

1/2018

Ročník 6

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

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

Dátum vydania: Marec 2018

©2018, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Vážení čitatelia,

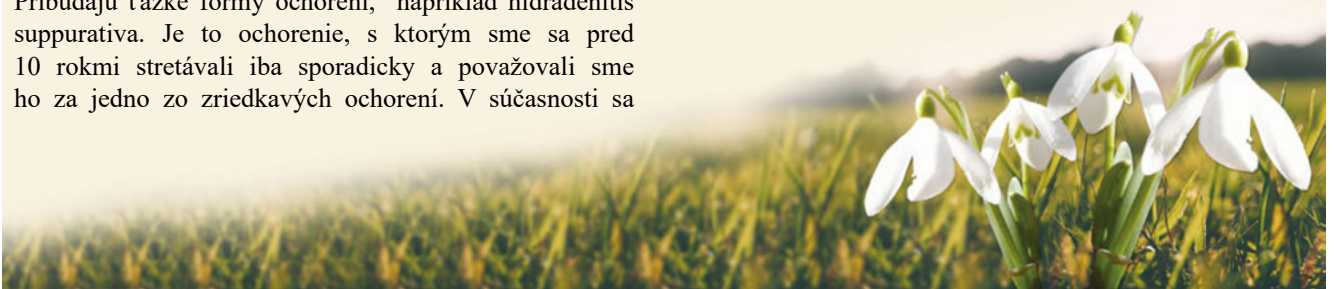
v týchto dňoch sa k vám dostáva tohtoročné prvé číslo časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“, ktorý vychádza tesne pred veľkonočnými sviatkami. Tohtoročné veľkonočné sviatky pre svoj dátum môžeme považovať za prvého posla jari. S príchodom jari očakávame výrazný vzostup všetkých foriem alergií a s postupnou zmenou klímy a snád' aj pod vplyvom zmeny stravných režimov obyvateľstva sa stále častejšie stretávame s nárastom ďalších ochorení (v minulosti považovaných za zriedkavé až raritné), problematicky diagnostikovaných a liečených. Pribúdajú ťažké formy ochorení, napríklad hidradenitis suppurativa. Je to ochorenie, s ktorým sme sa pred 10 rokmi stretávali iba sporadicky a považovali sme ho za jedno zo zriedkavých ochorení. V súčasnosti sa

pacienti s hidradenitis suppurativa stali bežnou klientelou našich dermatovenerologických ambulancií. Pribúdajú tiež tzv. autoinflamačné ochorenia a celá rada ďalších chorôb. Z uvedených dôvodov je každá publikácia pojednávajúca o nových liečebných postupoch a analyzujúca nové molekuly pre medicínsku prax mimoriadne dôležitá.

Veríme, že aj v tomto čísle si nájdete zaujímavé články, ktoré vás odborne obohatia.

S prianím pokojného prežitia veľkonočných sviatkov

redakčná rada



OBSAH

3	<p>Postavenie sekukinumabu v Európskych odporúčaniach pre systémovú liečbu psoriázy Secukinumab in the European Guidelines for the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris Gulánová, B.</p>
9	<p>PEST – dotazník na skrining psoriatickej artritídy u pacientov so psoriázou PEST – a Questionnaire for the Screening of Psoriatic Arthritis in the Patients with Psoriasis Šteňová, E., Kozub, P.</p>
13	<p>Prípad ťažkej refraktérnej psoriázy úspešne liečenej ixekizumabom The Case of Severe Refractory Psoriasis Successfully Treated with Ixekizumab Breznická, M., Breznický, J.</p>
18	<p>Vybrané poznatky z 75. mítinku Americké akadémie dermatologie (16. – 20.2.2018, San Diego, USA) Ettler, K.</p>

21	Verukózný karcinóm sliznice ústnej dutiny (Ackermanov tumor) A Verrucous Carcinoma of the Oral Mucosa Adamicová, K., Mikušková, K., Statelová, D., Fetisovová, Ž.
25	Syfilis – aktuálny problém Syphilis – a Topical Problem Miklošová L., Pappová T., Péčová T., Kozárová A., Smolárová M.

Postavenie sekukinumabu v Európskych odporúčaníach pre systémovú liečbu psoriázy

Secukinumab in the European Guidelines for the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris

Gulánová, B.

Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

korešpondencia: barbora.gulanova@gmail.com

Súhrn

Psoriáza je chronické kožné ochorenie mediované pamäťovými T lymfocytmi na genetickom podklade. Incidencia psoriázy je u 2 – 4 % populácie. Chronický priebeh tohto ochorenia významne znižuje spoločenské uplatnenie a kvalitu života pacienta.

V súčasnosti máme k dispozícii viaceré biologické liečivá, ktoré pôsobia cielene na konkrétne zložky imunitného systému. Sú to proteíny syntetizované rekombinantnými DNA technikami (genetické inžinierstvo). V liečbe psoriázy boli ako prvé používané biologické liečivá s účinkom na TNF α (*Tumor necrosis factor α*) a vyvíjajú sa nové lieky s cieľovým zameraním na iné cytokíny ako IL-17 a IL-23.

Sekukinumab je rekombinantná plne humánna monoklonálna protilátka typu IgG₁/ κ selektívne inhibujúca prozápalový interleukín IL-17A, ktorý je produkovaný prevažne pomocnými Th17 lymfocytmi. Je určený na liečbu stredne závažnej až závažnej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Podáva sa v subkutánnej injekcii naplneným perom.

V Európe je schválený ako 1. línia systémovej liečby chronickej ložiskovej stredne závažnej až závažnej psoriázy u dospelých. Napriek tomu je indikačnými obmedzeniami hradený až ako 2. línia biologickej liečby. Miesto sekukinumabu v prvej línii biologickej liečby ale jednoznačne potvrdili Európske S3-odporúčania pre systémovú liečbu psoriázy, ktoré sekukinumabu udelili najvyšší stupeň 1 - „silné odporúčanie“ (*we recommend* ↑↑) pre indukčnú aj dlhodobú liečbu.

Tento článok je zameraný na účinnosť a bezpečnostný profil sekukinumabu a jeho postavenie v Európskych S3 odporúčaníach na systémovú liečbu psoriázy.

Kľúčové slová: biologická liečba, sekukinumab, anti IL-17A, psoriáza, psoriatická artritída

Abstract

Psoriasis is a chronic skin disease mediated by memory T-lymphocytes on the genetic base. Psoriasis occurs in 2 to 4% of the population. The chronic type of this disease significantly decreases the patient's social status and quality of life. Currently we dispose of several types of biological treatment targeted on certain components of the immune system. These biologic agents are proteins synthesized by using recombinant DNA techniques (genetic engineering). In the therapy of psoriasis the first used biologicals targeted on TNF α . Nowadays there are new agents aimed at other cytokines as IL-17 or IL-23.

Secukinumab is a recombinant fully human monoclonal antibody of the IgG₁/ κ type selectively inhibiting proinflammatory cytokine IL-17A, which is predominantly produced by Th17 T helper lymphocytes. It is approved for treatment of moderate to severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. It is administered subcutaneously by a pre-filled pen.

In Europe secukinumab is approved as the first line of the systemic treatment of the moderate to severe plaque psoriasis in adults. However, because of the indication limitations it is reimbursed only as the second line of the biologic treatment. But the place of secukinumab in the first line of biologic treatment has been unambiguously confirmed by the European S3-Guidelines for systemic treatment of psoriasis vulgaris, which gave secukinumab the highest level 1 – the “strong recommendation” (*we recommend* ↑↑) for both the induction and long-term treatment.

This article is aimed at efficacy and safety of secukinumab as well as its role in the European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris.

Key words: biological treatment, secukinumab, anti IL-17A, psoriasis, psoriatic arthritis

Úvod

Sekukinumab bol vyvinutý spoločnosťou Novartis s pracovným označením AIN457 a prvá publikácia bola z prvej a druhej fázy klinických skúšaní vydaná v roku 2010. V januári 2015 americká FDA (*Food and Drug Administration*) aj Európska lieková agentúra EMA (*European Medicines Agency*) a Európska komisia schválili sekukinumab na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých. Bola to prvá IL-17A inhibujúca látka, ktorá bola kedy schválená. V januári 2016 bol sekukinumab schválený aj na liečbu dospelých pacientov so psoriatickou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou.

V Európe je schválený ako 1. línia systémovej liečby chronickej ložiskovej stredne závažnej až závažnej psoriázy u dospelých. Napriek tomu je indikačnými obmedzeniami Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre úhradu na základe verejného zdravotného poistenia schvaľovaný zdravotnými poisťovňami až ako 2. línia biologickkej liečby. Miesto sekukinumabu v 1. línii biologickkej liečby ale jednoznačne potvrdili Európske S3 odporúčania pre systémovú liečbu psoriázy (*European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris*), elektronicky publikované v septembri 2017, ktoré sekukinumabu udelili najvyšší stupeň 1 „silné odporúčanie“ (*we recommend* ↑↑) pre použitie na indukčnú aj dlhodobú liečbu v 1. línii alebo 2. línii systémovej liečby, ak fototerapia a konvenčná systémová liečba nedosiahla dostatočnú odpoveď alebo je kontraindikovaná alebo netolerovaná [1].

Aktualizácia Európskych S3 odporúčaní pre systémovú liečbu psoriázy Európske dermatologické fórum (EDF) v spolupráci s Európskou akadémiou dermatológie a venerológie (EADV) a Medzinárodnou radou pre psoriázu (IPC) pre sekukinumab bola vydaná na základe konsenzovej konferencie v novembri 2016 použitím formálnej konsenzovej metodológie pre silu odporúčania [1].

Liečba psoriázy sekukinumabom

Silný konsenzus sa dosiahol pre Inštrukcie pre použitie sekukinumabu – pred začatím liečby, počas liečby a po ukončení liečby, ktoré sa vo väčšine odporúčaných vyšetreniach zhoduje s inými biologikami. Pred začatím liečby sekukinumabom nie je na rozdiel od adalimumabu, etanerceptu a infliximabu potrebné preverenie prítomnosti kongestívneho srdcového zlyhávania, neurologických chorôb a symptómov. Je ale potrebné preverenie prítomnosti Crohnovej choroby a komedikácie (napr. warfarínu). (Pre kompletný zoznam pozri [1]).

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie je 300 mg sekukinumabu v subkutánnej injekcii v počiatočnom dávkovaní (v iniciálnej fáze) v týždni 0, 1, 2 a 3, nasledovanými mesačnými udržiavacími dávkami od 4. týždňa. Každá 300 mg dávka sa podáva v dvoch subkutánnych injekciách po 150 mg [1].

Nežiaduce účinky/Bezpečnosť

Medzi veľmi časté nežiaduce účinky s frekvenciou viac ako 10 % patria infekcie horného dýchacieho traktu ako nazofaryngitída a rinitída, časté (frekvencia od 1 % - 10 %) sú orálny herpes, rhinorea, hnačka, žihľavka, príležitostne sa vyskytnú orálna kandidóza, neutropénia, dermatofytóza nôh (*Tinea pedis*), zápal zvukovodu, zápal spojiviek [1, 2].

Infekcie

V klinických skúšaníach v liečbe ložiskovej psoriázy boli v období kontrolovanom placebom popisované infekcie u 28,7 % pacientov liečených sekukinumabom a 18,9 % pacientov liečených placebom. Väčšina prípadov infekcií boli mierne alebo stredne závažné infekcie horných dýchacích ciest, ktoré nevyžadovali prerušenie liečby. Kvasinkové infekcie kože a slizníc boli častejšie so sekukinumabom, reagovali na štandardnú liečbu a nebolo potrebné prerušiť liečbu [1, 2].

Neutropénia

Neutropénia bola vo väčšine prípadov mierna, prechodná a reverzibilná. U 0,5 % pacientov bola pozorovaná neutropénia 3. stupňa bez závislosti od dávky alebo časového vzťahu k infekciám [1].

Imunogenita

Špecifické protilátky proti sekukinumabu boli nájdené pomocou *Meso Scale Discovery bridging assay* (senzitivita 4 ng/ml). Zo 2842 pacientov, ktorí sa zúčastnili 6 klinických skúšaní fázy II, 11 pacientov (0,4 %) vyvinulo protilátky proti lieku a z nich u 3 pacientov boli neutralizačné [1].

Crohnova choroba

Effekt sekukinumabu na Crohnovu chorobu bol zisťovaný v randomizovanej placebom kontrolovanej *proof of concept* štúdií. Sekukinumab bol podávaný intravenózne v dávke 2x10 mg/kg v 1. a 22. deň. Štúdia bola ukončená predčasne pre nedostatočný účinok sekukinumabu na Crohnovu chorobu. Štyria z 39 pacientov uvádzali exacerbáciu Crohnovej choroby. V tretej fáze klinických skúšaní v liečbe psoriázy boli popísané 3 prípady Crohnovej choroby ako závažný vedľajší účinok liečby, z toho 2 boli exacerbácie už pred liečbou zisteného ochorenia. Preto u pacientov so psoriázou a súčasne známou Crohnovou chorobou by mala byť na mieste zvýšená opatrnosť a mali by sa zvažovať v liečbe alternatívne biologické liečivá pred použitím sekukinumabu [1].

Špeciálne okolnosti počas liečby sekukinumabom

Chirurgia

Skutočné údaje z praxe pri perioperačnom manažmente pacienta v liečbe sekukinumabom ešte nie sú k dispozícii. Doteraz sa nenašiel dôkaz, že kontinuálna liečba sekukinumabom by mohla viesť k perioperačným komplikáciám. Pri nutnosti malých chirurgických zákrokov, napr. na koži alebo pri stomatologických ošetrovaniach, liečba sekukinumabom môže kontinuálne pokračovať. V prípade veľkého chirurgického zásahu by sa vysadenie sekukinumabu malo zväziť individuálne od prípadu k prípadu s prihliadnutím na samotného pacienta, jeho sprievodné ochorenia, riziko infekcie, riziko zhoršenia psoriázy a po konzultácii náročnosti zákroku s chirurgom [1].

Dôležité kontraindikácie a obmedzenia

Absolútne kontraindikácie:

1. Vážna akútna infekcia (napr. TBC).
2. Precitlivenosť na účinnú látku a pomocné látky prípravku.
3. Tehotenstvo alebo laktácia.
4. Potreba alebo súbežné použitie živej atenuovanej vakcíny.

Relatívne kontraindikácie:

1. Akútne a chronické infekcie (predchádzajúca, latentná alebo aktívna TBC, hepatitída B alebo C, HIV).
2. Malignity alebo lymfoproliferatívne ochorenia.
3. Opatrnosť pri zvažovaní použitia sekukinumabu v liečbe u pacientov s Crohnovou chorobou pre možné riziko opätovného vzplanutia zápalového ochorenia čreva [1].

Liekové interakcie

Kombinácie sekukinumabu a iných imunosupresívnych liekov (okrem metotrexátu) neboli študované. IL-17 nemá priamy efekt na expresiu CYP450. Protizápalový účinok sekukinumabu môže ovplyvniť hladiny CYP450 a z toho dôvodu by mohol mať liek interakcie s liekmi závislými na cytochróme P450, najmä s tými, ktoré majú úzke terapeutické spektrum ako napr. warfarín. Odporúča sa terapeutické monitorovanie takýchto liečiv pri zavádzaní sekukinumabu do liečby [3]. V skúšaní u pacientov s ložiskovou psoriázou sa nepozorovala žiadna interakcia medzi sekukinumabom a midazolamom (substrát CYP3A4) [3].

Predávkovanie

Nie sú známe žiadne prípady predávkovania. V klinických štúdiách boli podávané dávky do 30 mg/kg intravenózne. V prípade predávkovania by mal byť pacient monitorovaný a mala by mu byť ihneď podaná adekvátna symptomatická liečba [1].

Podávanie lieku u starších osôb

Farmakokinetická analýza s obmedzeným počtom starších pacientov (n = 71 pacientov s vekom ≥ 65 rokov a n = 7 ≥ 75 rokov) dokázala, že klírens u starších pacientov a pacientov mladších ako 65 rokov bol podobný [1].

Kvalita dôkazov – sekukinumab

Do hodnotenia na základe dôkazov (*evidence based assesment*) bolo zahrnutých 8 štúdií skúmajúcich sekukinumab.

Sekukinumab (150 mg alebo 300 mg) v porovnaní s placebom

Sekukinumab je účinnejší ako placebo v indukčnej aj udržiavacej fáze liečby na základe odpovede PASI 75/90 a dosiahnutia PGA „čistá“ alebo „takmer čistá koža“.

Sekukinumab v rôznom dávkovaní

Sekukinumab 300 mg v porovnaní s dávkou sekukinumabu 150 mg je účinnejší v indukčnej liečbe na základe odpovede PASI 75/90 a dosiahnutia PGA „čistá“ alebo „takmer čistá koža“. Nástup účinku bol kratší pri dávke 300 mg. Dávka sekukinumabu 300 mg preukázala superioritu v udržiavacej fáze liečby na základe hodnotenia

účinnosti odpoveďou PASI 75/90 a dosiahnutia PGA „čistá“ alebo „takmer čistá koža“.

Sekukinumab (150 mg alebo 300 mg) v porovnaní s etanerceptom (50 mg BIW)

Sekukinumab bol účinnejší ako etanercept v indukčnej fáze na základe odpovede PASI 75/90, dosiahnutia PGA „čistá“ alebo „takmer čistá koža“. Nástup účinku bol rýchlejší pre sekukinumab 300 mg aj 150 mg v porovnaní s etanerceptom. Sekukinumab bol tiež účinnejší v udržiavacej liečbe na základe hodnotenia odpovede PASI 75/90 a dosiahnutia PGA „čistá“ alebo „takmer čistá koža“.

Sekukinumab 300 mg v porovnaní s ustekinumabom (45 mg/90 mg)

Sekukinumab bol účinnejší ako ustekinumab v indukčnej fáze liečby na základe hodnotenia odpovede PASI 75/90 a hodnotenia PGA „čistá“ alebo „takmer čistá koža“. Nástup účinku bol rýchlejší pre sekukinumab v dávke 300 mg [1].

Terapeutické odporúčania

Odporúčame „*we recommend* ↑↑“ použitie sekukinumabu na indukčnú aj dlhodobú liečbu. Použitie v prvej línii alebo druhej línii (ak fototerapia a konvenčná systémová liečba nedosiahla dostatočnú odpoveď alebo je kontraindikovaná alebo netolerovaná) by malo byť po zvažovaní individuálnych faktorov a regionálnych nariadení.

Terapeutické kombinácie

Pre použitie sekukinumabu s metotrexátom sa dosiahol silný konsenzus pre slabé odporúčanie „*we suggest*“ na základe kombinácie používanej v reumatológii; pre použitie s acitretínom, apremilastom, cyklosporínom a kyselinou fumárovou sa dosiahol silný konsenzus „nie je odporúčanie (○)“ a pre použitie s inými biologikami adalimumabom, etanerceptom, infliximabom a ustekinumabom slabé odporúčanie proti „*we suggest against*“.

Osobitné populácie pacientov

Tuberkulóza

Podľa európskych smerníc sa odporúča skríning na tuberkulózu pred nasadením a počas liečby sekukinumabom, ktorý zahŕňa anamnézu pacienta vrátane kontaktu s tuberkulóznou, röntgenový snímok hrudníka, tuberkulínový kožný test a/alebo IGRA (*Immunoglobulin Gamma Radio Assay - TB spot test*) [1]. U TNF α inhibítorov relatívne riziko tuberkulóznnej infekcie varíruje od 1,5 do 17 oproti zdravej populácii. Riziko je vyššie pri liečbe anti-TNF α monoklonálnou protilátkou než pri liečbe solubilným TNF α receptorom. V americkej štúdii bolo riziko infekcie tuberkulóznou viac než dvakrát vyššie pri infliximabe než pri etanercepte [4].

Podľa Kammüllera *et al*, ktorí hodnotili bezpečnostné údaje z 5 randomizovaných placebom kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 u pacientov so stredne závažnou až závažnou formou ložiskovej psoriázy, inhibícia IL-17 sekukinumabom počas 52 týždňov liečby nedokázala ani jeden prípad reaktivácie latentnej tuberkulózy ani akútnej tuberkulóznnej infekcie. Je nutné zdôrazniť potrebu ďalšieho výskumu úlohy IL-17A v súvislosti s tuberkulóznou, lebo sú

údaje o tom, že $\gamma\delta$ T bunky a $CD4^+$ T lymfocyty produkujúce IL-17 môžu hrať protektívnu alebo patologickú úlohu počas rôznych fáz infekcie *Mycobacterium tuberculosis* [5].

Hepatitídy a iné hepatologické dysfunkcie

Sekukinumab nebol skúšaný u pacientov s poškodením pečene. Latentná hepatitída B alebo C predstavujú relatívnu kontraindikáciu. Odporúča sa konzultácia s hepatológom v prípade klinicky závažného zvýšenia hepatálnych parametrov (3–5-násobok hodnôt) pred nasadením sekukinumabu. Pacienti by mali byť pred liečbou vyšetrení aj na nosičstvo hepatitídy B a C. Nie sú známe farmakokinetické údaje u pacientov s poškodením pečene. Imunoglobulíny G sú eliminované z organizmu cez katabolizmus a poškodenie pečene by nemalo ovplyvňovať klírens sekukinumabu [1].

HIV pozitívny pacient

Nie sú známe údaje o pacientoch s HIV infekciou liečených sekukinumabom. Ak by sa zvažovala liečba sekukinumabom u pacienta bez ďalších alternatív, malo by sa k rozhodnutiu dospieť v spolupráci s infektológom a súčasne úzkostlivo sledovať možný výskyt infekcií [1].

Malignity vrátane lymfómu a rakoviny kože

Zatiaľ neboli publikované žiadne údaje o použití sekukinumabu v liečbe pacientov s rakovinou v osobnej anamnéze. Aj keď nebolo zvýšené riziko rakoviny v tretej fáze klinických skúšaní sekukinumabu v porovnaní s placebom a alternatívnymi liekmi, nedajú sa vyvodiť uspokojivé závery pre chýbajúce údaje pri dlhodobej liečbe pacientov s anamnézou malignít. Tejto populácii nie je možné poskytnúť údaje založené na dôkazoch (*evidence based*). Prebiehajúce postmarketingové registre v reálnom živote poskytnú ďalšie informácie o riziku malignít počas alebo po liečbe sekukinumabom. Európske S3 smernice (aktualizácia z r. 2015) [6] odporúčajú každý prípad pacienta so súčasnou alebo nedávnou malignitou (za posledných 5 rokov) individuálne konzultovať s onkológom a s ohľadom na želanie pacienta. Pri rozhodovaní treba brať do úvahy typ a štádium malignity, riziko rekurencie a záťaž psoriázou u individuálneho pacienta [1].

Neurologické ochorenia

Zatiaľ boli dokumentované dve závažné neurologické choroby komplikujúce systémovú liečbu psoriázy, a to demyelinizačné ochorenia pri TNF α inhibítoroch a progresívna multifokálna leukoencefalopatia pri efalizumabe a fumarátach. Sú zriedkavé, ale zistili sa až po niekoľkých rokoch po uvedení liečiva na trh. Zatiaľ sa neukazuje, že by bol sekukinumab asociovaný so špecifickými nepriaznivými účinkami u pacientov s neurologickými poruchami [1].

Ischemická choroba srdca a kongestívne srdcové zlyhanie

IL-17 nehrá prominentnú rolu pri chronickom srdcovom zlyhavaní, môže byť ale zapojený do choroby koronárnych artérií. Štúdie za 5 rokov nedokázali zvýšené riziko výrazných srdcovo-cievnych ťažkostí u pacientov liečených sekukinumabom v porovnaní s placebom [1].

Diabetes mellitus

Signifikantná časť pacientov zahrnutých v klinických štúdiách mala *diabetes mellitus*. Nedokázalo sa, že by sekukinumab mal negatívny efekt na kontrolu diabetu [1].

Zlyhanie obličiek/zhoršenie renálnych funkcií

V pilotných štúdiách nebol zaznamenaný akútny nepriaznivý účinok spojený so zhoršením obličkových funkcií [1].

Plánovanie rodičovstva

Sekukinumab má biologický polčas (T1/2) 27 dní. Ak sa má dodržať štandard pri plánovaní gravidity, odporúča sa vysadiť liečivo s neznámym dopadom na tehotnosť pred plánovaným tehotenstvom v čase, ktorý sa rovná 5-násobku biologického polčasu. V prípade sekukinumabu je to 135 dní (viac ako 19 týždňov) pred koncepciou. European S3 Guideline odporúča používať antikoncepciu až 20 týždňov po vysadení sekukinumabu. Čo sa týka tehotenstva pri liečbe sekukinumabom, nie sú údaje u ľudí, ale zo štúdií na zvieratách je známe, že u makakov dlhochvostých nebol zvýšený počet malformácií. Takisto nie sú známe údaje pri laktácii, nepredpokladá sa však exkrécia do mlieka. Zatiaľ je sekukinumab pri dojčení kontraindikovaný. Nezaznamenali sa známky teratogenity plodu, ak je otec liečený sekukinumabom. Sekukinumab nemá žiadny účinok na fertilitu u zvierat, u ľudí to hodnotené nebolo [7].

Očkovanie

Pacienti liečení sekukinumabom môžu dostávať inaktivované alebo neživé vakcíny. Sú publikované dôkazy o tom, že u pacientov liečených sekukinumabom sa po vakcinácii proti chrípke alebo meningokokom vytvorila adekvátna humorálna odpoveď. Podľa odporúčaní smerníc by sa živé vakcíny pri liečbe sekukinumabom podávať nemali [1].

Psoriatická artritída

Použitie sekukinumabu je odporúčané „*recommended* ↑↑“ u pacientov so psoriatickou artritídou bez adekvátnej odpovede na minimálne jeden konvenčný syntetický chorobu modifikujúci liek (csDMARD), u ktorých liečba TNF inhibítormi nie je vhodná [3]. Toto odporúčanie bolo prebraté z odporúčaní Európskej ligy proti reumatizmu (EULAR – *European League Against Rheumatism*) pre manažment pacienta so psoriatickou artritídou. Posledný „*update*“ týchto odporúčaní bol v roku 2015, kedy bol sekukinumab v Európe registrovaný, a aj napriek tomu zaradila EULAR komisia sekukinumab do 1. línie biologickej liečby, s prihliadnutím na fakt, že v danom čase chýbali dlhodobé účinnostné a bezpečnostné dáta sekukinumabu, a preto komisia uprednostnila liečbu TNF-inhibítormi pred novšími biologikami [8].

Zatiaľ čo na Slovensku je liečba psoriázy sekukinumabom hradená zdravotnými poisťovňami v 2. línii, liečba pacientov

so psoriatickou artritídou indikovaná reumatológom je uhrádzaná už v **1. línii**, a to v dávke 150 mg u pacientov s ľahkou formou psoriázy a u pacientov, ktorí nepodstúpili liečbu anti-TNF α -preparátmi. Reumatológ indikuje dávku 300 mg u pacienta so psoriatickou artritídou so stredne závažnou až závažnou formou psoriázy alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na anti-TNF α -liečbu.

Záver

Na základe štúdií možno sekukinumab považovať za účinný liek na liečbu stredne závažnej až závažnej psoriázy s dobrým bezpečnostným profilom a nízkym výskytom nepriaznivých reakcií. V klinických štúdiách zaznamenal sekukinumab lepšiu účinnosť v liečbe, ako aj v zlepšení kvality života pacientov so psoriázou v porovnaní s etanerceptom a ustekinumabom [1, 2].

Literatúra

1. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, et al.: European S3 Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab EDF in cooperation with EADV and IPC J Eur Acad Dermatol Venereol 2017, 31(12): 1951-1963.
2. Part M, Šimaljaková M: Účinnosť sekukinumabu pri liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy. Liečba dermatovenerologických ochorení 2016, 4(4): 4-7.
3. Súhrn charakteristických vlastností lieku Cosentyx , 08/2017, www.sukl.sk.
4. Xie X, Li F, Chen JW, Wang J: Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: from bench to bedside. J Microbiol Immunol Infect 2014, 47(4): 268-274.
5. Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CE, et al.: Secukinumab treatment shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. Clin Transl Immunology 2017, 6(8): e152.
6. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al.: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015, 29(12): 2277-2294.
7. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, et al.: Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration, Australasian Journal of Dermatology. 2017, Epub ahead of print. doi: 10.1111/ajd.12641
8. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al.: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2015; 0: 1-12.

*Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o.
SK1803787747*



PACIENTI SI ZASLŮŽIA ŽIŤ

BEZ SVRBenIA

A

BEZ PUPENCov¹

NASTAL ČAS ICH

VYSLOBODIŤ

Xolair 75 mg injekčný roztok
Xolair 150 mg injekčný roztok

Prezentácia: Omalizumab 75 mg alebo 150 mg; injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Indikácie:** **Alergická astma:** Xolair je indikovaný u dospelých, dospelievajúcich a detí (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospelievajúci (vo veku 12 rokov a starší):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 < 80%), ako aj časté symptómy cez deň alebo zobudzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a 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 dospelievajúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami. **Dávkovanie:** **Alergická astma:** 75 - 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a východiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávanej subkutánno injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu 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 u anamnéze nesúvisiaca s omalizumabom môže byť rizikovým faktorom pre anafylaxiu po podaní Xolairu. U malého počtu pacientov v klinických skúšaniach boli zistené protilátky proti omalizumabu. Klinická významnosť protilátok proti Xolairu nie je celkom objasnená. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytovať systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatóza vaskulitída (Churgov-Straussovej syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytovať alebo vyvinúť systémová eozinofilná vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatrnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivenosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivenosti. Xolair sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Omalizumab sa nemá podávať v období dojčenia. Nie sú žiadne údaje o omalizumabe v súvislosti s fertilitou ľudí. **Interakcie:** Nezistili sa interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobu a dlhodobu účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénov, teofylíni a perorálnymi antihistaminikami) alebo proti CSU (antihistaminikami anti-H1 a anti-H2 alebo antagonistami leukotriénových receptorov). Xolair môže nepriamo znížiť účinnosť liekov na liečbu infekcií červami alebo inými parazitmi. **Nežiaduce účinky:** **Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli bolesť hlavy a reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia. V klinických skúšaniach u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sínusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. **Vybrané nežiaduce reakcie:** Anafylaxia: Anafylaktické reakcie boli zriedkavé v klinických skúšaniach. Na základe odhadovanej expozície lieku po jeho uvedení na trh je frekvencia hlásení približne 0,20 %. **Arteriálne tromboembolické príhody (ATE):** V kontrolovaných klinických skúšaniach a v pokračujúcej observačnej štúdii sa pozorovala nerovnováha v počtoch ATE, ktoré zahŕňali cievnou mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú angina pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (poměr výskytu ATE oproti placebo 1,13). **Infekcie parazitmi:** U pacientov s chronicky vysokým rizikom infekcie červami ukázalo klinické skúšanie kontrolované placebo mierne numerické zvýšenie podielu infekcií pri omalizumabe. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Veľkosť balenia:** Xolair 75 mg: 1 x 75 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1 x 150 mg/1 ml **Registračné číslo:** 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., Žitkova 22B, 811 02 Bratislava, tel.: +421 2 5070 6111.

Literatúra:

1. Maurer M et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med. 2013 mar 7;368(10):924-35.

 **NOVARTIS**

Novartis Slovakia s.r.o.,
Žitkova 22B, 811 02 Bratislava,
tel.: +421 2 5070 6111
www.novartis.sk


Xolair
omalizumab

PEST – dotazník na skrining psoriatickej artritídy u pacientov so psoriázou

PEST – a Questionnaire for the Screening of Psoriatic Arthritis in the Patients with Psoriasis

Šteňová, E.¹, Kozub, P.²

¹I. interná klinika Lekárskej Fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej Nemocnice Bratislava

²Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou Nové Zámky

korešpondencia: peter.kozub.derm@gmail.com

Súhrn

Podľa európskych odporúčaní pre liečbu psoriázy by mal dermatológ pravidelne vykonávať skrining zápalovej bolesti a opuchu periférnych kĺbov a axiálneho skeletu vrátane sakroiliakálnych kĺbov, daktylitídy a entezitídy. Dermatológom, ako aj pacientom so psoriázou, prinášame validovanú slovenskú verziu dotazníka PEST na skrining aj skorého štádia psoriatickej artritídy u pacientov so psoriázou.

Kľúčové slová: psoriáza, psoriatická artritída, PEST, skrining

Abstract

Based on the European guidelines for psoriasis treatment, a dermatologist should routinely screen for inflammatory pain and swelling affecting peripheral joints, axial skeleton including sacroiliacal joints, dactylitis as well as enthesitis. To dermatologist as well as to psoriatic patients, we present validated Slovak version of PEST screening tool for screening of even early stages of psoriatic arthritis at psoriasis patients.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, PEST, screening

Psoriatická artritída (PsA) je chronické zápalové autoimunitné ochorenie s rôznymi klinickými prejavmi, ako artritída periférnych kĺbov, chrčtica, entezitída, daktylitída a psoriáza kože a nechtov. Prevalencia PsA u pacientov so psoriázou sa odhaduje na 30 % [1]. Asi u 20 % pacientov sa stretne s kĺbovou manifestáciou ešte pred objavením sa kožných prejavov. PsA nie je vôbec benígne ochorenie, asi u 2/3 postihnutých dochádza k trvalému poškodeniu muskuloskeletálneho aparátu s deštrukciou kĺbov, čo vedie k zníženiu kvality života jedinca a invalidizácii. Závažnosť stavu pacienta so „psoriatickou chorobou“ zhoršujú aj pridružené ochorenia, ako napr. metabolický syndróm, kardiovaskulárna morbidita alebo uveitída. Vzhľadom na multiorgánovú manifestáciu starostlivosť o pacienta musí byť komplexná, multidisciplinárna so zameraním na skrining postihnutia viacerých orgánov. Úzka spolupráca dermatológa a reumatológa je nevyhnutnou podmienkou skoršej diagnostiky PsA, a tým aj adekvátnej včasnej liečby na zabránenie štrukturálnych zmien.

Podľa európskych odporúčaní pre liečbu psoriázy by mal dermatológ pravidelne vykonávať skrining zápalovej bolesti a opuchu periférnych kĺbov a axiálneho skeletu vrátane sakroiliakálnych kĺbov, daktylitídy a entezitídy [2]. Vyšetrenie muskuloskeletálneho aparátu je však pre lekára bez reumatologickej špecializácie takmer nespĺniteľnou výzvou hlavne v prípade PsA, ktorá sa môže prejaviť rôznymi viac alebo menej špecifickými symptómami

a znakmi. V niektorých prípadoch je stanovenie správnej diagnózy náročný a dlhotrvajúci proces aj pre erudovaného a skúseného reumatológa. Spôsob vyhľadávania pacientov so suspektnou PsA v ambulancii dermatológa musí mať formu časovo nenáročnú, avšak musí disponovať s čo najvyššou senzitivitou ako aj špecifitou. Ako najvhodnejšia sa javí dotazníková metóda. V minulosti boli vytvorené viaceré dotazníky, ako napr. PASE (*Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation*), alebo ToPAS (*Toronto Psoriatic Arthritis Screen*), ktoré sa vyznačujú pomerne vysokou senzitivitou (0,82 pre PASE a 0,87 pre ToPAS) aj špecifitou (0,73 pre PASE a 0,93 pre ToPAS) [3, 4]. Jedným z najpoužívanejších dotazníkov skriningu PsA je však pre svoju jednoduchosť dotazník PEST (*Psoriasis Epidemiology Screening Tool*), ktorý vyvinuli Ibrahim a kol. [5]. Pomocou piatich jednoduchých otázok a použitím figuríny znázorňujúcej najčastejšie postihnuté kĺby pri PsA (Obr.1.) umožňuje nenáročne a rýchle použitie so senzitivitou 0,94 a špecifitou 0,78. Dotazník PEST je súčasťou napr. aj odporúčaní organizácie NICE (National Institute for Health and Care Excellence) vo Veľkej Británii, a hodnotí sa ročne u každého pacienta so psoriázou v ambulancii dermatológa [6]. Vzhľadom na jeho nenáročnosť je každý pacient schopný vyplniť tento dotazník. Môže tak poskytnúť relevantnú a rýchlu informáciu pre dermatológa. V prípade pozitívneho výsledku (skóre viac ako 3) by malo byť pacientovi indikované reumatologické vyšetrenie pre suspektnú PsA.

SKRÍNINGOVÝ NÁSTROJ PRE EPIDEMIOLOGIU PSORIÁZY (PEST- PSORIASIS EPIDEMIOLOGY SCREENING TOOL)

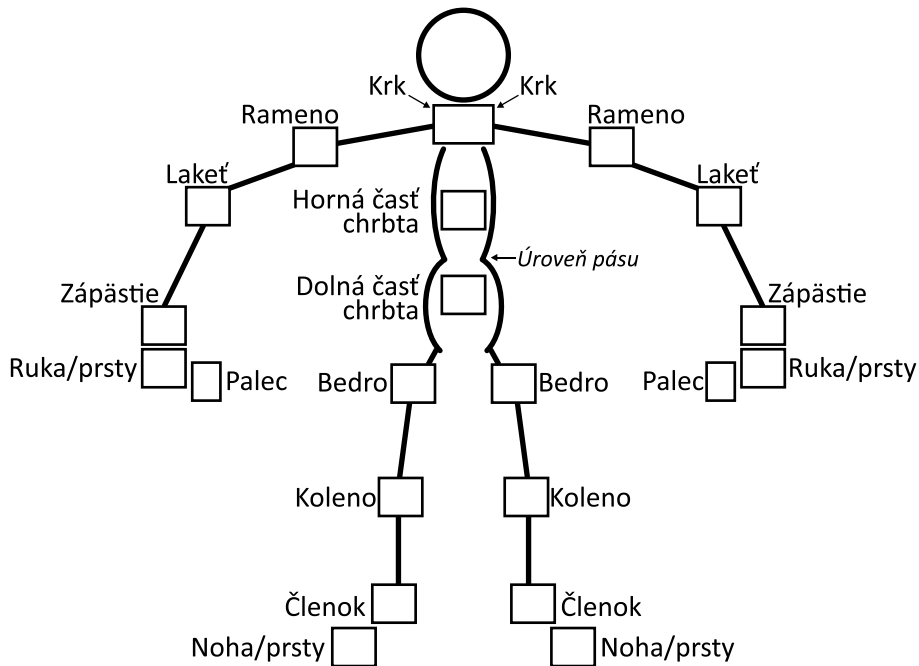
Názov ambulancie

Meno pacienta

Dátum návštevy

PEST je validovaný skrínigový nástroj pre psoriatickú artritídu (PsA). Odporúča sa, aby pacienti so psoriázou, ktorí nemajú stanovenú diagnózu PsA vyplnili každoročne dotazník PEST (NICE odporúčania pre psoriázu 2012 - National Institute for Health and Care Excellence). Skóre 3 alebo viac znamená, že treba zvážiť konzultáciu u reumatológa.

Na doleuvedenej kresbe, prosím, označte kĺby, ktoré Vám spôsobujú, alebo niekedy spôsobili nepríjemné pocity (t.j. stuhnuté, opuchnuté alebo bolestivé kĺby).



Uverejnené s láskavým súhlasom profesora Philipa Helliwella (University of Leeds)

Odpovedzte, prosím, na otázky uvedené nižšie a pridajte jeden bod za každú otázku s odpoveďou 'Áno'

	Áno	Nie
1. Mali ste niekedy opuchnutý kĺb (alebo kĺby)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Povedal Vám niekedy lekár, že máte artritídu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Majú Vaše nechty na rukách alebo na nohách jamky?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Mali ste bolesti v päte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Mali ste prst na ruke alebo na nohe úplne opuchnutý alebo bolestivý bez zjavnej príčiny?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spolu	/5	

Celkové skóre 3 alebo viac z 5 je pozitívne a naznačuje, že treba zvážiť konzultáciu pacienta u reumatológa.

Obr.1 • Skrínigový nástroj pre epidemiológiu psoriázy (PEST- Psoriasis Epidemiology Screening Tool)

V súčasnosti na Slovensku nie je k dispozícii validovaný dotazník na skrining PsA v slovenskom jazyku, ktorý by bol nápomocný v odhalení tohto ochorenia v psoriatickej populácii, a to hlavne vo včasnom štádiu. Implementácia akéhokoľvek dotazníka prípadne iného diagnostického nástroja do každodennej medicínskej praxe je časovo aj finančne náročným procesom, počnúc získaním súhlasu na jeho použitie. Preklad do jazyka druhej krajiny musí byť myšlienково ekvivalentný, zrozumiteľný pre čitateľa, avšak musí akceptovať aj špecifiká daného jazyka/krajiny. Z tohto dôvodu preklad musí byť realizovaný dvoma nezávislými prekladateľmi na profesionálnej úrovni, vrátane spätného prekladu do originálneho jazyka a s predbežným testovaním na vzorke pacientov. Na finalizáciu znenia dotazníka sú prizvaní experti z daného odboru, ktorí vďaka ich erudovanosti dokážu ďalšími zásahmi upraviť dotazník do dokonalej formy – akceptovanie pôvodnej verzie s aplikáciou na lokálne pomery.

Minulé mesiace prebiehal proces lokalizácie a validácie prekladu vrátane pilotného testovania u pacientov so psoriázou v dermatologickej ambulancii. Podarilo sa nám získať súhlas na použitie validovaného dotazníka PEST, ktorý prinášame dermatológom, ako aj pacientom so psoriázou v slovenskom jazyku.

Neadekvátne liečená psoriatická artritída spôsobuje ireverzibilné zmeny muskuloskeletálneho aparátu s následnou invalidizáciou pacienta. Včasná diagnostika ochorenia je nevyhnutnou podmienkou jej úspešnej liečby. Jednoduchá dotazníková metóda „PEST“ je sľubným nástrojom vyhľadávania pacientov so PsA v ambulancii dermatológa a predpokladom úspešnej spolupráce s reumatológom, s očakávaným výsledkom zníženia prevalence závažnejších foriem štruktúrneho poškodenia kĺbov u pacientov so psoriázou.

Literatúra

1. Brockbank JE, et al.: Psoriatic arthritis (PsA) is common among patients with psoriasis and family medical clinic attendees [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (suppl 9):94.
2. Nast A, et al.: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update, 2015--Shortversion--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Dec; 29(12):2277-2294.
3. Husni ME, et al.: The PASE questionnaire: Pilot-testing a Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation tool. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2007; 57(4):581-587.
4. Gladman DD, et al.: Development and initial validation of a screening questionnaire for psoriatic arthritis: the Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009; 68(4):497-501.
5. Ibrahim GH, et al.: Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 May-Jun; 27(3):469-474.
6. NICE guideline [CG153]. Psoriasis: The assessment and management of psoriasis. Publikované 24. október 2012, www.nice.org.uk/guidance/cg153

*Publikáciu článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o.
SK1803796609*

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. Liečba aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD)*. **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 nevyliéči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvážte protituberkulóznu liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivenosti*. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivenosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. 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 a infekcie horných dýchacích ciest. Ďalej boli hlásené: tinea, herpes simplex, chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, neutropénia, trombocytopenia, angioedém, anafylaxia, orofaryngeálna bolesť, nevoľnosť, žihľavka, vyrážka, ekzém*. Približne u 1 % pacientov s ložiskovou psoriázou sa potvrdili neutralizačné protilátky súvisiace so zníženou klinickou odpoveďou. Približne u 8 % pacientov s PsA boli potvrdené neutralizačné protilátky bez pozorovaného vplyvu na koncentráciu alebo účinnosť lieku*. **Interakcie:** protizápalová liečba môže ovplyvniť hladiny CYP450 - preto sa má zvážiť terapeutické monitorovanie substrátov CYP450 s úzkym terapeutickým indexom (napr. warfarínu). **Dostupné liekové formy:** Balenie s 2 naplnenými perami (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkovanie a spôsob podávania: Ložisková psoriáza:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. **PsA:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. Dávkovanie pre pacientov s PsA so súčasne stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou*. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Roztok sa nemá triasť. **Gravidita a laktácia:** ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Počas gravidity je vhodnejšie sa vyhnúť používaniu Taltzu. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť podávanie Taltzu. **Podmienky uchovávania:** uchovávať v chladničke (2°C–8°C). Neuchovávať v mrazničke, chrániť 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:** január 2018.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis a liek je hradený 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.

* Všimnite si prosím zmeny v informácii o lieku.

Referencie: 1) SPC Taltz

Prípád ťažkej refraktérnej psoriázy úspešne liečenej ixekizumabom

The Case of Severe Refractory Psoriasis Successfully Treated with Ixekizumab

Breznická, M.¹, Breznický, J.²

¹Dermatovenerologická klinika SZU, Banská Bystrica

²Ortopedická klinika SZU, Banská Bystrica

korešpondencia: mbreznicka@nspbb.sk

Súhrn

Autori prezentujú prípad ťažkej refraktérnej psoriázy u 34-ročného pacienta, ktorý od puberty trpel generalizovanou psoriázou, ktorá si vyžadovala niekoľkokrát hospitalizáciu na dermatovenerologickej klinike. Pacient bol okrem lokálnej liečby liečený perorálnymi systémovými antipsoriatikami bez dostatočného efektu. Postupne pacient absolvoval biologickú liečbu všetkými na Slovensku dostupnými biologikami – efalizumab (od mája 2009 zrušená registrácia lieku), infliximab, etanercept, ustekinumab, adalimumab, sekukinumab s nedostatočným efektom na psoriázu. Vzhľadom na nedostatočný efekt biologickej liečby bola u pacienta zahájená non-biologická liečba apremilastom, avšak len s parciálnym efektom. Keďže u pacienta zlyhala predchádzajúca liečba anti IL-17A -sekukinumabom, nebol predpoklad dostatočného účinku ďalšieho preparátu z tej istej skupiny ixekizumabu na liečbu uvedenej ťažkej refraktérnej psoriázy. Napriek tomu bola pacientovi zahájená ako posledná terapeutická možnosť liečba ixekizumabom s prekvapivo výborným efektom, ktorá mu po 17-tich rokoch trápenia zabezpečila takmer „čistú kožu“. Príklad nášho pacienta potvrdil skúsenosti z klinických štúdií, že účinnosť ixekizumabu nie je negatívne ovplyvnená neúspešnou predchádzajúcou biologickou liečbou.

Kľúčové slová: refraktérna ťažká psoriáza, ixekizumab

Abstract

The authors present a case report of severe refractory psoriasis in a 34-years old patient who suffered from generalized psoriasis from puberty, requiring hospitalization several times at the Department of Dermatovenerology. In addition to the topical treatment, the patient was also treated with oral systemic antipsoriatics, but without sufficient disease control. Gradually, the patient was treated with all available biologics in the Slovak Republic - efalizumab (on May 2009 cancelled drug registration), infliximab, etanercept, ustekinumab, adalimumab, sekukinumab within sufficient effect on psoriasis. Due to insufficient effect of biological therapy, non-biological treatment with apremilast was initiated, but only with a partial effect. Since the patient had failed previous anti-IL-17A – sekukinumab treatment, there was no presumption of sufficient effect of ixekizumab, the next drug from the same group, for the treatment of such a refractory psoriasis. Nevertheless, the therapy with ixekizumab was initiated, as the last therapeutic option, with surprisingly excellent effect, and after 17 years of suffering of psoriasis, ixekizumab provided him with almost “clean skin“. Our patient’s case validated experiences from clinical studies that efficacy of ixekizumab is not negatively influenced by previous unsuccessful biological treatment.

Key words: severe refractory psoriasis, ixekizumab

Úvod

Ixekizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti interleukínu 17A, ktorá obsahuje 98,2 % sekvencií ľudského pôvodu a s vysokou afinitou a špecificitou inhibuje účinok interleukínu 17A (homodiméru IL-17A aj heterodiméru IL-17A/F) [1].

Na Slovensku je liečba ixekizumabom dostupná a hraená od 1.4.2017 a je určená na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ako biologická liečba druhej voľby.

Na prezentovanom prípade ťažkej generalizovanej psoriázy rezistentnej na liečbu predchádzajúcimi šiestimi

biologikami chceme poukázať, že terapeutická snaha a zmena biologickej liečby aj v rámci jednej skupiny (anti IL-17A) má zmysel.

Kazuistika

34-ročný pacient (výška 172 cm, hmotnosť 85 kg, BMI 28,73), s ťažkou generalizovanou psoriázou (absolútna PASI 50), psoriatickou onychodystrofiou, s výrazným postihnutím kapilícia, s pozitívnou rodinnou anamnézou psoriázy u matky. V osobnej anamnéze okrem tonzilektómie a apendektómie bez pozoruhodností, opakované stomatologické a ORL vyšetrenia bez nálezu fokusov.

Prvé prejavy psoriázy u pacienta vznikli v 17-tich rokoch v podobe gutátneho generalizovaného prvo-výsevu psoriázy. V úvode bol pacient liečený lokálnymi antipsoriatickými prípravkami, 3-krát absolvoval kúpeľnú liečbu (Smrdáky a Trenčianske Teplice) s parciálnym efektom. Niekoľkokrát bol pacient hospitalizovaný na dermatovenerologickej klinike pre generalizáciu psoriázy s prechodom do erythrodermie a pri podávaní pulznej parenterálnej glukokortikoidnej liečby došlo k prechodnému zlepšeniu stavu kože. Neskôr bol pacient liečený acitretínom, cyklosporínom A, metotrexátom, avšak bez dostatočného efektu na psoriázu. Opakovaná liečba systémovými perorálnymi glukokortikoidmi (metylprednisolonom a prednisonom) síce mala u pacienta dobrý efekt a zabezpečila zníženie PASI na hodnotu 10 – 15, avšak pri proťahovanej terapii bol u pacienta suponovaný Cushingov syndróm. Liečba kortikoidmi bola ukončená s následným rebound-fenoménom. Vzhľadom na zlyhanie perorálnej antipsoriatickej liečby bola v roku 2000 zahájená biologická liečba infliximabom, v úvode s dobrým efektom (PASI 7), postupne však po 5 rokoch so stratou efektivity a generalizáciou psoriázy. V roku 2005 bola u pacienta zahájená terapia efalizumabom - na začiatku s priaznivým efektom (PASI 9), no počas 2 rokoch liečby došlo k postupnému znižovaniu účinnosti. Napriek pridaniu acitretínu ku efalizumabu v roku 2007 dochádza ku generalizácii psoriázy a ukončeniu uvedenej liečby.

Nasledovala liečba etenerceptom, ktorá bola pre akútnu hemolytickú autoimunitnú anémiu po prvom podaní ukončená. Po hemosubstitučnej liečbe v kombinácii so zvýšenými dávkami prednisonu a kyseliny listovej došlo k úprave stavu a normalizácii hodnôt červených krviniek a hemoglobínu. Po 2 rokoch pauzy od biologickej liečby a pretrvávaní ťažkej psoriázy pacient absolvoval pneumologické vyšetrenie pred plánovanou biologickou liečbou, avšak pre pozitívitu Quantiferonu bol najskôr preliečený izoniazidom. Od roku 2010 do roku 2015 pri liečbe ustekinumabom došlo ku zlepšeniu psoriázy o 70 %, pretrvávali však stacionárne mapovité ložiská na predkoleniach a laktách. V piatom roku liečby ustekinumabom došlo ku postupnej progresii psoriatických ložísk na horných aj dolných končatinách s akcentáciou inflamačnej a infiltračnej zložky, po ktorom nasledovalo ukončenie liečby. V marci 2016 bola zahájená liečba preparátom anti-IL-17A sekukinumabom - v úvode s dobrým efektom a zlepšením PASI o 80 % už v 2. mesiaci liečby. Avšak od 5. mesiaca liečby došlo k strate účinnosti sekukinumabu, novotvorbe psoriatických ložísk s výraznou inflamačnou zložkou a napriek prechodnému pridaniu perorálneho metylprednisolonu nedochádzalo ku zlepšeniu psoriázy. Pre stratu efektu bola liečba sekukinumabom v novembri 2016 ukončená. Nasledovala 5-mesačná liečba adalimumabom, ktorá bola pre nedostatočný efekt a prechod psoriázy do psoriatickej erythrodermie ukončená.

Nakoľko u pacienta všetkých šesť dostupných predchádzajúcich biologických liečiv nezabezpečilo dostatočný efekt na psoriázu, rozhodli sme sa pre non-biologickú liečbu apremilastom. Počas prvých 4 mesiacoch liečby apremilastom došlo ku redukcii inflamácie, infiltrácie, deskvamácie psoriatických ložísk a ku redukcii rozsahu

psoriázy o 37 %. V nasledujúcich 2 mesiacoch liečby došlo ku progresii až generalizácii psoriázy a liečbu sme ukončili. Jediným biologikom, ktorým pacient ešte nebol liečený bol ixekizumab. I keď sme po zlyhaní anti IL-17A terapie sekukinumabom nepredpokladali výraznejší efekt ďalšieho preparátu z rovnakej skupiny, išlo o poslednú možnosť liečby uvedenej refraktérnej psoriázy.

Od novembra 2017 bola u pacienta zahájená liečba ixekizumabom v predpísanej liečebnej schéme. Po 6-tich týždňoch liečby prišiel pacient na kontrolu s takmer čistou kožou (zníženie PASI o 98 %), prevažná väčšina psoriatických ložísk na koži regredovala, len na predkoleniach boli prítomné diskkrétne zvyškové gutátne psoriatické morfy, bez novotvorby. Liečebný efekt ixekizumabu u pacienta pretrváva dodnes (24. týždeň liečby). Ixekizumab zabezpečil pacientovi po 17 rokoch terapeutického trápenia znovu čistú kožu.

Diskusia

Patogenéza psoriázy je spojená so zvýšenými koncentraciami interleukínu 17A, ktorý sa v koži podieľa na stimulácii proliferácie a aktivácie keratinocytov, T a B lymfocytov, dendritických buniek, fibroblastov, monocytov, pričom ovplyvňuje aj nimi produkované cytokíny. Početné štúdie preukázali vyšší počet buniek Th17 a zvýšené hladiny IL-17 a IL-23 v psoriatickej koži v porovnaní so zdravou kožou [2].

Neutralizácia IL-17A ixekizumabom vedie ku zmenšeniu hrúbky psoriatickej epidermy, zníženiu proliferácie keratinocytov, ako aj k eliminácii zápalových imunitných pochodov prebiehajúcich v psoriatickom ložisku [3]. Výsledkom inhibície IL-17A je v klinickom obraze zníženie inflamácie (erytému), indurácie a deskvamácie psoriatických ložísk, až úplná regresia psoriázy.

Gottlieb a spol. na základe analýzy dvoch dvojito zaslepených randomizovaných placebo a etanerceptom kontrolovaných štúdií (UNCOVER-2 a -3) uvádza, že účinnosť ixekizumabu na psoriázu nebola závislá na predchádzajúcej biologickej liečbe, a u biologicky predliečených pacientov bola paradoxne pozorovaná minimálne rovnaká účinnosť ixekizumabu ako u biologicky naivných pacientov [4].

Georgakopoulos a spol. vo svojej retrospektívnej observačnej štúdií hodnotí účinnosť a bezpečnosť ixekizumabu u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba sekukinumabom. Pozorovanú skupinu tvorilo 17 pacientov non-responderov (nereagujúcich) na liečbu sekukinumabom. V 4 prípadoch išlo o primárnych non-responderov, v 9 prípadoch o sekundárnych non-responderov, 1 pacient mal ukončenú liečbu pre intoleranciu a v 3 prípadoch bola liečba sekukinumabom ukončená z iných (bližšie neurčených s liekom nesúvisiacich) príčin. Uvedených 17 pacientov bolo následne liečených ixekizumabom, z toho u 15 pacientov mal ixekizumab plný terapeutický účinok (primárni responderi) a len u 2 pacientov nedošlo k zlepšeniu psoriázy (primárni non-responderi). U 1 pacienta s uvádzanou intoleranciou na sekukinumab bola prítomná rovnako intolerancia ixekizumabu [5].

Je známe, že zmena biologík v rámci jednej skupiny môže byť efektívna a ukazuje sa, že to platí aj v skupine anti-IL-17A antagonistov.

Záver

Psoriasis vulgaris je chronické, imunitne sprostredkované zápalové ochorenie kože asociované s genetickou predispozíciou. Hoci charakteristika psoriázy sa vyznačuje kožným zápalom a hyperproliferáciou keratinocytov, nedávne štúdie ukazujú, že patologické pochody pozorované v psoriatických ložiskách vznikajú v dôsledku vrodenej a adaptačnej imunitnej aktivácie u geneticky náchylných jedincov. Štúdie zamerané na mikroprostredie psoriatických

lézií v koži odhalili nové bunkové a cytokínové abnormality imunitného systému. Jedným z dôležitých patofyziologických pochodov je dysregulácia Th17 lymfocytov/IL-17. Nedávny vývoj biologík, ktoré sú zamerané na cytokínovú dráhu IL-17, potvrdil dôležitosť homeostázy Th17 lymfocytov a IL-17 v koži, a poskytol účinné biologiká na liečbu psoriázy a potenciálne iných autoimunitných ochorení [6]. Odlišnosti v štruktúre, mechanizme účinku, účinnosti i tolerabilite jednotlivých biologík nám umožňujú manažovať liečbu psoriázy. Výsledky zmieňovaných štúdií potvrdzujú aj naše vlastné skúsenosti, že aj pacient, ktorý zlyhal na všetkých predchádzajúcich biologických terapiách, vrátane iným preparátom anti-IL-17A sekukinumabom, ma vysokú šancu na terapeutický efekt pri liečbe ixekizumabom.



Obr. 1 • Generalizovaná ťažká forma chronickej ložiskovej psoriázy s prechodom do erythrodermie, pred zahájením biologickej liečby ixekizumabom



Obr. 2 • Regresia psoriázy po tretej dávke ixekizumabu v 6. týždni liečby (zlepšenie PASI o 98 %) (strie na bruchu sú výsledkom Cushingovho syndrómu)

Literatúra

1. Liu L: Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralised interleukin - 17A. *Journal of Inflammation Research*, 2016;9, 39-50.
2. Canavan TN, Elmets CA, Cantrell WL, Evans JM, Elewski BE: Anti-IL-17 Medications Used in the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Feb; 17(1):33-47.
3. Arenberger P, Šimunková M: Ixekizumab - nový biologický prípravok pro léčbu středně těžké až těžké psoriázy. *Čes-Slov Derm* 2017, 92 (2): 92-101.
4. Gottlieb AB, et al.: Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of Phase III randomised studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Apr; 31(4): 679-685.
5. Georgakopoulos JR, Phung M, Ighani A, Yeung J: Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab non-responders with plaque psoriasis: a multicenter retrospective study of interleukin (IL)-17A antagonist therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2018), doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.003.
6. Ariza ME, Williams MV, Wong HK: Targeting IL-17 in psoriasis: from cutaneous immunobiology to clinical application. *Clin Immunol*. 2013;146(2):131-139.

*Tento článok bol podporený spoločnosťou Eli Lilly Slovakia, s. r. o.
PP-IX-SK-0030*

4 indikácie v dermatológii:

- závažná ložisková psoriáza u detí (od 4 rokov);
- stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza u dospelých;
- progresívna psoriatická artritída dospelých;
- stredne závažná až závažná aktívna hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich od 12 rokov¹

HUMIRA[®]

pomáha pacientom dosiahnuť požadované výsledky liečby¹

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

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 kondíciu.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 20 mg injekčný roztok, Humira 40 mg injekčný roztok, Humira 80 mg injekčný roztok. **Zloženie:** adalimumab 20 mg, 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 enteziitídou 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 každý druhý týždeň. Liečba psoriázy sa začína dávkou 80 mg, po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky sa podáva 40 mg každý druhý týždeň. Liečba Crohnovej choroby sa začína dávkou 80 mg, v 2. týždni sa podáva 40 mg; ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, môže sa na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni; po úvodnej liečbe sa podáva 40 mg každý druhý týždeň. Liečba ulcerózneho kolitídy sa začína dávkou 160 mg, v 2. týždni sa podáva 80 mg a ďalej 40 mg každý druhý týždeň. Liečba hidradenitis suppurativa sa začína dávkou 160 mg, v 2. týždni sa podáva 80 mg a o 2 týždne sa pokračuje dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň. Pri liečbe uveitídy je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Dávkovanie u detí – pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok, aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA). **Špeciálne upozornenia:** za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. Liečba sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie lieku Humira sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezláde. Pred začatím liečby musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu TBC. Možnosť reaktívacie hepatitídy B u chronických nosičov vírusu hepatitídy B. Možný vznik alebo exacerbácia demyelinizačného ochorenia, vrátane sklerózy multiplex a Guillain-Barreho syndrómu. U pacientov s malignitou v anamnéze sa má pri zvažovaní liečby Humirou postupovať s mimoriadnou opatrnosťou. Všetci pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Liečba môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. **Liekové a iné interakcie:** anakinra, abatacept. **Používanie 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 liekovicvy; 1 alebo 2 naplnené injekčné striekačky; 1 alebo 2 naplnené perá. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Ltd, Veľká Británia. **Dátum poslednej revízie textu:** december 2017. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Tento text nenahrádza úplnú odbornú informáciu o lieku. Úplná informácia o lieku je dostupná na vyzhľadanie.**

Vybrané poznatky z 75. mítinku Americké akademie dermatologie (16. – 20.2.2018, San Diego, USA)

Ettler, K.

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové

Úvod

Každoroční mítink AAD patří k největším dermatologickým kongresům na světě s přehledem nejnovějších výzkumných i praktických poznatků. Účast na něm je vždy přínosem pro další dermatologickou praxi.

Odborný program

Přednášky probíhaly v Convention Center na nábřeží zálivu San Diego. Přes 18 tisíc účastníků se rozptýlilo ve více jak 20 paralelně probíhajících sekcích – kurzech, workshopech, sympoziích a mítincích. Velmi užitečná byla mobilní aplikace s programem kongresu a dalšími údaji, zejména pak od některých přednášejících poskytnuté prezentace („handout“).

Psoriáza – od lokální léčby k systémové

Dr. Chapman uvedl, že u nemocných, nejen s psoriázou, je diskutována stále více **kvalita života** (QoL), která závisí mimo jiné na tíži onemocnění. Jak prokázala MAPP Studie (Reich, 2017), čím větší plocha kůže (těžší lupénka) je postižena psoriázou, tím nižší je kvalita života. Přitom 92 % nemocných s psoriázou dostává pouze lokální léčbu nebo vůbec žádnou, a jen 8 % má systémovou léčbu. Přestože **lokální léčba** středně těžké až těžké psoriázy nemá dostatečnou účinnost (25,1 %), je nepřijemná (18,2 %) až rušivá (18,4 %) a nepokryje dostatečně všechna chorobná místa (17,9 %). Až 53,3 % dermatologů ji ordinuje jako monoterapii. S takto vedenou léčbou je nespokojeno 43 % nemocných s těžkou lupénkou.

Lokální léčba lupénky při dlouhodobém používání může být komplikována požadavky na dávkování, navyšuje riziko nežádoucích účinků i ztráty účinnosti. Také **adherence** nemocných k léčbě časem klesá – při elektronickém monitorování z počátečních 84,6 % během 8 týdnů poklesla na 51 %. Jako hlavní důvody byly uvedeny neúčinnost léčby, zbarvení šatstva, ztráta času, narušení denních aktivit a strach z vedlejších účinků.

Ačkoli se psoriáza manifestuje na kůži, může být spojena s řadou těžkých **komorbidit**: kardiovaskulárních chorob a mozkových příhod, cukrovkou a obezitou, hyperlipidemií a steatosou jater, chronickou obstrukční nemocí plic a spánkovou apneou, depresemi, střevními zánětlivými chorobami, lymfomy. U 30 % psoriaticů se rozvine artritida.

Historická koncepce patofyziologie lupénky předpokládala pouze kožní onemocnění keratinocytů zvládnutelné lokální léčbou. Dnes se psoriáza považuje za systémové onemocnění s dysregulací imunitního systému a četnými komorbiditami, oproti kterým může ochránit časné nasazení systémové léčby.

Rozhodnutí k zahájení **systémové léčby** musí být založeno nejen na posouzení závažnosti onemocnění, ale



Emblem kongresu AAD

také z očekávání léčebné účinnosti a rychlosti i z možných dopadů na pacientův životní styl. Je potřeba vycházet z pacientovy anamnézy, z možných rizik (malignita, poškození orgánů, lékové interakce, apod.), vstupních laboratorních hodnot (biochemické a hematologické vyšetření, markery infekčních, metabolických a onkologických chorob) a jejich průběžné monitorování. Pro dlouhodobou léčbu je potřeba stanovit léčebný plán obsahující předpokládanou dobu léčby, dávkování, vedlejší účinky i další opatření.

Apremilast – novější léčebná možnost psoriázy

Dr. Evans představil lokální léčbu a fototerapii jako úvodní léčbu, než se přejde na konvenční systémovou nebo **biologickou léčbu**. Přemostujícím lékem by se mohl stát nověji registrovaný **Apremilast** (Otezla, 2016), inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4). PDE4 je enzym, který napomáhá degradaci cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) na AMP v buňkách, a je tak významnou složkou aktivity zánětlivého procesu. Vysoká koncentrace cAMP v buňkách podporuje protizánětlivou činnost těchto buněk a produkci protizánětlivých mediátorů. Apremilast nitrobuňčně blokuje PDE4, brání úbytku cAMP a nepřímo tak moduluje tvorbu pro- a protizánětlivých mediátorů.

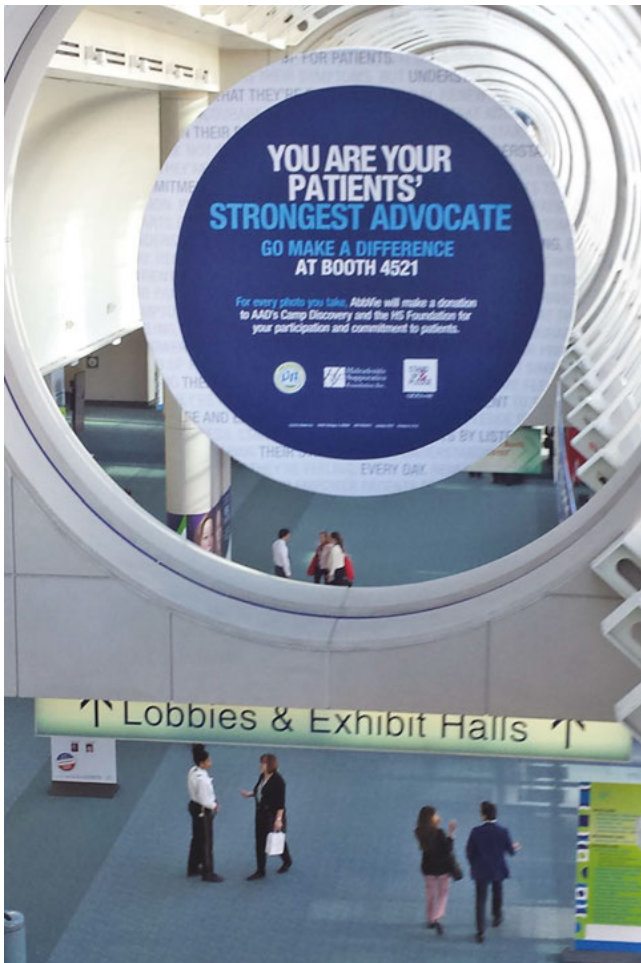
Apremilast (Otezla® 30 mg tbl.) je registrován i v ČR pro léčbu psoriázy. Při zahájení a v prvních týdnech léčby je potřeba počítat s možností průjmů, nausey a zvracení, a být opatrný hlavně u starších (>65 let) pacientů. Nasazení u osob s depresemi či sebevražednými tendencemi v anamnéze je nutné pečlivě zvážit. Pokles váhy o 5-10 % byl zaznamenán u 12 % léčených. Indukce cytochromu 450 jinými léky (rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, atd.) vedou k prudkému poklesu účinnosti Apremilastu. U psoriaticů léčených Apremilastem nastoupily nežádoucí reakce ve více jak 5 %: v 17 % se jednalo o průjem a nauseu, infekce HCD se vyskytly v 9 % a bolesti hlavy ve 14 %.

Při zahájení léčby Apremilastem se v prvních 5 dnech postupně navyšuje denní dávka o 10 mg, od 6. dne je již stabilní 2x30 mg, aby se omezily gastrointestinální příznaky.

Při těžké renální insuficienci se denní dávka doporučuje snížit na polovinu, u jaterního postižení se dávka nemění. Apremilast se řadí do kategorie C ve vztahu k těhotenství, průnik do mateřského mléka není znám.

Klinické zkušenosti s Apremilastem byly hodnoceny ve studiích ESTEEM 1 a 2 (van Voorhees, 2018). V 16. týdnu léčby dosáhlo PASI75 celkem 33,1 % (resp. 28,8 % ve druhé studii), u biologicky naivních to činilo 40 %. Podstatného vyčištění kůže od lupénky dosáhlo v 16. týdnu 47 % nemocných, o 22,5 % se snížilo nehtové postižení (NAPSI). Ve stejné době došlo i k podstatnému omezení svědění a vylepšení QoL. Frekvence nežádoucích účinků zůstala stejná i po 3 letech léčby jako v 16. týdnu. Sledování laboratorních parametrů v 16-týdenní léčbě neprokázala výrazné odchylky. To vedlo k doporučení nevyžadovat monitorování laboratorních parametrů během léčby. Ve výskytu malignit a infekcí se léčená skupina nelišila od kontrolní.

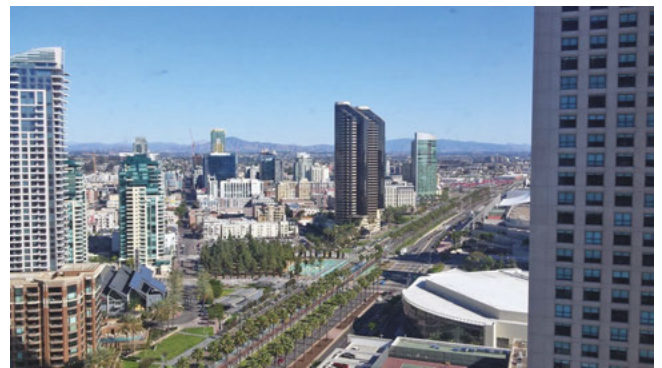
Ve studii PALACE 1 (Kavanaugh, 2018) byli Apremilastem léčeni nemocní s psoriatickou artritidou. Odpověď na léčbu (ACR20) vykázalo 43 % nemocných po 16. týdnu a 66 % ve 104. týdnu léčby. Ve studiích PALACE 1-3 se ve 104. týdnu z pohledu daktylitidy vylepšilo 78 % a entezitidy 44 %. Bolesti hlavy se objevily u 4,8 % – 5,9 %. Gastrointestinální příznaky zlobily v prvních 2 týdnech léčby a s pokračující léčbou ustupovaly. Ve 156. týdnu léčby byly nežádoucí účinky přibližně stejné jako v 16. týdnu.



Pohled do kongresove lobby

Apremilast – nasazení v reálné klinické praxi

Ve studii LAPIS-PSO (Reich, 2018) probíhající prospektivně v Německu v plánovaných 100 centrech s cílem vyhodnotit 500 nemocných zařazených ($10 < \text{PASI} < 15$) po 4 měsících léčby Apremilastem a sledovaných pak 52 týdnů, bylo do předběžného vyhodnocení zavzato 294 nemocných, z toho u 196 byla provedena kompletní analýza. Alespoň jednou komorbiditou trpělo 62,8 % nemocných. Ovlivnění kvality života (DLQI) léčby Apremilastem se projevilo zlepšením již po 1 měsíci léčby o 6,0 bodu a po 4 měsících o 7,2 bodu od výchozí úrovně. Hodnocení klinického zlepšení lékařem (PGA) i pacientem (PaGA) se téměř nelišilo (vyčištěno nebo s minimálními projevy), za 1 měsíc léčby Apremilastem nastalo u 14,8% nemocných, resp. za 4 měsíce u 32,6 %. Také posouzení svědění a bolesti kůže po 1 měsíci, resp. po 4 měsících léčby zaznamenalo snížení pruritu o 43,8 %, resp. o 47,3 %; snížení bolesti o 41,7 %, resp. o 52,0 %. Zlepšení (vyčištění či minimální projevy) na obtížně léčitelných oblastech se ve křtici projevilo u 39,2 % po 1 měsíci, u 58,4 % po 4 měsících a v palmoplantárních oblastech u 48,8 % po 1 měsíci, u 69 % po 4 měsících. Zlepšení nehtové psoriázy o 50 % (NAPSI50) nastalo u 21,7 % po 1 měsíci a u 62,4 % po 4 měsících. Rozsah plochy kůže (BSA) postižená lupénkou se během léčby zřetelně zmenšil, takže $\text{BSA} > 10$ mělo po 4 měsících léčby již jen 33,9 % pacientů. Nežádoucí účinky se vyskytly u 27,8 % léčených: průjem byl u 7,3 %, nauzea u 3,5 %, zánět HCD u 0,3 % a bolesti hlavy u 4,5 %. Pro nežádoucí účinky Apremilastu byla léčba vysazena u 7,6 %.



San Diego – kongresove centrum vpravo

Biologická léčba psoriázy

Prof. Lebwohl shrnul další moderní léčebné prostředky u psoriázy. K dispozici je řada biologik, kterými lze dosáhnout PASI 75 nebo dokonce PASI 100, prodlužují se intervaly mezi injekcemi, zvyšuje se rychlost nástupu účinku i doba účinnosti (např. u ixekizumabu a secukinumabu – anti IL-17A). Testují se a zavádějí nová biologika: brodalumab (anti IL-17 receptor A), tildrakizumab (anti IL-23), guselkumab (anti IL-23); na psoriatickou artritidu se osvědčil risankizumab (anti IL-23A) a bimekizumab (anti IL-17A a F). Slibné se zdá i použití malých molekul – blokátorů janus kináz: např. tofacitinib byl úspěšně zkoušen i v léčbě psoriatické artritidy. Klasická léčba má mnoho limitací (methotrexát – hepatotoxicita,

myelotoxicita), TNF α blokátory mohou ohrozit těžkou infekcí, popř. malignitou, nové blokátory IL-12/23 jsou bezpečnější, blokace IL-17 může způsobit chronickou mukokutánní kandidózu. Při biologické léčbě je těhotenství možné, certolizumab pegol proniká placentární bariérou. Biologika se většinou podávají v jednotné dávce bez závislosti na tělesné hmotnosti (s výjimkou infliximabu a ustekinumabu). Většina biologik příznivě ovlivňuje

psoriatickou artritidu, některá podporují růst vlasů a libida, jen cena je zatím příliš vysoká. Z nastalé diskuze vyplynulo, že blokace IL-23 jako léčebný terč se jeví jako nejvýhodnější.

Závěr

Kongres AAD opět splnil očekávání ve smyslu prezentace nejnovějších poznatků v oblasti diagnostiky a léčby kožních nemocí. Svědčí o tom i návštěva dermatologických odborníků prakticky ze všech koutů světa.

Literatura

1. Kavanaugh A, Gladman DD, Gomez-Reino JJ, Hall S, Lespessailles E, Mease PJ, Schett G, Paris M, Teng J, Wollenhaupt J: Durability of Apremilast Response Through 5 Years of Treatment in Subjects With Psoriatic Arthritis. Poster 6336 presented at the 2018 AAD Annual Meeting; February 16–20, 2018; San Diego, CA, USA.
2. Otezla 30mg tablets. Summary of product characteristics. Uxbridge, UK: Celgene Ltd; December 2016.
3. Reich K, Bomas S, Korge B, Schwichtenberg U, Mentz H, Groegel K, Gómez NN: Physician- and Patient-Reported Outcomes With Apremilast for Patients With Plaque Psoriasis During Routine Clinical Care in Germany: A Second Interim Analysis. Poster 7104 presented at the 2018 AAD Annual Meeting; February 16–20, 2018; San Diego, CA, USA.
4. Reich K, Goodfield M, Green L, Nograles K, Chen R, Levi E, Langley RGB: Safety and Efficacy of Apremilast Through 104 Weeks in Patients With Moderate to Severe Psoriasis Who Continued on Apremilast or Switched From Etanercept Treatment. Poster 5436 session presented at the meeting of 75th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Orlando, FL USA, March 3–7, 2017.
5. Van Voorhees A, Sofen H, Weaver J, Cirulli J, Wang Y, Warren RB: Symptom Relapse Following Apremilast Discontinuation Is Related to Longer Disease Duration at Treatment Initiation in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. Poster 7122 presented at the 2018 AAD Annual Meeting; February 16–20, 2018; San Diego, CA, USA.

Verukózný karcinóm sliznice ústnej dutiny (Ackermanov tumor) A Verrucous Carcinoma of the Oral Mucosa

Adamicová, K.¹, Mikušková, K.², Statelová, D.², Fetisovová, Ž.³

¹Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Klinika dermatovenerológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: katarina@adamicova@jfmed.uniba.sk

Abstrakt

Pôvodne tzv. Ackermanov nádor, dnes častejšie nazývaný verukózný karcinóm (VK) je zvláštnou formou spinocelulárneho (epidermoidného) karcinómu (SCK resp. EK). Ide o superficiálny a nemetastázujúci, neinvazívny typ exofytického papilárneho karcinómu. Podobne, ako aj iné karcinómy, vzniká na podklade predmalígnej lézie (najčastejšie verukózne hyperplázie) a v niektorých prípadoch sa môže vyvinúť aj do invazívnej podoby EK. Prevažne sa vyskytuje u starších mužov a jeho vznik je spojený s užívaním tabaku. V ústnej dutine sa vyskytuje prevažne na bukálnej sliznici, po ktorej nasleduje ďasno, podnebie a spodina úst. Klinicky sa opisuje ako proliferácia prstových projekcií, ktoré sa podobajú karfiolu. Histologicky je charakterizovaný formáciou papilárnych alebo verukózných povrchových proliferácií s parakeratotickým „zátkovaním“. Parakeratínové uzávery medzi povrchovými výstupkami sú viditeľné s intenzívnou infiltráciou chronických zápalových buniek v spojivovom tkanive, a preto si vyžadujú odbornú diagnostiku. Hoci VK je ilustrovaný ako benígna lézia s minimálnym agresívnym potenciálom, po určitom čase sa môže vyvinúť na EK. Včasná diagnostika a chirurgická excízia lézie „*in toto*“ je preto najvhodnejším zvládnutím Ackermanovho nádoru.

Kľúčové slová: verukózný karcinóm, tabakizmus, HPV infekcie

Abstract

Originally known as Ackerman's tumour, nowadays more frequently called a verrucous carcinoma (VC) is a special form of spinocellular (epidermoid) carcinoma (SCC or EC). It is a superficial and non-metastasizing, non-invasive type of an exophytic papillary carcinoma. Similarly to other carcinomas, it is created on the basis of a premalignant lesion (most frequently a verrucous hyperplasia) and in some cases it can even develop into the invasive form of an epidermoid carcinoma. It mostly occurs in elderly men and its creation is associated with tobacco use. In the oral cavity it appears predominantly on the buccal mucosa which is followed by the gingiva, palate and floor of the mouth. Clinically, it manifests as proliferative finger-like projections resembling a cauliflower. Histologically, it is characterised by the formation of papillary or verruciform surface proliferations with parakeratin plugs. The parakeratin plugs between the surface projections are seen with an intense infiltrate of chronic inflammatory cells in the connective tissue, thus requiring expertise in diagnosis setting. Although verrucous carcinoma is illustrated as a benign lesion „*in toto*“ is the most appropriate management of Ackerman's tumour.

Key words: squamous cell verrucous carcinoma, tobacco, HPV infections

Definícia

Verukózný karcinóm je „*low-grade*“ variant orálneho skvamocelulárneho (na slizniciach epidermoidného) karcinómu (M8051/3).

História

V roku 1948 L. V. Ackerman [1] ako prvý detailne opísal verukóznú léziu v dutine ústnej, ktorá bola pomenovaná ako verukózný karcinóm už v roku 1944, v sérii prípadov opísaných Burdorffom, Ackermanom a Robinsonom [2]. Už Ackerman pripomenul, že vznik tejto lézie má závislosť

od žuvania tabaku, pretože v skupine 31 sledovaných pacientov 11 boli „žuvači“ tabaku. Táto teória síce nikdy úplne nestratila svoju platnosť, aj keď vznik verukózneho karcinómu bol mnohokrát dokázaný aj na iných extraorálnych slizniciach, ako napr. laryngeálnej, vulválnej, tiež na sliznici glans penis a preputium, anorektálne, sinonazálne a ezofageálne. Neskôr boli opísané prípady VK aj na koži prsníka, axily, zvukovodu, dlaniach a ploskách nôh. Tumor na extraorálnych tkanivách vylučoval priamy účinok tabaku na vznik VK. Ďalšími vyšetreniami bol dokázaný vznik VK na základe infekcie ľudským papilomavírusom (HPV), najmä subtypmi 16 a 18 [3, 4].

VK predstavuje menej ako 1 až 10 % zo všetkých spinocelulárnych karcinómov. Rozdiel incidencie je zapríčinený zvykom v spoločnosti žuť tabak. Medzi 411 534 prípadmi karcinómov hlavy a krku, hodnotených v NCD (*National Cancer Database*) v rokoch 1985 – 1996 bolo iba 0,6 % prípadov diagnostikovaných ako VK [4].

Etiopatogenéza

Za najdôležitejší etiopatogenetický vplyv pre vznik VK sa považuje tabak, najmä vo forme žuvacieho alebo „šnupacieho“ typu. Z ďalších vyvolávajúcich momentov sa spomína niekoľko prípadov vzniku VK v súvislosti s infekciou HPV 16 a 18. U VK sa zistila aj mutácia génu p53, ktorý je zodpovedný za potlačenie aktivity nádorového rastu. Iba málo prípadov VK je dokumentovaných v súvislosti s Epstein-Barrovej vírusom. Za predisponujúce faktory sa považujú aj syfilis, chronické zubné infekcie a Plummer Vinsonov syndróm.

VK postihuje prevažne mužskú populáciu; u žien prevažne tých, ktoré užívajú tabak na žutie či na „šnupanie“ [4, 5].

Klinický obraz

VK sa vyskytuje predovšetkým u starších mužov nad 55 rokov (priemerný vek 65 – 70 rokov). V oblastiach, kde ženy užívajú tabak na „šnupanie“, vyskytuje sa u nich vo vyšších decéniách. Najčastejšou lokalizáciou v dutine ústnej je mandibulárne vestibulum, gingíva, bukálna sliznica, jazyk a tvrdé podnebie. V podstate lokalizácia korešponduje s uložením tabaku v ústnej dutine. V kultúrach, kde sa žuvací tabak zvykne umiestňovať v maxilárnom vestibule alebo pod jazykom, je lokalizácia VK práve v týchto miestach najčastejšia. Zmeny sliznice pri diagnóze VK pacient zvyčajne opisuje až dva či tri roky predtým. Lézia má charakter difúzných, dobre ohraničených, hrubých ložísk s papilárnymi alebo verukóznymi projekciami (Obr. 1). Farba lézií býva belavá, ale niekedy môže mať erytematózny odtieň, alebo je ružová. Farba závisí najmä od hrúbky keratínu na povrchu alebo na intenzite zápalovej stromálnej reakcie v spodine lezionálneho tkaniva. Pacienti sa sťažujú skôr na problémy s prijímaním potravy, ako s bolestivosťou samotného tumoru. Bez liečby môže tumor deštruovať priľahlé štruktúry, ako napríklad kosť, chrupku, svaly a slinné žľazy (Obr. 2). VK zriedkakedy metastázuje. V regionálnych lymfatických uzlinách sa histologicky pozoruje častejšie chronická antigénna stimulácia tkaniva, ako prítomnosť metastázy. Na slizničnom povrchu v okolí sa môže vyskytovať leukoplakia, alebo tabaková ložisková keratóza. VK sa môže vyvíjať aj na základe takejto vysoko rizikovej prekancerózy, známej ako proliferatívna verukózna leukoplakia (PVL) [4, 5, 6] (Obr. 3).

Tabuľka č. 1. • Súhrn klinických znakov verukózneho karcinómu

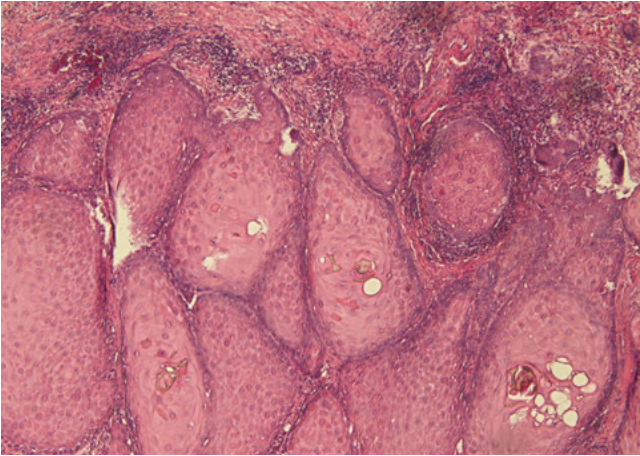
Vek	nad 55 rokov
Pohlavie	častejšie muži
Lokalizácia v ústnej dutine	Mandibulárne vestibulum, gingíva, bukálna sliznica, alveolárna sliznica, tvrdé podnebie, spodina úst
Lokalizácia v extraorálnych tkanivách	hrtan, ezofagus, penis, vagína, skrótum
Klinika	<ul style="list-style-type: none"> • Pomaly proliferujúca lézia, difúzna, exofytická, krytá leukoplakiou • Invazívna lézia prenikajúca okolité tkanivá • Zväčšenie regionálnych lymfatických uzlín • Lézia s mnohopočetnými výbežkami a hlbokými štrbinami • Bolesť a problémy pri žuvaní



Obr. 1 • Rozsiahla, prevažne polypózna tumoriformná lézia dolnej pery



Obr. 2 • Pohľad do ústnej dutiny. Defektný nesonovaný chrup s tumorom v dolnej časti sliznice



Obr. 3 • Verukózný karcinóm v prehľade. Nachádzame dobre diferencované nodulárne štruktúry epitelu, bez viditeľných atypických zmien a hlbšej invázie (HE, 120x)

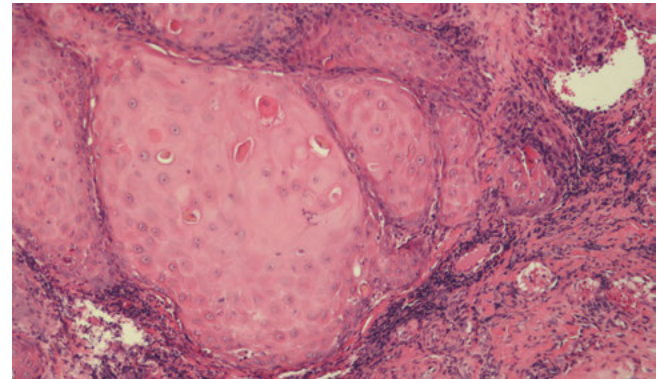
Histologický obraz

VK je niekedy pre histopatológa náročný na diagnostiku. Často má falošne benígny mikroskopický vzhľad. Pri použití prehľadného zväčšenia možno pozorovať exoendogénny rastový vzor. Tento je charakterizovaný širokými a predĺženými „reteridges“, ktoré nie sú ostré, ale hrubšie a odtláčajú okolité spojivové tkanivo (Obr. 4). Na povrchu je zvyčajne hrubá vrstva keratínu (obyčajne parakeratózy), ktorý formuje papilárny alebo verukózný vzhľad povrchu lézie. Parakeratín typicky vyplňa početné štrbiny alebo krypty (parakeratínové „zátky“) medzi povrchovými výbežkami. Tieto výbežky môžu byť dlhé a ostré, alebo krátke a oblé. Lezionálne epitélie všeobecne vykazujú primeranú maturáciu, so žiadnymi významnými bunkovými atypiami (Obr. 5). Často býva prítomná intenzívna stromálna lymfocytová reakcia, najmä v spojivovom tkanive v okrajoch a spodiny lézie (Obr. 4 a 5).

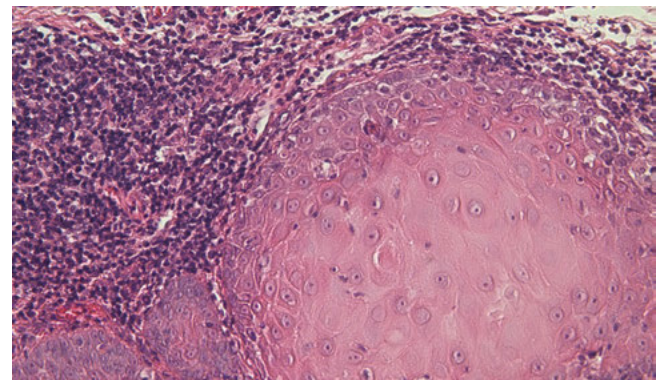
Dôkaz vírusovej etiológie v lézii nemusí byť vždy jednoznačný (Obr. 5). Histopatologická diagnóza VK závisí od adekvátnej excízie. Pretože samotné epitelové bunky tumoru nie sú atypické ani dysplastické, patológ musí hodnotiť celkový histopatologický obraz tumoru. Adekvátna vzorka tkaniva je nevyhnutne potrebná, pretože asi v 20 % sa VK vyvíja v niektorých plochách aj v podobe klasického spinocelulárneho (epidermoidného) karcinómu, ktorý svedčí pre horšiu prognózu tumoru. V histopatologickom obraze, v rámci diferenciálnej diagnostiky, VK chýbajú dysplázie, ktoré sú typické pre SCK. Podľa Ackermana, „verukózný karcinóm, ktorý má ložiská dysplázie a pleomorfie epitelových buniek, nie je verukózný karcinóm“. Charakteristickou črtou je tvorba „púčikovitých“ *reteridges*, ktoré majú celistvú bazálnu membránu. Mitotická aktivita je minimálna, avšak imunohistochemický dôkaz zvýšenej proliferatívnej aktivity je častý (Obr. 6). Metastázy sú však zriedkavé, až výnimočné. Vyskytuje sa však infiltrácia okolitých tkanív nádorovým tkanivom. Prítomné je množstvo keratínu, či parakeratínu v štrbinách a na papilárnych výbežkoch. Diferenciálne diagnosticky prichádzajú do úvahy najmä omyly s podhodnotením nádoru a to zámena s papilómami alebo s benignou epitelovou hyperpláziou sliznice [4, 5, 6].

Tabuľka č. 2 • Súhrnný typický histopatologický obraz verukózneho karcinómu

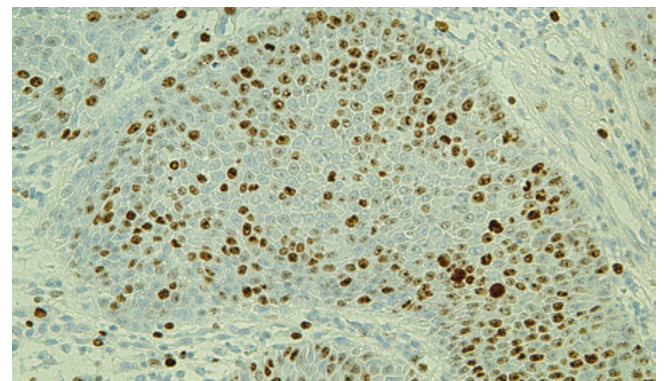
Exoendofytický rast nádoru
Verukózný povrch s vyplnenými štrbinami parakeratínom
"Púčikovité" <i>reteridges</i>
Tenzné hranice lézie bez zápalovej infiltrácie
Subepitelový zápalový infiltrát
Cytologicky benígna charakteristika



Obr. 4 • Verukózný karcinóm. Detail. Medzi epitelovými bunkami sú niektoré apoptotické. V spodine stredne intenzívna stromálna reakcia (HE, 240x).



Obr. 5 • Verukózný karcinóm. Jeho histopatologický obraz bez závažných malígnych zmien, môže spôsobiť podcenenie diagnózy a vážny diagnostický omyl (HE, 240x)



Obr. 6 • Verukózný karcinóm má pomerne vysokú proliferatívnu aktivitu cca do 20 % bunkových jadier (MIB-1, 240x)

Diferenciálna diagnóza

CK môže byť odlišený od invazívneho SCK iba histopatologicky. Niektoré invazívne SCK sú makroskopicky papilárne a exofytické a môžu veľmi pripomínať VK. Rozdielom týchto dvoch nádorov je chýbanie metastáz u VK. Iné ochorenia, ako leukoplakia bez dysplázie a orálna verukózna hyperplázia, môžu napodobovať VK. Verukózna hyperplázia je „verukózna“ v klinickom aj histopatologickom obraze. V praxi sa tieto dve lézie môžu podobať a preto aj ich liečba je podobná, a lieči sa rovnakým postupom ako VK. Na VK sa môže podobať ložisko orálneho lichen planusu alebo hypertrofická kandidiáza. Naopak, malé VK môžu byť diferenciálne diagnosticky neodlíšiteľné od skvamóznych papilómov [4, 7].

Liečba a prognóza

Pre VK môže byť typický aj výskyt viacerých lézií v ústnej dutine, alebo šírenie sa VK do iných regii, najmä do faryngu. Pri diagnóze VK je dôležité použiť vyšetrovacie zrkadlá a/alebo fibroskopické vyšetrenie v spolupráci s ORL špecialistami, a to najmä oblasť nazofaryngu a laryngofaryngu. Pre kompletizáciu diagnostiky sa používajú aj znázorňovacie metódy, vrátane panoramatického RTG vyšetrenia, CT a MR.

Pretože VK iba málokedy metastázuje, zvyčajne je postačujúcim terapeutickým postupom výkon dostatočnej chirurgickej resekcie, bez radikálnej disekcie krčných

lymfatických uzlín. Ani excízia VK nemusí byť extenzívna. Zvyčajne býva v takom rozsahu, ako sa robí pri excidovaní klasického spinocelulárneho karcinómu podobnej veľkosti. Pri takomto postupe až 90 % pacientov sa považuje za vyliečených, pretože do piatich rokov nemajú recidívu. Chyby terapie možno pozorovať u pacientov s rozsiahlymi ložiskami VK, alebo s prítomnosťou aj iných, napr. systémových ochorení. Neúspech liečby môže vyplývať aj z podhodnotenia tumoru v prípade, keď VK obsahuje ložiská klasického, agresívnejšie sa správajúceho spinocelulárneho karcinómu. Rádioterapia sa považuje za menej efektívnu oproti chirurgickej liečbe. Iným dôvodom pre nevyužívanie rádioterapie sú opísané prípady vzniku dediferencovaných a/alebo anaplastických ložísk spinocelulárneho karcinómu vo VK. Chemoterapia môže dočasne redukovať veľkosť VK a môže byť východiskom pre terapiu rozsiahlych či inoperabilných VK. Existujú prípady, v ktorých sa opisuje úspech liečby po rádiokemoterapii, alebo po fotodynamickej liečbe [4, 5, 8].

Záver

Pre pacientov s VK sa odporúča kontrolné klinické vyšetrenie ústnej dutiny a vyšetrovacími zrkadlami alebo fibroskopicky v oblasti nasofaryngu a laryngofaryngu. Odporúča sa vyšetrenie každé 4 mesiace prvých dva roky, po tomto období raz za pol roka [4].

Literatúra

1. Ackerman LV: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 23: 670-678, 1948.
2. Burdorf WN, Ackerman LV, Robinson HBG: Ellis Fischel State Cancer Hospital number: symposium on twenty cases of benign and malignant lesions of the oral cavity, from the Ellis Fishcel State Cancer Hospital, Columbia, Missouri, *Am J Orthod Oral Surg* 30: 353-372, 1944.
3. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE: *Oral and maxillofacial pathology*. 3rd ed. Saunders Elsevier St. Louis, Missouri 2009, 968. ISBN: 978-1-4160-3435-3.
4. Marx RE, Stern D: *Oral a maxillofacial pathology*, Vol. I. 2nd.Ed. Quintessence Publ.Co, Inc Chicago. Warsaw 2012, 482. ISBN: 978-0-86715-512-9.
5. Nagalaxmi V, Swetha Reddy A, Srikanth K, Faisal Z., Anshul S: Ackerman's Tumour of Mouth: Review with Case Reports. *International Journal of Scientific and Research Publications*, Volume 4, Issue 11, November 2014, ISSN 2250-3153.
6. Kannan A, Sumathy C, Jayanth Kumar V, Anitha B, Koteswaran D: Verrucous Carcinoma-Now and Then. *Annals and Essences of Dentistry*, 2012; 4(3): 39-41.
7. Bagan J, Scully C, Jiminez Y, Martorell M: Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral diseases* 2010; 16: 328-32.
8. Sorger K, Myrden JA: Verrucous carcinoma of the buccalmucosa in tobacco chewers. *Canadian Medical Association Journal*, 1960, 83, 1413-1417.

Syfilis – aktuálny problém

Syphilis – a Topical Problem

Miklošová L.¹, Pappová T.¹, Péčová T.¹, Kozárová A.¹, Smolárová M.²

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

²Kožná ambulancia Dermagal s.r.o., Martin

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autori sa zaoberajú problematikou pohlavne prenosného ochorenia syfilisu, u ktorého v poslednom období sa celosvetovo pozoruje zvýšený výskyt, a preto je potrebné tomuto ochoreniu venovať zvýšenú pozornosť. Autori analyzujú 5 zaujímavých prípadov syfilisu, kde v prvom prípade išlo o ilustratívne prejavy ulcus durum, v druhom prípade o syphilis secundaria recens, kde exantém bol nesprávne klasifikovaný ako nežiaduci účinok liekov, u tretieho pacienta išlo o rozvinuté prejavy neurosyfilisu, vo štvrtom prípade o kombináciu condyломata acuminata (pôvodne nesprávne klasifikovaný ako condyломata lata), syfilisu a HIV infekcie a v poslednom prípade išlo o syfilis náhodne diagnostikovaný v rámci protokolu pred zahájením biologickej liečby hidradenitis suppurativa adalimumabom. Z uvedených 5 kazuistík vyplýva, že rôznorodosť morfológických prejavov syfilisu môže spôsobovať diferenciálno-diagnostické ťažkosti.

Kľúčové slová: syfilis, ulcus durum, syphilis secundaria recens, neurosyphilis, HIV, adalimumab, hidradenitis suppurativa

Abstract

The authors deal with the problems of syphilis – a sexually transmitted disease. Since its observation has shown a worldwide increase lately, it is necessary to pay increased attention to this disease. The authors analyze 5 interesting case histories of syphilis; as far as the first case is concerned the matter was illustrative manifestations of ulcus durum; the second case showed syphilis secundaria recens where exanthema was wrongly classified as undesirable effects of medicines; the case of the third patient showed developed manifestations of neurosyphilis; the matter in the fourth patient was a combination of condyломata acuminata (originally wrongly classified as condyломata lata), syphilis and HIV infection; the last case history concerned syphilis which was diagnosed accidentally within the protocol before launching the biological treatment of hidradenitis suppurativa by adalimumab.

What results from the mentioned 5 case histories is that the variousness of syphilis morphological manifestations may cause difficulties in differential diagnosis.

Key words: syphilis, ulcus durum, syphilis secundaria recens, neurosyphilis, HIV, adalimumab, hidradenitis suppurativa

Úvod

Syfilis celosvetovo postihuje 12 miliónov osôb ročne, pričom 90 % prípadov pripadá na rozvojové krajiny [1]. Výskyt syfilisu veľmi úzko súvisí so sociálnymi a morálnymi zásadami života spoločnosti. Narastajúca promiskuita a prostitúcia, nezamestnanosť, masívny rozvoj cestovného ruchu, migrácia, trend v zanedbávaní preventívnej zdravotnej starostlivosti, dispenzarizácie a liečby podporujú šírenie tejto nákazy. V deväťdesiatych rokoch bol pozorovaný import infekcie predovšetkým zo štátov bývalého Sovietskeho zväzu. V súčasnosti podiel cudzincov klesá, ale dochádza k nárastu infekcie predovšetkým u homosexuálnych mužov. Z epidemiologického hľadiska je významný vzostup včasných (infekčných) foriem ochorení. Málo dôsledná prevencia u gravidných žien má za následok prípady vrodeného syfilisu [1].

Klinický materiál a výsledky

Na dermatovenerologickej klinike UNM a JLF UK bolo v rokoch 2013 – 2017 diagnostikovaných 50 prípadov syfilisu u pacientov vo veku 17 až 89 rokov, z toho bolo 34 mužov a 16 žien. Vo všetkých prípadoch bol syfilis diagnostikovaný skriningovými testami na syfilis (TPHA a VDRL) a následne potvrdený konfirmačnými testami v Národnom referenčnom centre na diagnostiku syfilisu v Košiciach (VDRL – kvalitatívne a kvantitatívne, FTA-ABS-IgG, ELISA-IgM, ELISA-IgG, Westernblot-IgM, Westernblot-IgG). Všetci pacienti boli vyšetrení neurologicky, v niektorých prípadoch, ak to neurológ indikoval, bolo vykonané aj MR vyšetrenie mozgu, oftalmologické a kardiologické vyšetrenie vrátane ECHO srdca, za účelom vylúčenia orgánového postihnutia. Pri podozrení na postihnutie CNS bola vykonaná

lumbálna punkcia, pričom likvor bol vyšetrený biochemicky a sérologicky v Národnom referenčnom centre na diagnostiku syfilisu v Košiciach.

Zo súboru 34 mužov s verifikovaným syfilisom udalo 8 homosexuálny kontakt, HIV pozitívni boli 4 pacienti, HCV 1 a súčasne HPV infekciu mali dvaja muži, v jednom prípade dokonca gigantické condylomata acuminata – tumor Buschke-Lowenstein s dokázaným genotypom HPV 6 a v jednom prípade bola súčasne so syfilisom potvrdená akútna gonoroická uretritída. V primárnom štádiu s prejavmi ulcus durum a s ingvinálnou lymfadenopatiou boli diagnostikovaní dvaja muži, vo včasnom sekundárnom štádiu s klinickými prejavmi syphilis secundaria recens 7 mužov, v štádiu syphilis latens bez označenia štádia 23 mužov a v terciálnom štádiu s postihnutím CNS s prejavmi neurosyfilisu boli diagnostikovaní 2 pacienti. V jednom prípade bol syfilis sérologicky diagnostikovaný v štádiu syphilis latens bez označenia štádia na základe odberov vykonaných podľa protokolu pred zahájením biologickej liečby ťažkej formy hidradenitis suppurativa. Všetci pacienti boli liečení depotným penicilínom i.m. v jednotlivých dávkach 3 MU každých 7 dní, celkovo 4 x. V niektorých prípadoch syphilis latens bez označenia štádia kde boli výsledky testov na syfilis z likvoru hraničné, a podľa zásady, že nie je chybou keď je dávka penicilínu vysoká a liečba neprimerane dlhá, avšak chybou je, ak je liečba poddávková a krátkodobá, volili sme liečbu kryštalickým penicilínom v dennej dávke 20 MU i.v. v trvaní 21 dní. Pacienti s neurosyfilisom boli liečení i.v. ceftriaxonom v dennej dávke 2 g v trvaní 21 dní. Zo súboru 16 žien boli v štádiu syphilis secundaria recens diagnostikované 4 pacientky a v štádiu syphilis latens bez označenia štádia bolo diagnostikovaných 12 pacientiek. Ani v jednom prípade nebola potvrdená HIV infekcia, ani iné so syfilisom asociované infekčné ochorenie. Počas gravidity bol syfilis ako primoinfekcia diagnostikovaný v 7 prípadoch.

Z prezentovaného súboru 50 prípadov syfilisu diagnostikovaných v našich podmienkach prezentujeme 5 kazuistik, ktoré z klinického aj diagnostického hľadiska považujeme za zaujímavé.

Kazuistika č. 1

28-ročný pacient bol odoslaný na dermatovenerologickú kliniku urológom, kde bol prijatý s ulceráciou na glans penis typu ulcus durum (Obr. 1). Asi pred 2 mesiacmi po pohlavnom styku s priateľkou, s ktorou žije 2 roky, sa mu na glans penis vytvorila krvácajúca ranka a následne, asi po 3 týždňoch počas pobytu vo Švajčiarsku, sa vytvorila uvedená lézia aj s miernym opuchom glans. Okrem priateľky udáva asi pred pol rokom náhodný sexuálny styk s neznámou ženou na diskotéke. Ulcus durum sa po repíkových kúpeľoch začal postupne hojiť, došlo však ku obojstrannému zdurení ingvinálnych lymfatických uzlín a asi po 10 týždňoch sa vytvoril exantém po celom tele. Exantém bol makulózny, farby diskkrétne červenej, klasifikovaný ako roseola syphilitica. V tom čase už mal pacient pozitívne skriningové sérologické testy na syfilis (VDRL pozitívne, TPHA 1:640 pozitívne). Národné referenčné centrum na diagnostiku v Košiciach na základe sérologických vyšetrení (VDRL kvalitatívne reaktívny, VDRL kvantitatívne 1:16



Obr. 1 • Ulcus durum lokalizovaný na glans penis

reaktívny, FTA-ABS-IgG 1:5, 4+ reaktívny, ELISA-IgM pozitívny) potvrdilo diagnostiku včasného symptomatického syfilisu. Na základe negatívneho neurologického, oftalmologického a tiež kardiologického (ECHO) vyšetrenia nebola indikovaná a ani odobratá vzorka mozgomiešneho likvoru, ani vyšetrenie magnetickou rezonanciou mozgu. V rámci referenčných hodnôt boli biochemické parametre mineralogramu, lipidogramu, parametre obličkových funkcií, imunoglobulíny IgG, IgA, IgM, IgE, albumínu v sére, tiež glykémie a hepatálnych enzýmov až na GMT. V rámci referenčných hodnôt bol aj reumatoidný faktor a tiež parametre krvného obrazu diferenciaciu. Zvýšené boli z hepatálnych enzýmov GMT – 1,13 ukat/l (norma 0,03 – 0,92); CRP 31,9 mg/l (norma 0,0 – 5,0), hodnoty ASLO 294,4 U/ml (norma 0,0 – 200,0) a sedimentácia erytrocytov 22 za prvú hodinu, znížená bola hodnota sérového železa 6,7 umol/l (norma 12,5 – 32,2). Negatívne boli sérologické testy HIV, vírusovej hepatitídy HCV, HBV, ako aj kultivácia z vonkajšieho ústia uretry na Neisseria gonorrhoeae. Výter z tonzíl vyšetrený kultivačne nepotvrdil prítomnosť infekcie beta hemolytickým streptokokom. Po liečbe 3 MU depotného penicilínu podávaného vždy v 7-dňových intervaloch, celkovo 4-krát, klinické prejavy syfilisu rýchlo regredoali.

Ku infekcii syfilisom došlo pravdepodobne počas náhodného sexuálneho styku s neznámou ženou na diskotéke. Pacient následne infikoval syfilisom aj svoju priateľku počas gravidity, ktorá bola liečená v mieste trvalého bydliska. Pacient býva v rodinnom dome, pracuje ako stavbár, fajčí asi 8 cigariet denne, alkohol požíva príležitostne.

Kazuistika č. 2

35-ročná pacientka bola na dermatovenerologickú kliniku odoslaná praktickým lekárom pre podozrenie na alergický exantém po potravinách (jedla jahody). Makulózny generalizovaný exantém postihoval celé telo vrátane dlaní a chodidiel, morfy nesvrbeli (Obr. 2). Prvé prejavy začali asi pred 2 mesiacmi v trvaní 14 dní a ktoré následne regredovali. V tom čase užívala Zenaro. Asi po ďalších 21 dňoch makulózny exantém recidivoval, kožné morfy už boli výraznejšie a tmavočervenej farby. V tom čase už bola hospitalizovaná a skriningovými testami (TPHA 1:5120, VDRL pozitívne) bolo diagnostikované sekundárne štádium syfilisu (*syphilis secundaria recidivans*). Sérologia vyšetrená v Národnom referenčnom laboratóriu pre diagnostiku syfilisu v Košiciach potvrdila uvedenú diagnózu (VDRL kvalitatívne reaktívne, VDRL kvantitatívne 1:8 reaktívne, FTA-ABS IgG reaktívne, ELISA IgM pozitívne, prítomné nešpecifické netreponémové protilátky, prítomné špecifické treponémové protilátky triedy IgM a IgG). Nakoľko pacientka udávala migrenózne bolesti hlavy, bolo vykonané neurologické a oftalmologické konziliárne vyšetrenie, ktoré vylúčilo obraz syfilitickej meningitídy resp. príznaky neurosyfilisu. Napriek tomu bola vykonaná lumbálna punkcia. Mozgomiešny likvor vyšetrený v Národnom referenčnom laboratóriu pre diagnostiku syfilisu potvrdil pozitívitu likvoru na syfilis (VDRL kvantitatívne reaktívny, FTA-ABS-IgG titer 1:5: 3+ reaktívny, albumínový kvocient: albumín v likvore 0,226 x 10,3/albumín v sére 40,9 – 5,7). Vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou však nepotvrdilo nijaké zmeny na štruktúrach mozgu svedčiace pre prebiehajúcu syfilitickú infekciu. V dôsledku uvedených výsledkov bola zahájená liečba kryštalickým penicilínom v dennej dávke 20 MU v trvaní 21 dní. Kožné prejavy sekundárneho syfilisu v dôsledku uvedenej liečby rýchlo regredovali. Gynekologické vyšetrenie a ani ECHO srdca nepotvrdili nijakú patológiu. Negatívne boli tiež sérologické vyšetrenia na HIV, vírusy hepatitídy HCV, HBV, ako aj kultivačné vyšetrenie sterov z endocervixu a uretry na *Neisseria gonorrhoeae*. Všetky biochemické vyšetrenie – hepatálne enzýmy vrátane laktikodehydrogenázy, kreatininfosfokinázy, krvného obrazu diferenciálu, sedimentácie erytrocytov, CRP, parametrov obličkových funkcií, lipidogramu, mineralogramu, glykémie, imunoglobulínov IgG, IgA, IgM, reumatoidný faktor a tiež ASLO boli v rámci referenčných hodnôt. Negatívne bolo tiež biochemické a kultivačné vyšetrenie moču.

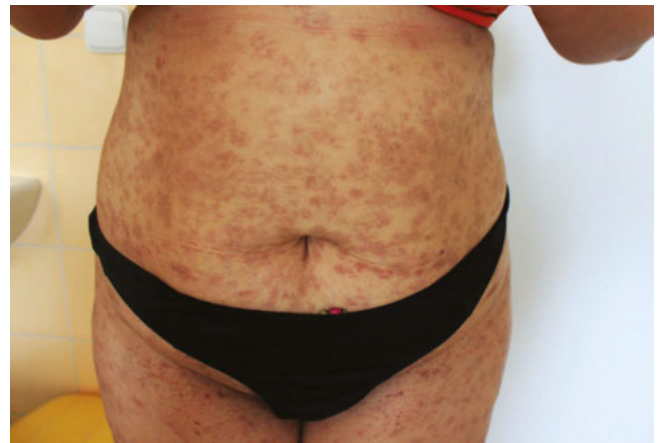
Pacientka bola slobodná, nezamestnaná, udáva 2 pôrody, okrem toho prekonala 2 tubárne gravidity s následnou obojstrannou salpingektómiou. V priebehu posledných 6 mesiacov udávala asi 10 sexuálnych partnerov, s dvoma dcérami bývala v azylovom dome, fajčí 3 cigarety denne, alkohol nekuje.

Kazuistika č. 3

40-ročný pacient bol na dermatovenerologickú kliniku odoslaný oftalmológom s nálezom akútnej retinitídy veľmi suspektnej ako neurosyfilis. Skriningové sérologické vyšetrenia na syfilis TPHA boli vysoko pozitívne (viac ako 1:5120, VDRL pozitívne). Pacient bol bez akejkoľvek klinickej symptomatológie syfilisu na koži a slizniciach, subjektívne však udával neznesiteľné bolesti hlavy.

Sérologické vyšetrenia na syfilis v Národnom referenčnom centre pre diagnostiku syfilisu v Košiciach (VDRL kvalitatívne reaktívne, VDRL kvantitatívne reaktívne, FTA-ABS IgG 1:5, 4+ reaktívne, ELISA IgG pozitívne) a vyšetrenie mozgomiešneho likvoru (VDRL kvantitatívne nereaktívne, FTA-ABS-IgG pozitívne, TPHA 1:160, 3+ pozitívne; neprítomné nešpecifické antitreponémové protilátky, prítomné špecifické antitreponémové protilátky) boli so záverom neurosyfilis. Magnetická rezonancia mozgu potvrdila multifokálny proces v bielej hmote a vpravo F aj kortikálne so zmenami na mikrovaskulárnej úrovni, t.č. nespĺňa Barkhofove kritériá, atrofia mozgová. Intratekálna oligoklonálna syntéza IgG podľa Reibera. Tento obraz svedčí pre prekonanú syfilitickú encefalitídu. Okrem syfilisu pri hepatálnej lézii pacient mal tiež pozitívitu vírusov hepatitídy HBsAG (dokázané tiež konfirmačným testom), ďalej anti HBcAG celkové reaktívne, anti HBeAg pozitívne a HBeAg negatívne. Metodikou PCR DNA bolo vyšetrenie na HBV ako aj HCV negatívne. Negatívne bolo tiež vyšetrenie na HIV (anti HIV ½, HIV p 24Ag). Pacient bol bez urologickej symptomatológie, z vonkajšieho ústia uretry nebola kultivačne izolovaná *Neisseria gonorrhoeae*. Kardiologické aj pľúcne vyšetrenie boli negatívne. Biochemicky mal vysoké sérologické hodnoty reumatoidného faktora 263 (norma do 20,0), tiež hepatálnych enzýmov (AST – 0,73 ukat/l; ALT 1,16 ukat/l – norma 0,1 – 0,85; ALP 1,44 ukat/l), elevácia IgG 21,559 (norma 8,0 – 18,0), CRP 13, 6 (norma 0,0 – 5,0) a ASLO 295,3 U/ml (norma 0,0 – 200,0), pri negativite LDH, ale aj CRP, GMT, imunoglobulínov IgM, IgA, C3 zložky komplementu, parametrov mineralogramu, glukózy, sérových bielkovín, urey, kreatinínu, glykémie, parametrov autoimunitného panelu (ANA HEp-2, pANCA, cANCA, anti-ds DNA, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-SM, CIK – cirkulujúce imunokomplexy), ako aj krvný obraz diferenciál. Liečbou ceftriaxonom 2,0 g i.v. denne počas 21 dní ustúpili bolesti hlavy, sanoval sa oftalmologický nález akútnej retinitídy a tiež sa normalizovali pôvodne zvýšené biochemické parametre.

Pacient udával, že je 20 rokov ženatý, má 3 zdravé deti a okrem manželky, ktorá je tiež pozitívna na *syphilis latens* bez označenia štádia a ktorá sa liečila v mieste trvalého bydliska, nemal inú sexuálnu partnerku. Pacient nefajčí, alkohol pije príležitostne a pracuje v Nemecku ako obkldač.



Obr. 2 • Makulózny generalizovaný exantém, *syphilis secundaria recens*

Kazuistika č. 4

39-ročný pacient, sledovaný a liečený v centre pre liečbu HIV infekcie (anti HIV 876,38 norma 0,0 – 1,0), tiež na pozitívitu vírusu hepatitídy C (PCR HCV RNA HCV 270,0 kópii/ml – pozitívne), pozitívitu Epstein-Barrovej vírusu (EBV PCR DNA 8937,0 kópii/ml), s prejavmi makulózneho exantému na tele a tiež stupajach a dlaniach, pri pozitívite sérologických testov na syfilis. Sérologické vyšetrenie v Národnom referenčnom laboratóriu pre diagnostiku syfilisu v Košiciach potvrdilo uvedenú diagnózu (VDRL kvalitatívne reaktívne, VDRL kvantitatívne 1:8 reaktívne, FTA-ABS IgG reaktívne, ELISA IgM pozitívne, prítomné nešpecifické netreponémové protilátky, prítomné špecifické treponémové protilátky triedy IgM a IgG). Nález bol klasifikovaný ako syphilis secundaria recens, perianálne s prejavmi condylomata acuminata, a genotypizáciou metódou PCR bol potvrdený HPV DNA 91 genotyp. Pre negatívne neurologické aj oftalmologické vyšetrenie nebola indikovaná lumbálna punkcia ani MR vyšetrenie mozgu. Po liečbe depotného PPG 3,0 MU aplikované 1-krát za 7 dní, 4-krát opakovane syfilitický exantém rýchlo regredoval. Condylomata acuminata boli sanované po opakovanej aplikácii kryodestrukcie tekutým dusíkom v kombinácii s podofylotoxínom a následnou liečbou sinecatechínom v masti, aplikovanom 3-krát denne.

Pacient udáva infekciu HIV a syfilisom po homosexuálnom kontakte s neznámym mužom na zábave v Ostrave.

Kazuistika č. 5

38-ročný muž (hmotnosť 118 kg, výška 182 cm, obvod pásu 118 cm), silný fajčiar má prejavy hidradenitis suppurativa asi 14 rokov v 6 lokalitách: axily obojstranne – Hurley II., ingvíny obojstranne – Hurley III, gluteá – Hurley III, mons pubis – Hurley II. V minulosti bol opakovane liečený isotretinoínom, antibiotikami prolongovane (klindamycín – 12 týždňov opakovane, doxyhexal dlhodobo). Všetky biochemické parametre mal v rámci referenčných hodnôt: imunoglobulíny IgG, IgA, IgM, mineralogram, parametre obličkových funkcií, krvný obraz diferenciál, beta 2 mikroglobulín, hepatálne enzýmy, pankreatická amyláza, kyselina močová, glykémia, lipidogram, Quantiferonový test, test na HIV, vírusové hepatitídy HCV, HBMC. Hranične boli zvýšené parametre akútnej fázy zápalu CRL 6,6 mg/l; laktikodehydrogenáza 4,87 ukat/l (norma 1,83–4,12). V rámci protokolu ku zahájeniu biologickej liečby hidradenitis suppurativa blokátorom tumor nekrotického faktora alfa adalimumabom bola náhodne diagnostikovaná pozitívita skriningových testov na syfilis (RPR negat, TPHAQ pozit, TPHA pozit 20; sérologia syfilis 3,78 pozitívne). Výsledky z Národného referenčného centra na diagnostiku syfilisu potvrdilo diagnostiku syfilisu bez označenia štádia, pravdepodobne neskorého syfilisu (VDRL – kvalitatívne nereaktívny, VDRL – kvantitatívne 24 % neistota, FTA-ABS-IgG 1:5 3+ reaktívny, neprítomné nešpecifické netreponémové protilátky, prítomné špecifické treponémové protilátky triedy IgG). Pred zahájením liečby adalimumabom bol pacient liečený PPG 3 MU i.m. v trvaní

21 dní, v minulosti však bol opakovane dlhodobo liečený antibiotikami klindamycín 3-krát 300 mg denne 12 týždňov a doxyhexal 100 mg denne 28 dní.

Diskusia

Získaný syfilis (väčšinou pri pohlavnom styku) sa delí na včasný a neskorý. Včasný syfilis zahŕňa primárny, sekundárny a včasný latentný syfilis. Európske centrum pre prevenciu a kontrolu chorôb (ECDC) definuje včasný syfilis ako syfilis získaný pred menej ako jedným rokom a Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) ako syfilis získaný pred menej ako dvomi rokmi. Neskorý syfilis zahŕňa neskorý latentný syfilis a terciárny syfilis (gumózny syfilis, kardiovaskulárny syfilis a neurosyfilis). ECDC definuje neskorý syfilis ako syfilis získaný pred viac ako jedným rokom a Svetová zdravotnícka organizácia ako syfilis získaný pred viac ako dvomi rokmi.

Primárne štádium je charakteristické iniciálnou léziou v mieste primárneho kontaktu. Typický ulcus durum (tvrdý vred) je solitárny, nebolestivý, s tuhou, ružovočervenou, lesklou spodinou a nepodmínovanou perifériou. Vred môže mať rôzne rozmery, jeho priemer je najčastejšie v rozmedzí 1 – 2 cm. Morfológicky hovoríme o povlečenom vrede, ak je jeho povrch intaktný; ak je erodovaný, tak ide o vred erózný. Každá primárna syfilitická lézia sa prvotne objavuje ako primárna papula, neskôr erózný vred, ktorý finálne ulceruje [2]. V okolí vrelu môžeme niekedy nájsť edém [3]. Lokalizácia primárneho syfilitického prejavu je v 90 % genitálna [1]. U mužov ide hlavne o glans penis a sulcus coronarius.

Príznaky sekundárneho štádia sa u človeka nakazeného syfilisom začínajú prejavovať spravidla okolo 9. týždňa po nákuze. V dôsledku bakterémie, generalizáciou infekcie (takzvaná treponémová sepsa) dochádza ku multi-systémovému postihnutiu s rozmanitosťou klinických prejavov na koži aj slizniciach v podobe exantému a enantému. Takáto klinická manifestácia sekundárneho syfilisu na koži a slizniciach môže byť rôzna a môžeme si toto ochorenie pomýliť s inými kožnými chorobami, čo bolo aj v prípade kazuistiky č. 2, kde exantém (Obr. 2) bol najprv nesprávne klasifikovaný a teda aj liečený ako nežiaduci účinok liečby. Pred vznikom exantému sú často prítomné celkové prodromálne „chrípkové“ príznaky (zvýšená teplota, únava, artaralgia, myalgia, cefalea, generalizovaná nebolestivá lymfadenopatia). Toto štádium trvá v rozmedzí časového intervalu 2–3 roky [2].

Počiatkový (vstupný) exantém sa prejavuje ako syfilis maculosa (roseola syphilitica), ktorý sa objavuje 6 – 8 mesiacov po primárnom prejave, ulcus durum. Toto štádium je charakterizované symetrickým výsevom monomorfných, izolovaných, oválnych, nesvrbiacich, niekedy ťažko viditeľných, neolupujúcich sa makúl veľkých 5 – 15 mm [3]. Ich povrch je hladký, lézie nesplývajú, no ich okraje sú však zvyčajne nezreteľné a farbou varujú od svetloružovej, ružovej, až po hnedočervenú s tmavším stredom a svetlejšou perifériou, orientované podľa smeru štiepatelnosti kože [2]. Tieto lézie postihujú embolizačnú lokalizáciu, t.j. najviac v oblasti postranných partií trupu

a brucha, na končatinách sú to najmä partie flexorov, ohyby a vnútorné strany stehien a paží. Charakteristickým znakom sú aj jemné, šunkovo sfarbené makuly na dlaniach a stupajách nôh. Nebýva lokalizovaný v tvári a v štici, ak predsa, predominantne na čele. Prejavy odznievajú do dvoch týždňov spontánne bez akýchkoľvek reziduí, alebo môžu zanechať pozápalové hnedavé sfarbenie kože.

Syphilis tertiaria je v súčasnosti veľmi vzácnou, jeho vznik pozorujeme len u 1/3 neliečených pacientov. Je to konečné štádium neliečeného, alebo neadekvátne liečeného syfilisu a nadväzuje na sekundárny syfilis s latenciou v 3. – 5. roku infekcie [3, 4]. Organizmus reaguje na infekciu granulomatóznym zápalom, ktorý postihuje len jednotlivé orgány, napr. pľúca, mozog, pečeň, srdce, jazyk, oči, preto tieto klinické prejavy nie sú difúzne, práve naopak, často asymetrické, zoskupujú sa, splývajú a zanechávajú jazvy alebo atrofie [2]. Obraz a priebeh tohto štádia môže značne variovať, pretože závisí od imunologických procesov prebiehajúcich v organizme a ich intenzity.

Ďalšou veľmi závažnou a dnes veľmi ojedinelou komplikáciou je postihnutie CNS (neurosyfilis), ktoré sa prejavuje aj niekoľko desaťročí po primárnej infekcii. Je to degeneratívne postihnutie mozgu a miechy – progresívna paralýza, alebo tabes dorsalis (progresívna lokomotorická ataxia). Ide o následok postihnutia miechových nervov, spolu s bolesťami vnútorných orgánov (zvracanie, tráviace ťažkosti, bolesti v epigastriu, retencia moču, symptomatika NPB), charakteristickou chôdzou, oslabením až stratou reflexov [2]. V dôsledku postihnutia nervov dochádzalo k ťažkému artrotickému postihnutiu väčších kĺbov (bedrových, kolenných a členkových). Pacient máva bilaterálne úzke zrenice, často asymetrické, ktoré nereagujú na osvit ďalším zúžením, no reakcia na akomodáciu je prítomná a normálna. Nazývajú sa Argyll-Robertsonove zrenice [5].

Literatúra

1. Kuklová I, a kol.: Dermatovenerológia pre všeobecných praktických lekárov. Bratislava: Raabe J.; 124-134. ISBN 978-80-8140-054-4.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH: Dermatológia a venerológia. Martin: Vydavateľstvo Osveta, s. r. o., 2001; 113-147. ISBN 80-8063-080-1.
3. Buchvald J, Buchvald D: Dermatovenerológia. Bratislava: Univerzita Komenského Bratislava, 2002; 50-56. ISBN 80-223-1681-4.
4. Švecová D, Danilla T: Textbook of Dermatology. Bratislava: Comenius University Bratislava, 2010; 75-84. ISBN 978-80-223-2833-3.
5. Záhumenský J, Jilich D, Vaňousová D: Základy moderní venerologie. Praha: Maxdorf, 2015; 77-89. ISBN 978-80-7345-429-6.
6. Orkin M, Maibach, Howard I, Dahl M: Dermatology. East Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange, 1991; 101-112. ISBN 0-8385-1300-X ISSN: 1051-9796.
7. Buchvald J: Choroby prenášané pohlavným stykom a ako sa pred nimi chrániť. Bratislava, FABER, 2002; 6-12. ISBN 80-89104-01-0.

Pacient ďalej môže mať kŕče, diplopiu, hluchotu, hemiplegiu alebo môže upadnúť až do kómy [6]. Meningovaskulárny lues nastupuje v 3. – 9. roku od primárnej infekcie a je výsledkom endarteritídy a prejavuje sa symptómami mozgovej porážky. Vzniká náhle, vyznačuje sa mozgovým infarkt, ktorý môže byť lokalizovaný kdekoľvek, no najčastejšie v povodí arteria cerebri media. Meningeálne príznaky ako stuhnutosť šije, cefalea a cerebrospinálna pleocytóza sú v menšom množstve (asi 10 %) tiež prítomné [6] ako prodromálne javy pred samotným inzulom. Gumózne postihnutie mozgu má za následok veľmi závažný stav, intrakraniálnu hypertenziu [2, 7]. Inou možnosťou je postihnutie mozgového tkaniva zápalmi a degeneratívnymi procesmi ničiacimi nervové bunky, hlavne v mozgovej kôre. Takéto parenchymové poškodenie sa objavuje spravidla až po viac ako 10 rokoch od infekcie [4]. To sa prejavuje zmenou osobnosti, apatiou, poruchou reči, demenciou, stratou pamäti alebo až celkovým rozpadom osobnosti [5]. Takáto forma syfilisu bez adekvátnej liečby vedie výlučne k smrti [6].

Záver

Na prezentovaných 5 prípadoch syfilisu poukazujeme, ako je dôležité myslieť na túto pohlavnú chorobu v súčasnosti, nakoľko syfilis v našich podmienkach nie je raritné ochorenie. V prípade neurosyfilisu je potrebné poukázať na potrebu včasnej diagnostiky a liečby syfilisu, aby do takéhoto štádia, často už ireverzibilného, sa pacienti nedostávali. Veľmi dôležité je skriningové vyšetrenie a tým aj aktívne vyhľadávanie prípadov syfilisu najčastejšie v štádiu latencie infekcie, ako aj vyšetrenie na syfilis v gravidite, pred operáciou, pred zahájením biologickej liečby, pacientov imunosuprimovaných, ale aj napríklad HIV pozitívnych a podobne.

POKYNY PRE AUTOROV

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

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

Požiadavky na rukopisy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

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

Text článku

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

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

Literatúra

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

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

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

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

Poznámky

SMART RIEŠENIE PRE JEDNODUCHŠÍ ZAJTRAJŠOK PACIENTOV S PSORIÁZOU



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

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

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 ultrafialového-A žiarenia.

Dávkovanie a spôsob podávania: Liečbu Otezla má začať špecialista so skúsenosťami v diagnostike a liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy. Odporúčaná dávka Otezly je 30 mg dvakrát denne podaná perorálne, ráno a večer, približne v 12-hodinovom odstupe, nezávisle od príjmu potravy. Vyžaduje sa začiatková titrácia ako je uvedené nižšie v Tabuľke 1. Po začiatkovej titrácii sa nevyžaduje retitraciia.

Tabuľka 1: Plán titrácie dávky

Deň 1	Deň 2	Deň 3	Deň 4	Deň 5	Deň 6					
Ráno	Ráno	Večer	Ráno	Večer	Ráno	Večer	Ráno	Večer	Ráno	Večer
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Počas kľúčových štúdií bolo pozorované najväčšie zlepšenie v priebehu prvých 24 týždňov liečby. AK pacient nevykazuje žiadne známky liečebného prínosu po 24 týždňoch, liečba sa má prerušiť. 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 a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Pre začiatkovú titráciu dávky v tejto skupine sa odporúča, aby bola Otezla titrovaná iba podľa ranného plánu uvedeného v Tabuľke 1 a aby boli večerné 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 intolerance, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózy malabsorbcie nesmú užívať tento liek. V súvislosti s používaním Otezly boli po uvedení na trh hlásené prípady silnej hnačky, nevoľnosti a vracania. Pacienti boli v niektorých prípadoch hospitalizovaní. Pacienti nad 65 rokov môžu mať zvýšené riziko komplikácií. AK sa u pacientov prejaví závažná hnačka, nevoľnosť alebo vracanie, možno bude potrebné ukončiť liečbu

apremilastom. U pacientov, ktorí majú na začiatku liečby podváhu, sa má pravidelne monitorovať ich telesná hmotnosť. V prípade nevyvetliteľných a klinicky významných úbytkov hmotnosti majú byť títo pacienti vyšetrení praktickým lekárom a má sa zväziť ukončenie liečby. Bolo pozorované zvýšené riziko výskytu psychických porúch, ako je nespavosť a depresia. Výskyt samovražedných myšlienok a správania, vrátane samovraždy, bol po uvedení lieku na trh pozorovaný u pacientov s predchádzajúcim výskytom depresie, aj bez neho. AK pacient zaznamená výskyt nových psychických príznakov, zhoršenie starých príznakov, ak dôjde k výskytu samovražedných myšlienok či pokusu o samovraždu, odporúča sa prerušiť liečbu apremilastom. **Liekové a iné interakcie:** Súbežné podávanie silného enzýmového induktora cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), rifampicínu, viedlo k zníženiu systémovej expozície apremilastu, čo môže mať za následok stratu účinnosti apremilastu. Preto sa používanie silných enzýmových induktorov CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný) s apremilastom neodporúča. V klinických štúdiách bol apremilast súbežne podávaný s lokálnou liečbou (vrátane kortikosteroidov, dechtového šampónu a vlasových prípravkov s obsahom kyseliny salicylovej) a UVB fototerapiou. Apremilast môže byť súbežne podávaný so silným CYP3A4 inhibítorom ako je Ketoconazol. Apremilast môže byť súbežne podávaný s metotrexátom. Apremilast môže byť súbežne podávaný s perorálnou antikoncepciou obsahujúcou etinylestradiol a norgestimát. **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. **Dátum revízie textu:** 11/2017. **Dátum prípravy:** 03/2018. **Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.** Určené pre odbornú verejnosť. Pred predpísaním sa oboznáňte s úplnou informáciou o lieku, ktorá je dostupná na www.sukl.sk.

Referencie: 1. SPC Otezla 2018, www.sukl.sk
2. Papp et al, J AM ACAD DERMATOL; 2015; July; 37-48

*PDE4 – fosfodiesteráza 4



Celgene s. r. o., Prievozská 4B, 821 09 Bratislava,
tel.: +421 232 638 000, fax: +421 232 784 000, www.celgene.com.

Moja pacientka mi volala, že to stále funguje!

Teraz, keď vidím, že Janka dosiahla s Cosentyxom dlhodobé výsledky¹, 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 kandidátni 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. U ostatných pacientov je odporúčaná dávka 150 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 precitlivlosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Upozornenia/Varovania: Infekcie:** Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia Cosentyxu u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky poukazujúce na infekciu. Ak u pacienta vznikne závažná infekcia, je potrebné pacienta dôsledne sledovať a Cosentyx sa mu až do vymiznutia infekcie nemá podať. Cosentyx sa nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby Cosentyxom zvážiť antituberkulóznu liečbu. **Crohnova choroba:** Pacienti, ktorí sa liečia Cosentyxom a majú Crohnovu chorobu, majú byť dôsledne sledovaní. **Reakcie z precitlivosti:** Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie Cosentyxu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba. **Osoby citlivé na latex:** Snímateľný kryt naplneného pera Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s Cosentyxom. Pacienti, ktorí dostávajú Cosentyx, môžu súčasne dostať inaktívované 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 sliznice 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., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, Tel.: +421 2 5070 6111, Fax.: +421 2 5070 6100 www.novartis.sk

1. Bissonnette R., Luger T., Thaci D., Toth D., Lacombe A., Xia S., Mazur R., et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favorable safety profile through 5 years of treatment in moderate to severe psoriasis. ePoster P2223 prezentovaný na: 26. EADV kongres; 13. – 17. septembra 2017; Ženeva, Švajčiarsko.