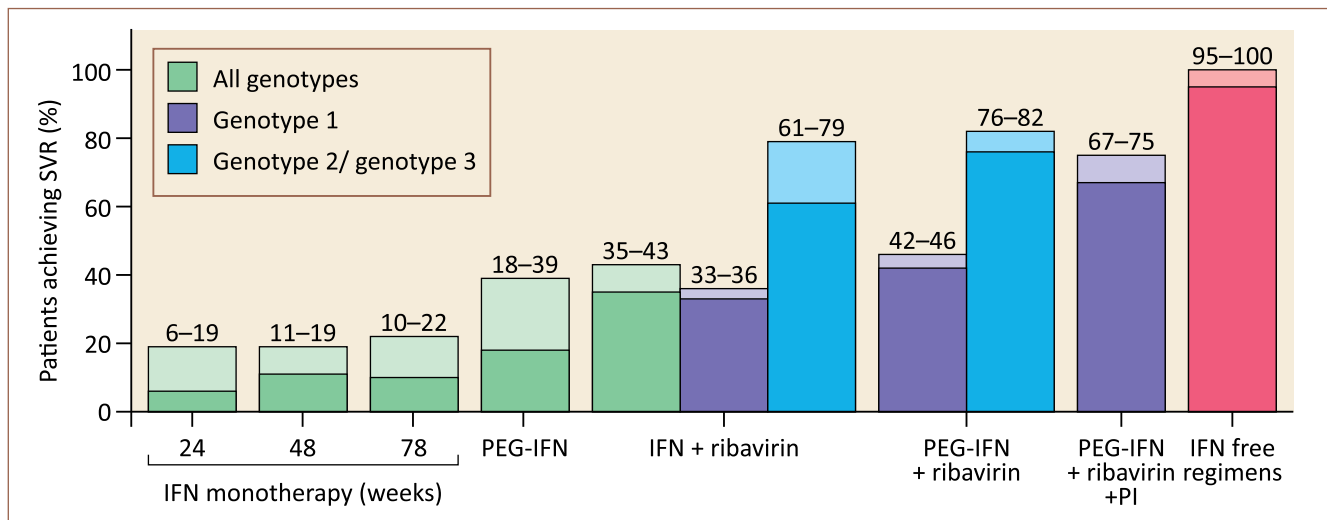
pacienta z dôvodu zvýšeného počtu tabliet, nežiaduce účinky ako výrazky, svrbenie, kovová chuť v ústach a kontinuálne užívanie interferónu [12, 13, 14].

Bezinterferónová liečba CHC

Nové perspektívy do liečby CHC priniesol vývoj ďalších liekov zo skupiny DAAs. Ide o nové molekuly, ktoré zasahujú do replikačného cyklu vírusu hepatitídy C. Podľa cieľového miesta účinku ich rozdeľujeme do niekoľkých skupín: NS3/4A proteázové inhibítory, nukleozidové a nenukleozidové polymerázové NS5B inhibítory a inhibítory NS5A.

Podľa najnovších európskych odporúčaní zo septembra 2016 (EASL guidelines 2016) sú **IFN free režimy** najlepšou voľbou **prevšetkých pacientov s CHC**, nezávisle od genotypu vírusu, pre ich virologickú účinnosť, jednoduchú aplikáciu a dobrú znášanlivosť [1, 10]. Tieto liečebné režimy priniesli:

- **nárast účinnosti** liečby na > 90 % SVR
- **skrátene liečebných režimov** zo štandardných 48 týždňov na 12 týždňov a v niektorých prípadoch až 8 týždňov
- **zjednodušené perorálne dávkovanie** (1-3 tbl. denne oproti 6-12 tbl. denne pri inhibítoroch proteáz 1. generácie)
- **zjednodušenie monitorovania** pacienta počas liečby a jednotné liečebné režimy bez potreby úpravy dĺžky režimu
- potrebu sledovania **interakcií** medzi novými DAAs a ostatným liekmi, ktoré pacient užíva, napr. statíny, fibráty, kardiovaskulárne lieky, imunosupresíva, antiretrovirotiká a iné [8].



Obr.1 • Zavedenie nových priamo účinkujúcich antivirotiká viedlo k nárastu účinnosti liečby

Genotyp 1b vírusu chronickej hepatitídy C

Na liečbu na Slovensku najčastejšie sa vyskytujúceho **genotypu 1b** vírusu HCV, ktorý je zodpovedný za približne 3/4 prípadov CHC, máme k dispozícii 4 bezinterferónové režimy:

1. ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir [18, 19]
2. sofosbuvir + ledipasvir [20, 21]
3. grazoprevir + elbasvir [23]
4. sofosbuvir + velpatasvir [22]

Výhodou týchto režimov, okrem účinnosti dosahujúcej viac ako 97 – 98 % SVR, je aj použitie bez potreby užívania RBV a u doteraz neliečených pacientov bez cirhózy aj možnosť skrátenia liečby zo štandardných 12 týždňov na 8 týždňov [17].

V prípade pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca trojkombinačná liečba s proteázovým inhibítorom (boceprevirom, telaprevirom alebo simeprevirom) sú odporúčané režimy s kombináciou sofosbuviru a NS5A inhibítora (ledipasviru, velpatasviru či daclatasviru).

Genotyp 3 vírusu hepatitídy C

Tento genotyp je po genotypu 1b druhým najčastejším a v budúcnosti bude pravdepodobne narastať. Pacienti s genotypom 3 majú vyššie riziko vzniku cirhózy, dekompenzácie cirhózy alebo hepatocelulárneho karcinómu v porovnaní s ostatnými genotypmi, preto sa v súčasnosti klasifikuje ako „**ťažko liečiteľný**“. V klinickej praxi u pacientov s genotypom 3 je používaná kombinácia PegIFN + RBV, hlavne u mladších pacientov bez cirhózy.

Európske odporúčania sa pri liečbe genotypu 3 HCV prikláňajú už k **IFN free režimom**, a to kombinácii sofosbuvir + velpatasvir ± RBV alebo sofosbuvir + daclatasvir ± RBV [17].

Liečba HCV a koža

Ako sme spomínali v úvodnej časti, dlhé roky bol zlatým štandardom v liečbe HCV Peg IFN + ribavirin. Napriek príchodu novších molekúl sa liečba často kombinovala s uvedenou schémou. Preto je dôležité upozorniť, že asociácia určitých ochorení ako psoriáza, lichen a iné imunologicky mediovane ochorenia s HCV môžu súvisieť aj s liečbou, ktorá sa aplikovala.

Kombinácia PegIFN a RBV má veľké množstvo nežiaducich účinkov. Pri uvedenej kombinácii sa vyskytuje u 13 – 23 % pacientov kožný liekový ekzantém [15]. Údaje získané zo systémovej metaanalýzy z 8 klinických skúšaní u 438 detí a adolescentov s chronickou HCV liečených PegIFN α -2a and PegIFN- α -2b v kombinácii s RBV potvrdzujú výskyt reakcií v mieste vpichu u 27 % pacientov,

pruritus udávalo 10 % pacientov a u 13 % sa vyskytovala alopecia areata. Okrem uvedených reakcií boli hlásené liekmi indukované bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie [16]. PegIFN sa spája s indukciou autoimunitných ochorení. Lichen planus (LP) patrí medzi kožné extrahepatálne prejavy s presne definovanou epidemiologickou a patogenetickou asociáciou s HCV infekciou, ale na druhej strane môže byť indukovaný aj interferónovou liečbou. Imunomodulačný vplyv interferónu má svoj negatívny dopad aj pri liečbe HCV. Pri súbežnom náleze HCV infekcie a LP môže byť veľkým terapeutickým problémom. Berk a kol. uvádza skupinu 57 pacientov s HCV infekciou a LP, kde hodnotí vzťah interferónovej liečby a LP. Z uvedenej skupiny u 9 pacientov došlo k zlepšeniu kožného nálezu, u 34 došlo k vzniku de novo kožných prejavov LP, u 7 pacientov sa zhoršili prejavy LP, u 6 pacientov prejavy LP ostali nemenné a u jedného pacienta vznikol lichen po ukončení liečby.

Ďalším kožným ochorením, ktoré môže byť indukované interferónmi je psoriáza. Psoriáza je chronické zápalové ochorenie, pri ktorom v etiopatogenéze dochádza ku vzniku veľkého množstva prozápalových cytokínov (TNF-alfa, IL-6, IL-17, IL-12 a IL-23), ktoré sú následne spojené so vznikom komorbidít. Veľké observačné štúdie dokázali asociáciu psoriázy a HCV infekcie v krajinách ako je Taiwan, Japonsko a Taliansko [3]. Uvedené údaje boli nezávislé na podávaní interferónov. Novovzniknutá psoriáza asociovaná s liečbou IFN alfa je dobre známa. V roku 1993 bol publikovaný prvý prípad u HCV pozitívneho pacienta, ktorý užíval IFN alfa liečbu. Odvtedy bolo viac ako 36 publikovaných novovzniknutých alebo zhoršených prejavov psoriázy u pacientov na liečbe IFN. Jednalo sa o pegylovaný alebo nepegylovaný interferón (Obr. 2).



Obr. 2 • Pacientka na liečbe IFN alfa, de novo vzniknutá psoriáza

Okrem samotných interferónov sa v liečbe HCV aplikovala aj liečba proteázových inhibítorov. Zástupcovia uvedenej skupiny telaprevir a boceprevir sú rovnako asociované pruritom, exantémom, ktorý môže viesť až k vážnym stavom. Prejavy charakteristické pre tzv. 1. – 2. štádium kožných prejavov sú definované ako exantematózne svrbivé prejavy (Obr. 3), ktorý nevedie k prerušeniu liečby. Tretí stupeň je definovaný ako vyrážka s rozsahom viac ako 50 % povrchu tela alebo exantém spojený so významnými systémovými symptómami a je indikáciou na ukončenie liečby. Kožné prejavy môžu prejsť až do závažnej liekovej reakcie, ako je Stevenson-Johnsonov syndróm [3]. Uvedené liečebné postupy už nie sú kategorizované pre liečbu HCV infekcie.

Záver

Koža je jedným z dominantných orgánov, kde sa manifestujú extrahepatálne prejavy HCV infekcie. Preto v bežnej praxi nesmieme zabúdať na skrining HCV, ktorý je nevyhnutný pri celom spektre kožných ochorení. Dnes prichádza do liečby nová generácia liečiv, ktoré sú tzv. bezinterferónové. Uvedená moderná liečba však zatiaľ nie je štandardom pre každého pacienta. V práci upozorňujeme na možné kožné komplikácie interferónovej liečby, ako aj kombinovanej IFN s RBV, ktoré môžu ovplyvňovať a indukovať kožné zmeny. Extrahepatálne kožné prejavy môžu byť zásadné pri rozhodovaní, či pacient je kandidátom nových bezinterferónových liečebných postupov, alebo



Obr. 3 • Generalizovaný svrbivý makulopapulózny ekzantém pri liečbe telaprevir

sa bude liečiť klasickou menej efektívnou liečbou. Koža je jedným z dominantných orgánov, kde sa manifestujú extrahepatálne prejavy HCV infekcie [24].

Literatúra

1. Wiznia LE, Laird ME, Franks AG Jr: Hepatitis C virus and its cutaneous manifestations: treatment in the direct-acting antiviral era. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 2. doi: 10.1111/jdv.14186. [Epubaheadofprint]
2. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al: Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. ArthritisRheum*1999;42: 2204-2212.
3. Garcovich S, Garcovich M, Capizzi R, et al: Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agents *World. J Hepatol.* 2015;7(27): 2740-2748.
4. Schréter I, Kristián P, Klement C et al: Prevalencia infekcie vírusom hepatitídy C v Slovenskej republike. *Klin Mikrobiol In f Lék.* 2007;13(2): 54-58.
5. Saraswat V, S. Norris S, de Knegt RJ et al: Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries – volume 2. *J ViralHepat.* 2015; 22(S1) : 6-25.
6. Skladaný L., Lovarantová E: Hepatitída C – novinky v liečbe, *Viapract.*, 2005, roč. 2 (5): 248-252.
7. Paraličová Z., Kristian P., Schréter I: Epidemiologický prehľad hepatitídy C na Klinike infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2009;58(4): 158-162.
8. Kristian P, Schréter I., Belovičová M: Novinky v liečbe chronickej hepatitídy: *Viapract.*, 2017, 14(1): 21-24.
9. Kristian P, Mikas J, Schréter I: Epidemiologia hepatitídy C. *Trendy v hepatológii.* 2010,2: 8-12.
10. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2016. *J Hepatol.* 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
11. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al: Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA.* 2012;308(24): 2584-2593.
12. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, DiBisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364: 2405-2416.

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:** precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok, aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA). **Špeciálne upozornenia:** za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. Liečba sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie lieku Humira sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Pred začatím liečby musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu TBC. Možnosť reaktívacie hepatitídy B u chronických nosičov vírusu hepatitídy B. Možný vznik alebo exacerbácia demyelinizačného ochorenia, vrátane sklerózy multiplex a Guillain-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 liekovieky, 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

13. Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al: Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206.
14. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364: 2417-2428.
15. Mistry N, Shapero J, Crawford RI. A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. *Can J Gastroenterol.* 2009;23: 677-683.
16. Druyts E, Thorlund K, Wu P, et al: Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56: 961-967.
17. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
18. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al: Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370: 1594-1603.
19. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al: ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370: 1973-1982.
20. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al: Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2014;370: 1889-1898.
21. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al: Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370: 1879-1888.
22. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al: Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373: 2599-2600.
23. Kwo P, Gane E, Peng CY, et al: Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients with Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology.* 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.04>.
24. Berk DR, Mallory SB, Keefe EB, Ahmed A. Dermatologic disorders associated with chronic hepatitis C: effect of interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:142-151.

POKYNY PRE AUTOROV

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

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

Požiadavky na rukopisy

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

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

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

Obrazové prílohy odosielajte v elektronickej podobe vo formáte „tiff“, „eps“ alebo „jpg“, číslojte v poradí, v akom sú citované v texte, ukladajte 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 častí obrázku použité symboly, šípky, číslice alebo písmená, vysvetlite ich v legende.

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

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

Text článku

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

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

Literatúra

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

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

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

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

Poznámky

Poznámky

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 retitraciia.

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: Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Osobitné skupiny pacientov: Pediatrická populácia:** Bezpečnosť a účinnosť apremilastu u detí vo veku od 0-17 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. **Starší pacienti:** U týchto pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. **Pacienti 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, rifabucínu, 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 dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Deti (vo veku 6 až <12 rokov):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a časté symptómy cez deň alebo zobudzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Chronická spontánna urtikária (CSU) (len Xolair 150 mg):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie u dospelých a dospelujúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami. **Dávkovanie: Alergická astma:** 75 – 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a vychodiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu akútnych exacerbácií astmy, akútneho bronchospazmu alebo status asthmaticus. Xolair môže vyvolať miestne alebo systémové alergické reakcie vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby a niekedy viac ako 24 hodín po injekcii. Anafylaxia v anamnéze nesúvisiaca s omalizumabom môže byť rizikovým faktorom pre anafylaxiu po podaní Xolairu. U malého počtu pacientov v klinických skúšaní boli zistené protilátky proti omalizumabu. Klinická významnosť protilátok proti Xolairu nie je celkom objasnená. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytovať systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatózna vaskulitída (Churgov-Straussovej syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytovať alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatrnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivenosti. Xolair sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Omalizumab sa nemá podávať v období dojčenia. Nie sú žiadne údaje o omalizumabe v súvislosti s fertilitou ľudí. **Interakcie:** Nezistili sa interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobou a dlhodobou účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénov, teofylíni a perorálnymi antihistaminikami) alebo proti CSU (antihistaminikami anti-H1 a anti-H2 alebo antagonistami leukotriénových receptorov). Xolair môže nepriamo znížiť účinnosť liekov na liečbu infekcií červami alebo inými parazitmi. **Nežiaduce účinky: Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospelujúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli bolesť hlavy a reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia. V klinických skúšaní u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sinusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. **Vybrané nežiaduce reakcie:** Anafylaxia: Anafylaktické reakcie boli zriedkavo v klinických skúšaní. Na základe odhadovanej expozície lieku po jeho uvedení na trh je frekvencia hlásení približne 0,20 %. **Arteriálne tromboembolické príhody (ATE):** V kontrolovaných klinických skúšaní a v pokračujúcej observačnej štúdii sa pozorovala nerovnováha v počtoch ATE, ktoré zahŕňali cievnú mozgovú prírodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (pomerný výskyt ATE oproti placebo 1,13). **Infekcie parazitmi:** U pacientov s chronicky vysokým rizikom infekcie červami ukázalo klinické skúšanie kontrolované placebo mierne numerické zvýšenie podielu infekcií pri omalizumabe. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku. **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-uuc>

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