

3/2018

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

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Redakčná rada

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc.

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe

MUDr. Peter Kozub, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. 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: November 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,

stále pribúdajú prípady onkologických ochorení u pacientov liečených biologikami. Psoriáza v tomto smere nie je výnimkou. V tomto čísle nášho časopisu bol zaradený dokonale pripravený článok z pera primára MUDr. T. Kampeho, ktorý upozorňuje na riziko malignít u pacientov so psoriázou a jej liečbu biologikami. Upozornenie na túto problematiku nás núti zamyslieť sa nad touto problematikou a ku biologickej liečbe pristupovať maximálne zodpovedne tak, aby ju dostávali iba pacienti s ťažkými formami ochorenia. Počas biologickej liečby psoriázy je potrebné nepretržite pacientov monitorovať a myslieť na onkologické ochorenia, obzvlášť v prípadoch, u ktorých je častý výskyt onkologických ochorení u rodinných príslušníkov. Na druhej strane je potrebné si uvedomiť, že biologická liečba, ktorá je vysoko účinná, vracia pacientov do plnohodnotného života, odstraňuje

ich depresívne stavy, rodinné problémy a napríklad v prípadoch hidradenitis suppurativa aj veľké bolesti, ktoré im toto ochorenie spôsobuje. Osobitnú problematiku predstavuje biologická liečba ťažkých foriem psoriázy u detí. Detský pacient veľmi citlivo reaguje na ochorenie, ktoré si okolie všima, napríklad na psoriázu s rozsiahlymi prejavmi na koži, kvôli čomu je aj mimoriadne spoločensky hendikepovaný.

Vážení čitatelia, prajem si, aby Vás číslo LDVO 3/2018 zaujalo a obohatilo o poznatky pre Vašu klinickú dermatovenerologickú prax.

*Juraj Pěč
a redakčná rada*



OBSAH

3	<p>Riziko malignít u pacientov so psoriázou a liečba biologikami The Risk of Malignities in the Patients with Psoriasis and the Treatment with Biologics Kampe, T.</p>
7	<p>Dva prípady ťažkej generalizovanej psoriázy komplikovanej nemelanómovými nádormi kože (NMSC), úspešne liečené ixekizumabom Two Cases of Severe Generalised Psoriasis Complicated with Nonmelanoma Skin Cancer (NMSC) Successfully Treated with Ixekizumab Pěč, J., Pěčová, T., Vorčáková, K.</p>
12	<p>Pacienti s ťažkou formou hidradenitis suppurativa a s neskorým latentným syfilisom doteraz nediagnostikovaným ako terapeutický rébus Patients with a Severe Form of Hidradenitis Suppurativa with a Late Latent Syphilis, So Far Not Diagnosed As a Therapeutic Rebus Pěčová, K. jr., Vorčáková, K., Mižu, D.</p>
17	<p>Extrémne ťažké formy hidradenitis suppurativa, liečebný rébus Rare Severe Forms of Hidradenitis Suppurativa, Therapeutic Riddle Pěčová, K. jr., Vorčáková, K., Pěč, J., Adamík, M.</p>
24	<p>Liečba psoriázy IL12/23 v detskej populácii - naše prvé skúsenosti Treatment of Psoriasis with anti – IL12/23 Molecule in Children Population – our First Experiences Martinásková, K., Vorčáková, K.</p>

Moja pacientka mi volala, že to stále funguje

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

To je Cosentyx

 **Cosentyx**
secukinumab



▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

Názov lieku: Cosentyx 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere. **Prezentácia:** Sekukinumab (rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka, selektívna proti interleukínu-17A). Každé naplnené pero obsahuje 150 mg sekukinumabu v 1 ml. **Indikácie:** I Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. I Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, keď odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu (*disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nebola dostatočná. I Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná. **Dávkovanie:** **Ložisková psoriáza:** Odporúčaná dávka je 300 mg sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. **Psoriatická artritída:** U pacientov so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu anti-TNFa (*inadequate responders*, IR) je odporúčaná dávka 300 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. 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 precitlivosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Upozornenia/Varovania:** **Infekcie:** Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia Cosentyxu u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky poukazujúce na infekciu. Ak u pacienta vznikne závažná infekcia, je potrebné pacienta dôsledne sledovať a Cosentyx sa mu až do vymiznutia infekcie nemá podať. Cosentyx sa nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby Cosentyxom zväziť antituberkulóznou liečbou. **Crohnova choroba:** Pacienti, ktorí sa liečia Cosentyxom a majú Crohnovu chorobu, majú byť dôsledne sledovaní. **Reakcie z precitlivosti:** Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie Cosentyxu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba. **Osoby citlivé na latex:** Snímateľný kryt naplneného pera Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s Cosentyxom. Pacienti, ktorí dostávajú Cosentyx, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podať súbežne s Cosentyxom. V klinických skúšaní sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní Cosentyxu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. V skúšaní u pacientov s ložiskovou psoriázou sa nepozorovala žiadna interakcia medzi sekukinumabom a midazolamom (substrát CYP3A4). **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní sekukinumabu u gravidných žien. Ženy v plodnom veku majú počas liečby a najmenej 20 týždňov po skončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na sekukinumab u dojčených detí treba rozhodnúť, či ukončiť liečbu, alebo ukončiť dojčenie počas liečby a do 20 týždňov po skončení liečby. **Nežiaduce účinky:** Profily bezpečnosti pozorované u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, alebo ankylozujúcou spondylitídou liečených Cosentyxom sa zhodujú. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek boli infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída a rinitída). Zvýšil sa výskyt kandidózy slizníc alebo kože (vrátane kandidózy ezofágu), ale zaznamenané prípady boli väčšinou ľahké až stredne ťažké, nie závažné, reagovali na štandardnú liečbu a nevyžadovali prerušenie liečby. Menej často (u 0,5 % pacientov liečených sekukinumabom) sa pozorovala neutropénia, vo väčšine prípadov bola mierna, prechodná a reverzibilná. V klinických skúšaní sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na Cosentyx. Protilátky proti sekukinumabu sa vytvorili u menej ako 1 % pacientov liečených Cosentyxom počas liečby trvajúcej do 52 týždňov. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku.

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

Poznámka: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, Tel.: +421 2 5070 6111, Fax.: +421 2 5070 6100 www.novartis.sk

* Až 5 rokov sa zachovalo takmer 100 % mieru odpovede PASI.
1. Bissonnette R, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; Feb 14. doi: 10.1111/jdv.14878. [Epub ahead of print]

Riziko malignít u pacientov so psoriázou a liečba biologikami

The Risk of Malignities in the Patients with Psoriasis and the Treatment with Biologics

Kampe, T.

Klinika dermatovenerológie UNLP Košice

korešpondencia: tomaskampe@gmail.com

Súhrn

Zavedenie biologík zameraných na selektívne kľúčové imunitné dráhy prinieslo v poslednom desaťročí revolúciu do manažmentu pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou. Tieto liečivá sú dnes základom systémovej liečby psoriázy. Biologiká sú silné imunosupresíva a môžu potenciálne zvýšiť riziko infekcií a malignít. Výsledky pozorovacích štúdií a veľkých metaanalýz naznačujú, že pacienti so psoriázou majú oproti ostatnej populácii zvýšené riziko vzniku malignít, vrátane lymfómu a nemelanómových karcinómov kože (NMSC) v dôsledku zápalovej povahy ochorenia. Pri posudzovaní rizika rakoviny musia byť zohľadňované aj ďalšie rizikové faktory vrátane rodinnej anamnézy rakoviny, fajčenia a konzumácie alkoholu. Zohľadniť treba aj expozíciu non-biologickým imunosupresívom ako je metotrexát, cyklosporín a PUVA. Porozumenie, či je riziko vzniku malignity spôsobené samotným chorobným stavom alebo imunosupresívnou systémovej terapiou, je kľúčovým faktorom pre poskytovateľov a pacientov. Z doterajších dôkazov vyplýva, že neexistuje zvýšené riziko iných typov rakoviny ako NMSC.

Kľúčové slová: psoriáza, biologická liečba, konvenčná systémovej liečba, malignita

Abstract

Over the last decade, the introduction of biologics targeting at the selective key immune pathways has revolutionized the management of patients with moderate-to-severe psoriasis. These drugs are now the mainstay of systemic treatment for psoriasis. Biologics are potent immunosuppressants and can potentially increase the risk of infections and malignancy. The results of observational studies and a large meta-analysis have indicated that patients with psoriasis have an increased risk of developing malignancies, including lymphoma and nonmelanoma skin cancer (NMSC), compared with other population, because of the inflammatory nature of the disease.

Other risk factors, such as family history of cancer, and comorbidities such as smoking and alcohol consumption, must also be taken into account when assessing the cancer risk. The exposure to non-biologic immunosuppressive drugs, such as methotrexate, ciclosporin, and PUVA, must also be considered. Correct determination whether the risk for malignancy is attributable to the disease state itself or to the immunosuppressive systemic therapy is a key consideration for both, providers and patients. The evidence to date suggests that there is no increased risk of other forms of cancer than NMSC.

Key words: psoriasis, biological treatment, conventional systemic treatment, malignancy

Úvod

Posudzovanie prínosov a rizík systémovej liečby psoriázy je dynamický proces. Údaje akumulované z registrov farmakovigilancie ukazujú, že biologiká sú všeobecne dobre tolerované a účinné aj v podmienkach reálnej praxe. Biologiká sú vysoko terapeuticky efektívne, ale pritom významne zasahujú do vrodených a adaptačných imunitných ciest, ktoré môžu byť relevantné pre mechanizmy nádorovej imunosupresie a obrany proti patogénom [1].

Údaje týkajúce sa dlhodobej potenciálnej systémovej toxicity sú obmedzené. Odporúčania pre liečbu psoriázy doteraz obsahovali pokyny len na základe teoretických obáv z rizika rakoviny, prípadových štúdií a výsledkov časovo limitovaných randomizovaných štúdií. Vzhľadom na viac ako 15-ročné používanie biologík, berúc do úvahy obdobie latencie na rozvoj rakoviny je preto rozumné skúmať dôkazy o dlhodobom riziku možnej indukcie malignít.

Riziko malignity u imunitne mediovaných zápalových ochorení

V stave neustálej aktivácie môžu imunitné mediátory, ako sú cytokíny, chemokíny a voľné radikály, spôsobiť poškodenie tkaniva vedúce k chronickému zápalu a následne zvýšiť riziko karcinogenézy [2]. Okrem toho, pokračujúca stimulácia a následná rýchla proliferácia imunitných buniek v tomto prostredí môžu prispieť k malignej lymfoproliferácii [5, 6]. K ďalším faktorom ovplyvňujúcim imunitnú aktivitu treba priradiť genetické mutácie, faktory životného prostredia a imunomodulačnú liečbu [3].

Epidemiologické štúdie potvrdili asociáciu medzi zápalovými chorobami ako je reumatoidná artritída (RA) a psoriáza a vznikom malignít už pred érou biologík [4, 5]. Pacienti s RA môžu mať dvojnásobne zvýšené riziko rozvoja lymfómu [6]. Okrem toho so zvýšeným rizikom lymfómu je spojená závažnosť ochorenia. *Baecklund et al* uvádzajú

päťnásobné zvýšenie rizika u miernej až po 20-násobné zvýšenie rizika u závažnej RA [7]. Podobná korelácia medzi výskytom lymfoproliferatívnych malignít a závažnosťou ochorenia sa pozoruje aj u psoriázy, najvýraznejšie u Hodgkinovho lymfómu a kožného lymfómu z T-buniek [8].

Viacere štúdie zaznamenali zvýšené riziko malignít u psoriázy *per se* v súvislosti s fajčením, konzumáciou alkoholu a obezitou [9]. Najlepšie je zdokumentovaná asociácia s rakovinou dýchacích ciest, hornej časti tráviaceho traktu, pankreasu, hrubého čreva a konečníka. Štandardizované pomery incidencie sa podľa typu rakoviny pohybujú od 1,5 do 3,0 [9, 10].

Nie je jasné, či riziko malignity u psoriatickej artritídy (PsA) môže byť extrapolované z predchádzajúcich štúdií pacientov s RA a psoriázou. Napríklad u pacientov s RA sa zistilo, že majú vyššiu hladinu aktivity ochorenia, sedimentácie a väčšie rádiografické poškodenia ako pacienti s PsA. Tak možno predpokladať zníženie rizika malignity u pacientov s PsA, pretože chronický zápal je rizikovým faktorom pre určité malignity u pacientov so zápalovou artritídou. Naproti tomu aditívny vplyv zápalu kože môže toto riziko zvyšovať [11]. *Gross et al* analýzou rozsiahlej kohorty pacientov v registri CORONNA (*Consortium of Rheumatology Researchers of North America*) nezistili rozdiely medzi celkovým výskytom malignít u pacientov s PsO a RA. Najčastejšou malignitou boli nemelanómová rakovina kože (NMSC), výskyt lymfómov bol podobný [12].

Hodnotenie asociácie výskytu malignít u biologickej liečby ako druholiniovej systémovej terapie nekomplikuje len raritný výskyt niektorých druhov rakoviny a zvýšenie ich rizika v dôsledku chronickej lymfoproliferácie pri základnom ochorení. Rizikovým faktorom môže byť tiež predchádzajúca terapia. Konvenčné imunopresiva užívané v monoterapii v minulosti alebo v kombinácii s biologikami môžu samotné potenciálne zvyšovať riziko vzniku niektorých malignít. Výskyt NMSC sa zvyšuje lineárne s počtom expozícií PUVA. Dobré je charakterizovaná súvislosť medzi NMSC a cyklosporínom, riziko zvyšuje trvanie liečby viac ako dva roky [13]. Menej je jasné, či cyklosporín predisponuje k vzniku malígneho melanómu. Zdá sa, že metotrexát zvyšuje riziko melanómu a NMSC v závislosti od dávky a dĺžky expozície. Nie je však jasné, či táto predilekcia pretrváva aj po ukončení liečby [14].

Treba poznamenať, že pomer výskytu bazocelulárneho karcinómu a karcinómu dlaždicových buniek je u psoriázy v pomere 1:1 v porovnaní s pomerom 4:1 v bežnej populácii. Tento odlišný pomer je pravdepodobne dôsledok slnečnej expozície a používania PUVA terapie a imunopresív, ako je cyklosporín a metotrexát [13, 15].

Zvýšenie rizika malignít u pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa v kombinácii s metotrexátom popisujú viaceré štúdie. Lymfoproliferatívne poruchy súvisiace s vírusom Epstein-Barr (EBV) boli hlásené počas liečby nízkodávkovaným metotrexátom pri RA aj psoriáze, hoci nie všetky lymfoproliferatívne poruchy sú spojené s EBV. Regresia týchto nádorov po vysadení liečiva u niektorých pacientov je však dobre opísaná [16]. Možným vysvetlením tejto asociácie sú antimetabolické vlastnosti metotrexátu

a zníženie protinádorového imunitného dozoru z výslednej chronickej imunopresie. Tieto účinky sú pravdepodobne odlišné, ak sa liek používa obmedzené obdobie pri liečbe zhubných nádorov v porovnaní s chronickými antimetabolickými režimami používanými na liečbu RA a PsA [17].

Analýza výskytu malignít u konvenčných a biologických chorobu modifikujúcich liekov (DMARDs) v rozsiahlej observačnej štúdií pacientov s RA zistila znížené upravené riziko rakoviny antagonistov TNF-alfa a nebiologických DMARDs v porovnaní s metotrexátom. Rizikovými faktormi boli mužské pohlavie, vek a konzumácia alkoholu [18].

Prípadové štúdie preukázali, že lymfómy u niektorých pacientov môžu ustúpiť po vysadení imunopresívnej liečby a že u pacientov liečených inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-alfa) sa môžu vyskytnúť aj zriedkavé, ale všeobecne smrteľné formy, najmä ak sa používajú v kombinácii s tiopurinmi u pacientov s idiopatickými črevnými zápalmi. Je pravdepodobné, že absolútne riziko týchto foriem lymfómov spojené s inhibítormi TNF-alfa je veľmi nízke, keďže neboli pozorované mimo spontánnych hlásení. K dnešnému dňu neexistujú dôkazy o tom, že tieto biologiká indukujú závažné formy lymfómov u pacientov so psoriázou, kde je kombinovaná liečba s tiopurinmi zriedkavá [19, 20].

Riziko malignity a biologická liečba

Prospektívne kohortové štúdie u RA [21] a PsA poskytujú určité uistenia týkajúce sa rizika rakoviny pri liečbe biologikami, aj keď tieto zistenia nemôžu byť zovšeobecnené aj pre psoriázu. *Asgari et al* v rozsiahlej kohorte dospelých pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa alebo non-biologickou systémovou terapiou po dobu viac ako 5 rokov nezistili štatisticky významné riziko celkovej incidencie malignít, okrem NMSC u pacientov liečených biologikami v porovnaní s konvenčnou systémovou liečbou. Podobne nepreukázali žiadne štatisticky významné rozdiely vo výskyte melanómu alebo lymfómov [23].

Najvýznamnejším nálezom systematického prehľadu poskytujúceho aktuálnu syntézu publikovaných dôkazov o riziku rakoviny u pacientov liečených biologikami autorov *Peleva et al* je zvýšené riziko NMSC spojené s expozíciou TNF-alfa inhibítormi. Zdá sa, že riziko je spôsobené nárastom skvamocelulárneho karcinómu, čo je v súlade s nálezmi pozorovanými pri nonbiologickej imunopresii. Štúdie zahrnuté v analýze ale majú dôležité obmedzenia, ktoré neumožňujú jednoznačnú špecifitu tohto signálu pre biologickú liečbu a podiel predchádzajúcej terapie na tomto riziku [24].

Údaje z registra pacientov so psoriázou PSOLAR nenaznačujú žiadne zvýšené celkové riziko alebo riziko pre často pozorované zhubné nádory pri akomkoľvek trvaní liečby metotrexátom alebo ustekinumabom. Liečba inhibítormi TNF-alfa počas 12 mesiacov a dlhšia zvýšila riziko malignity v primárnej analýze. Dodatočné analýzy citlivosti, ktoré prisudzovali malignity najnovšej systémovej

liečbe psoriázy alebo vylúčené prípady s expozíciou viacerým štúdiám však nepotvrdili zvýšené riziko liečby inhibítormi TNF-alfa [25].

Analýza údajov zo siete PSONET, ktorá monitoruje dlhodobú účinnosť a bezpečnosť systémových liekov u pacientov so psoriázou preukázala zložený pomer pravdepodobných výskytov rakoviny za rok expozície biologikami 1,02 (95 % interval spoľahlivosti, 0,92 - 1,13), čo neprekázalo žiadne významne zvýšené riziko rakoviny v kumulatívnom roku biologickej expozície pri liečbe psoriázy aj po analýze podľa typu rakoviny [26].

Riziko malignít pri liečbe TNF-alfa inhibítormi bolo široko študované pre mnohé iné indikácie. Metaanalýza štúdií u reumatoidnej artritídy zistila 3,3-násobné zvýšenie rizika malignity pri expozícii infliximabom alebo adalimumabom [27], tieto zistenia ale neboli potvrdené ďalšími štúdiami. Pri dlhodobej extenzii kľúčových štúdií infliximabu a etanerceptu sa pri psoriáze všeobecne ukázali nízke a stabilné hodnoty výskytu malignít, ktoré sú v niektorých prípadoch porovnateľné s údajmi bežnej populácie [28].

V analýze štúdií s adalimumabom v 6 rôznych indikáciách bola celková miera zhubných nádorov obdobná ako očakávaná miera pre celkovú populáciu; výskyt lymfómu sa zvýšil u pacientov s RA, ale v rozsahu očakávanom u RA bez liečby anti-TNF-alfa; incidencia NMSC u RA, psoriázy a IBD. Pri všetkých indikáciách bola miera úmrtí nižšia alebo rovnocenná s mierami úmrtnosti očakávanými vo všeobecnej populácii [29].

Záver

Pacienti so psoriázou majú vyššie riziko rozvoja malignity v porovnaní s ostatnou populáciou. Toto riziko sa zvyšuje so závažnosťou ochorenia. Riziko zvyšuje mnoho atribútov ochorenia ako aj imunosupresívna terapia v minulosti. Okrem niekoľkých prípadov solidných nádorov existujú u pacientov so psoriázou dôkazy o zvýšenom riziku vzniku NMSC, ktoré môže byť ďalej zvýšené anti-TNF-alfa terapiou. S výnimkou NMSC a lymfómov však neexistujú žiadne významné dôkazy o zvýšení celkového rizika malignít pri liečbe inhibítormi TNF-alfa [24]. Ani nové molekuly zo skupiny inhibítorov IL-12/23 a IL-17 jednoznačne nepreukazujú zvýšené karcinogénne riziko, ale ich dlhodobé bezpečnostné profily sú stále predmetom sledovania.

Literatúra

1. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK et al: Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006; 72:1605-1621.
2. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M: Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140:883-899.
3. Franks AL, Slansky JE: Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res* 2012 Apr; 32(4):1119-1136.
4. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J: Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol.* 2000; 114:587-590.
5. Mellempkjaer L, Linet MS, Girdley G, et al: Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer.* 1996; 32:1753-1757.
6. American College of Rheumatology Hotline. FDA Meeting March 2003: update on the safety of new drugs for rheumatoid arthritis. Part I: The risk of lymphoma with rheumatoid arthritis (RA) and TNF inhibitors. Available at: <http://rheumatology.org/publications/hotline/0303tnfl.asp>. Accessed April 2009.
7. Baecklund E, Ekblom A, Sparen P, et al: Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 1998; 317(7152):180-181.

8. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL. et al: The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006; 126:2194-2201.
9. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C et al: Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(Suppl. 3):36-46.
10. Naldi L: Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28:88-92.
11. Reddy SM, Anandarajah AP, Fisher MC, Mease PJ, Greenberg JD, Kremer JM, et al: Comparative analysis of disease activity measures, use of biologic agents, body mass index, radiographic features, and bone density in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis patients followed in a large U.S. disease registry. *J Rheumatol.* 2010; 37(12):2566-2572.
12. Gross RL, Schwartzman-Morris JS, Krathen M. et al: A comparison of the malignancy incidence among patients with psoriatic arthritis and patients with rheumatoid arthritis in a large US cohort. *Arthritis Rheumatol* 2014 Jun; 66(6):1472-1481.
13. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E et al: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003 Feb; 120(2): 211-216.
14. Geller S, Xu H, Lebwohl M, Nardone B, Lacouture ME, Kheterpal M: Malignancy Risk and Recurrence with Psoriasis and its Treatments: A Concise Update. *Am J Clin Dermatol* 2018 Jun;19(3):363-375. doi: 10.1007/s40257-017-0337-2.
15. Stern RS, Laird N: The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Photochemotherapy Follow-up Study. Cancer.* 1994;73: 2759-2764.
16. Gross RL, Schwartzman-Morris JS, Krathen M. et al: A comparison of the malignancy incidence among patients with psoriatic arthritis and patients with rheumatoid arthritis in a large US cohort. *Arthritis Rheumatol* 2014 Jun; 66(6):1472-1481.
17. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA: Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1997 Jun; 26(6):794-804.
18. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M. et al: Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2014 Feb; 43(4):489-497.
19. Paul CF et al: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003 Feb; 120(2):211-216.
20. Dommasch E, Gelfand JM: Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies? *Dermatol Ther* 2009 Sep-Oct; 22(5):418-430.
21. Mercer LK, Askling J, Raaschou P et al: Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:386-391.
22. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV et al: Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:105-111.
23. Asgari MM, Ray GT, Geier JL, Quesenberry CP. Malignancy rates in a large cohort of patients with systemically treated psoriasis in a managed care population. *J Am Acad Dermatol* 2017 Apr;76(4):632-638.
24. Peleva, E, Exton LS, Kelley K. et al: Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018 Jan;178(1):103-113. doi: 10.1111/bjd.15830. Epub 2017 Dec 18.
25. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, Leite L. et al: Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Nov; 77(5):845-854.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.013. Epub 2017 Sep 8.
26. Garcia-Doval I, Descalzo MA, Mason KJ, Cohen AD et al: Cumulative exposure to biological therapy and risk of cancer in patients with psoriasis: a meta-analysis of Psonet studies from Israel, Italy, Spain, the U.K. and Republic of Ireland. *Br J Dermatol.* 2018 May 3. doi: 10.1111/bjd.16715. [Epub ahead of print]
27. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ. et al: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295: 2275-2286.
28. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, Leite L. et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Nov;77(5):845-854.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.013. Epub 2017 Sep 8.
29. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB. et al: Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72(4):517-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244. Epub 2012 May 5.
30. 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.
31. 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.

*Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o.
SK1808875371*

Dva prípady ťažkej generalizovanej psoriázy komplikovanej nemelanómovými nádormi kože (NMSC), úspešne liečené ixekizumabom

Two Cases of Severe Generalised Psoriasis Complicated with Nonmelanoma Skin Cancer (NMSC) Successfully Treated with Ixekizumab

Péč, J., Péčová, T., Vorčáková, K.

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

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Autori popisujú kazuistiky dvoch pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriatickou artritídou zo svojho súboru pacientov liečených ixekizumabom. Prvý pacient bol pôvodne liečený biologikami efalizumabom, etanerceptom, ustekinumabom a druhý pacient adalimumabom. U pacientov sa v priebehu predchádzajúcej liečby rozvinul kožný karcinóm (NMSC), čo komplikovalo liečbu ich ťažkej ložiskovej psoriázy. Psoriáza u oboch pacientov sa po prestavení na ixekizumab výrazne stabilizovala, čo autori reflektujú ako mimoriadne efektívnu liečbu v súlade s výsledkami klinických štúdií ixekizumabu, ktoré potvrdzujú rýchly a účinný efekt ixekizumabu, a to aj u ťažkých foriem psoriázy biologicky predliečených pacientov.

Kľúčové slová: ixekizumab, chronická ložisková psoriáza, psoriatická artritída, systémová liečba konvenčná, biologická, malignita, nemelanomový nádor kože

Abstract

The authors describe 2 case studies of patients with severe chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis of their sample of patients treated with ixekizumab. The first patient had been previously treated with efalizumab, etanercept and ustekinumab and the other one with adalimumab. In both cases, the previous treatment course had been complicated by development of skin cancer (NMSC), which complicated the treatment of their severe psoriasis. In both cases, the psoriasis was stabilised after switching to ixekizumab, what the authors reflect as being in line with results of clinical studies of ixekizumab which indicate fast and strong effect of ixekizumab even in severe and biologically pre-treated patients with plaque psoriasis.

Key words: ixekizumab, chronic plaque psoriasis, psoriatic arthritis, conventional systemic and biological treatment, malignancies, NMSC

Úvod

Ixekizumab je rekombinantná humanizovaná IgG4 monoklonálna protilátka, ktorá špecificky a s vysokou afinitou (disociačná konštanta K_d menej ako 3 pM) neutralizuje IL-17A (homodimér IL-17A/A ako aj heterodimér IL-17A/F), čím ovplyvňuje proliferáciu a aktiváciu keratinocytov, dendritických buniek a T-lymfocytov. Výsledkom týchto pochodov je útlm zápalovej reakcie, čo sa klinicky prejaví regresiou psoriatických ložísk. Schválenou indikáciou ixekizumabu je liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu a liečba aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali, alebo netolerovali jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD) [1].

Ixekizumab sa po úvodnej dávke dvoch injekcií (160 mg) aplikuje vždy už iba v jednej injekcii (80 mg) subkutánne v týždňoch 0-2-4-6-8-10-12 a následne v udržiavacej liečbe každé 4 týždne kontinuálne. Ixekizumab má veľmi rýchly nástup účinku a veľmi vysokú šancu na dosiahnutie terapeutickej odpovede. V prípade, že sa nedostaví očakávaný liečebný efekt, je potrebné po 16 – 20 týždňoch liečbu ixekizumabom prehodnotiť [1].

Prezentujeme 2 komplikované prípady ťažkej formy ložiskovej psoriázy úspešne liečenej ixekizumabom.

Materiál a metodika

Na našom pracovisku sme doteraz liečili ixekizumabom 13 pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou, z toho v 12 prípadoch s veľmi dobrým až vynikajúcim liečebným

efektom. Len v jednom prípade liečba ixekizumabom zlyhala. Vo všetkých prípadoch išlo o ťažké formy ložiskovej psoriázy dlhoročného trvania, s psoriatickou artritídou a psoriatickými léziami s psoriatickým postihnutím nechtov, u ktorých iná biologická liečba zlyhala. Dokonca dvaja pacienti už boli predtým liečení takmer všetkými biologikami registrovanými u nás na liečbu psoriázy, vrátane efalizumabu.

Prvý pacient je 55-ročný muž s chronickou ložiskovou psoriázou (výška 176 cm, hmotnosť 101 kg, obvod pása 111 cm, index telesnej hmotnosti – BMI 32,6, čo je I. stupeň obezity) s negatívnou psoriatickou rodinnou anamnézou. Tento prípad bol už predtým uverejnený ako klinický úspech liečby apremilastom [2]. S odstupom času však žiaľ táto liečba zlyhala.

Prvé prejavy ochorenia vznikli v 18-tich rokoch života s postihnutím vlasatej časti hlavy, sakrálnej oblasti, lakťov, kolien a predkolení. Ochorenie postupne postihlo všetky nechty rúk aj nôh, genitálnu oblasť, a v 20-tich rokoch progredovalo do psoriatickej erythrodermie s postihnutím viac ako 90 % povrchu tela. Pacient sa opakovane opaľoval, slnko v minulosti znášal veľmi dobre (fototyp III – hnedé oči, tmavé vlasy). Okrem toho bol aktívny športovec, hrával futbal. Prvé prejavy psoriázy, ako sme už uviedli, začali po prekonanej streptokokovej angíne, a preto v 20-tich rokoch bola menovanému vykonaná tonzilektómia. Zo začiatku bol pacient liečený iba lokálne aplikovanými emolienciami, keratolytikami, kortikosteroidnými externami, ditranolom, analógmi vitamínu D3 so slabým liečebným efektom a fototerapiou UVB 311 s krátkodobým efektom. Pre progresiu psoriázy bola zahájená systémová konvenčná liečba v poradí acitretín do dávky 0,5 mg/kg hmotnosti denne dva roky, nasledovala 2-ročná liečba metotrexátom až do dávky 12,5 mg p.o. jedenkrát týždenne a ďalej 8-ročná liečba cyklosporínom v dávke až do 4,0 mg/kg hmotnosti denne. Všetky uvedené systémové lieky mali zo začiatku dobrý liečebný efekt s regresiou psoriázy na 5 – 10 % postihnutia tela. Po určitej dobe sa však liečba vždy stala menej účinnou. U pacienta sa postupne prejavili nežiaduce účinky systémovej konvenčnej liečby psoriázy, ako hypertenzia, retencia dusíkatých látok so vzostupom kreatinínu aj urey, hepatálna lézia, hyperlipidémia – lipidový fenotyp IV (triacylglycerol nad 3,0 umol/l a celkový cholesterol menej ako 5,6 mmol/l).

Pre popísané somatické komplikácie, ale aj pre nedostatočný účinok liečby cyklosporínom - molekulou, ktorá nasledovala ako posledná v rade konvenčnej systémovej liečby (psoriázou postihnutých 30 % povrchu tela napriek dávke cyklosporínu 3,5 mg/kg hmotnosti denne), bola zahájená vo veku pacienta 44 rokov (r. 2005) biologická liečba efalizumabom s vynikajúcim liečebným efektom a prakticky s úplným ústupom psoriatických lézií kože. Pacient bol liečený efalizumabom až do roku 2009 stále s vynikajúcim liečebným efektom, kedy bol efalizumab rozhodnutím EMA stiahnutý z trhu. Anamnesticky pacient hodnotil liečbu efalizumabom za doteraz zo všetkých systémovo podávaných liekov vrátane všetkých biologík za najlepšiu. Nasledoval ťažký *rebound* fenomén s rýchlym prechodom do druhého ataku psoriatickej erythrodermie. Nasledovala liečba etanerceptom v intenzifikovanej schéme 2 x 50 mg s.c. etanerceptu týždenne v kombinácii s 10 mg metotrexátu p.o. 1-krát týždenne, kombinovaná s kyselinou listovou. Po ústupe prejavov psoriázy bola postupne kombinovaná liečba ukončená a nasledovala kontinuálna

liečba etanerceptom v dávke 1-krát 50 mg týždenne s.c. ako monoterapia. V roku 2012 však liečba etanerceptom začala zlyhávať s progresiou psoriázy až na 50 % povrchu tela. Preto bola zahájená liečba ustekinumabom v odporúčanom dávkovaní (90 mg s.c./106 kg). Liečba ustekinumabom mala zo začiatku výborný efekt, nakoľko pacient mal iba ojedinelé prejavy psoriázy, s postihnutím maximálne do 3 % povrchu tela. S odstupom času sa pacient liečil na ďalšie so psoriázou asociované ochorenia. Počas liečby ustekinumabom pacient prekonal infarkt myokardu s následnou implantáciou intrakoronárneho stentu. Ďalej bol liečený na metabolický syndróm spojený s diabetes mellitus, hyperurikémiou, hepatálnou léziou a poruchou funkcie obličiek.

V septembri 2015 sa pacientovi na temene vlasatej časti hlavy vytvorila krusta, ktorú si odškrabol. O mesiac sa v danom mieste traumaticky poranil o kapotu auta. Pri kontrole sme spozorovali ložisko kryté hemoragickou krustou, ktoré bolo lokálne ošetrené masťou s obsahom kyseliny fusidovej. Posledné podanie ustekinumabu bolo začiatkom decembra 2015. Pri najbližšej kontrole sledované ložisko významne narástlo, okraje boli navahlité, v centre prítomná nekróza. Nález klinicky imponoval ako spinocelulárny karcinóm, preto bol pacient okamžite odoslaný na plastickú chirurgiu za účelom radikálneho riešenia lézie. Nádor bol kompletne excidovaný plastickým chirurgom. Histológia excidovaného tkaniva potvrdila obraz exulcerovaného spinocelulárneho karcinómu G2 so známami prevažne monocelulárnej keratinizácie. Okraje a spodina excízie boli bez nádorovej infiltrácie. Vyšetrenie regionálnych lymfatických uzlín ultrasonograficky nepotvrdilo lymfadenopatiu a nevyslovilo sa podozrenie na metastázovanie nádoru. Následne z čela a líca boli pacientovi odstránené ešte dva bazocelulárne karcinómy s dostatočnou excíziou. Ďalšie podávanie biologickej liečby pre uvedený nález nebolo možné realizovať. Pacient zostal iba na intenzívnej lokálnej liečbe silnými kortikosteroidmi. Letné obdobie a slnko mu v danom období prejavy zhoršovalo až do incipientnej, v poradí tretej, ataky erythrodermie.

Od posledného podania ustekinumabu uplynulo 9 mesiacov, keď bol pacient v roku 2017 nastavený na liečbu apremilastom. Pred zahájením liečby bola ešte realizovaná kontrolná USG regionálnych lymfatických uzlín. Negatívne bolo pľúcne vyšetrenie s negatívnym QuantiFERON TB Goldtestom, negatívnym HIV 1/2, HIV p24 Ag, anti-HCV aj HBsAg ako aj TPHA. Liečba apremilastom bola zahájená v nasycovacej fáze v iniciačnej dávke 10 mg p.o. prvý deň a potom každý deň navýšená o 10 mg až do dávky 2 x 30 mg v šiesty deň liečby, ktorá kontinuálne pokračovala v dennej dávke 2 x 30 mg p.o. Pacient liečbu dobre toleroval. Po mesačnej kontrole pacient subjektívne udával výrazné zlepšenie kožného nálezu, výrazný ústup svrbenia, zastavenie progresie ochorenia s postupnou regresiou psoriatických ložísk [2]. Po veľmi dobrom liečebnom efekte, s poklesom PASI na 6 z pôvodnej už začínajúcej erythrodermie, však po 6 mesiacoch liečby apremilastom začala psoriáza opakovane progredovať. Preto bol apremilast pri PASI 16 vysadený a po 2 mesiacoch v januári 2018 bola zahájená liečba ixekizumabom v štandardnom dávkovaní. Po prvých 3 mesiacoch došlo ku poklesu PASI na PASI 3. Táto liečba úspešne pokračuje dodnes (október 2018) a momentálne má pacient PASI do 4. Nádorové ochorenie je mimoriadne pozorne monitorované.

Druhý pacient je 44-ročný muž, hmotnosť 94 kg, výška 182 cm, s chronickou ložiskovou psoriázou, psoriatickou spondylartritídou (polyartikulárna forma) s pozitívou HLA B27. Prvé prejavy psoriázy sa objavili na lakt'och v roku 1999, v tom čase bol liečený na maniodepresívny syndróm, ktorého spúšťacím faktorom bol stres. Psoriáza postupne progredovala až do PASI 26,6. Pre ďalšiu progresiu psoriázy a bolesti kĺbov bola v januári 2014 zahájená systémová liečba metotrexátom v trvaní piatich mesiacov. Liečba metotrexátom pre gastrointestinálne problémy a eleváciu hepatálnych enzýmov musela byť ukončená. Nasledovala fototerapia UVB 311 s celkovou kumulatívnou dávkou 0,80 J/cm², ktorá bola pre herpetickú infekciu prerušená. V roku 2015 bola iniciovaná liečba psoriázy cyklosporínom v dávke 200 mg denne, komplikovaná akcelerovanou hypertenziou a posunom klírensu endogénneho kreatinínu, čo viedlo ku ukončeniu liečby. Nasledovala excízia tumoru líca histologicky klasifikovaného ako bazocelulárny karcinóm (Obr. 1). V roku 2016 bola zahájená liečba adalimumabom s výborným liečebným efektom s odpoveďou PASI 90. V máji 2017 musela byť liečba adalimumabom prerušená pre operáciu umbilikálnej hernie so sekundárnym hojením pre infekciu operačnej rany. Nasledovala rýchla progresia psoriázy do PASI 30. Z týchto dôvodov, po vyliečení infektu, bola zahájená intenzifikovaná 3 mesačná liečba adalimumabom, ktorá zo začiatku bola vysoko efektívna, s poklesom na PASI 2. Po ukončení intenzifikovanej liečebnej schémy adalimumabom s prechodom na liečebnú schému



Obr. 1 • Druhý pacient, carcinoma basocellulare u pacienta so psoriázou, liečeného biologikami

adalimumabu podávaného v dávke 40 mg 1 x s.c za 14 dní psoriáza opakovane progredovala do PASI 22,3 s opuchmi členkov a celkovým diskomfortom. Preto bol adalimumab vysadený a po 4 mesiacoch v marci 2018 bol nasadený ixekizumab v štandardnom dávkovaní. Po zahájení liečby ixekizumabom sa už po 3 mesiacoch liečby dosiahlo PASI 90, dostavil sa vynikajúci liečebný efekt kožnej psoriázy a výrazne sa tiež zlepšili reumatologické ťažkosti pacienta (Obr. 2, 3). V súčasnosti (október 2018) je pacient prakticky bez klinických prejavov psoriázy s PASI 1. Nádorové ochorenie je tiež mimoriadne pozorne sledované.



Obr. 2 • Druhý pacient, chronická ložisková psoriáza pred liečbou ixekizumabom

Diskusia

Ixekizumab predstavuje novú vysoko účinnú a cielene humanizovanú monoklonálnu protilátku proti interleukínu 17A v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy a psoriatickej artritídy. Liečebný efekt má veľmi rýchly nástup a pretrváva aj v 156. týždni liečby [3].

Ixekizumab bol v štúdiách účinný v liečbe psoriázy pacientov doteraz bez predchádzajúcej systémovej liečby, ale tiež u pacientov so psoriázou liečených biologikami, vrátane anti-TNF-alfa a anti-IL-12/23 molekúl, ale aj v prípadoch, kde predchádzajúca biologická liečba zlyhala. Rovnako bola pozorovaná bezpečnosť liečby psoriázy ixekizumabom bez ohľadu na vek, rasu, pohlavie, telesnú hmotnosť, lokalizáciu psoriázy, ako tiež súbežne sa vyskytujúcu psoriatickú artritídu [1, 3, 4, 5, 6, 7]. V klinických štúdiách, aj keď doposiaľ sú dostupné údaje len do 3 rokov, nebol pozorovaný negatívny bezpečnostný signál týkajúci sa malignít [3, 8].

Všetci naši pacienti, ktorí boli liečení ixekizumabom, mali ťažkú generalizovanú psoriázu spolu s psoriatickou artritídou. Všetci už mali predchádzajúcu biologickú liečbu, ktorá vo väčšine prípadov po viacročnom dobrom liečebnom efekte zlyhala. Vybrali sme dvoch prezentovaných pacientov, navyše komplikovaných výskytom nádorového ochorenia typu NMSC, ako naše vlastné skúsenosti s efektívnou liečbou ixekizumabom korelujúcou s výsledkami klinických štúdií ixekizumabu. Rýchlosť nástupu účinku a vysoké dosiahnuté PASI aj u našich ťažkých pacientov nás vedie k tomu, že aj keď zatiaľ sledujeme iba malý súbor pacientov, začali sme v druhej línii liečby psoriázy biologikami ixekizumabom favorizovať.

Záver

Z uvedených výsledkov klinických štúdií a aj z vlastnej skúsenosti, dokumentovanej na prípade dvoch pacientov vyplýva, že ixekizumab je vysoko účinný v liečbe ťažkých foriem chronickej ložiskovej psoriázy vo všetkých lokalitách



Obr. 3 • Druhý pacient, chronická ložisková psoriáza po 3 mesiacoch liečby ixekizumabom

tohto ochorenia, s rýchlym nástupom účinku. Nakoľko u našich pacientov išlo o mimoriadne závažné formy psoriázy, u ktorých predchádzajúca systémovej (nebiologická aj biologická) liečba zlyhala a bola komplikovaná rozvojom NMSC, považujeme liečbu ixekizumabom za vysoko efektívnu a bezpečnú.

Literatúra

1. SPC Taltz
2. Vorčáková K, Pěčová T, Adamicová K: Apremilast v liečbe ťažkej formy psoriázy u pacienta s onkologickým ochorením. LDVO 2016;4(4):9-12.
3. Kemény L, Berggren L, Dossenbach M, et al: Efficacy and safety of ixekizumab in patients with plaque psoriasis across different degrees of disease severity: results from UNCOVER-2 and UNCOVER-3. *J Dermatol Treatment* (2018), DOI: 10.1080/09546634.2018.1473551
4. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al: Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015;386:541-551.
5. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al: Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *NEJM* 2016;375(4):345-356.
6. Farahnik B, et al: Ixekizumab for the treatment of psoriasis: a review of phase III trials. *Dermatol Ther* 2016;6(1):25-37.
7. Gottlieb AB, Lacour JP, Korman N, et al: Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of two Phase III randomize studies. *J EADV* 2016; e-pub:DOI: 10.1111/jdv.13990.
8. Strober B, Leonardi C, Papp KA, et al: Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:432-40.

Tento článok je podporený spoločnosťou Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Pred predpísaním lieku Taltz si prosím preštudujte informáciu o lieku, ktorú nájdete na ďalšej strane v inzercii.
PP-IX-SK-0080



Ložisková psoriáza

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

Psoriatická artritída (nehradená indikácia)

Taltz v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom je určený na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD).¹

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 zväzťe protituberkulóznú liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivosti*. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivosti, 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, nevolnosť, 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 zväziť terapeutické monitorovanie substrátov CYP450 s úzkym terapeutickým indexom (napr. warfarínu). **Dostupné liekové formy:** Balenie s 2 naplnenými perami (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkovanie a spôsob podávania:** **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 súčasnou 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 fertílnej veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Počas gravidity je vhodnejšie sa vyhnúť používaniu Taltzu. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť podávanie Taltzu. **Podmienky uchovávania:** uchovávať v chladničke (2°C–8°C). Neuchovávať v mrazničke, chráňte pred svetlom. Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **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:** máj 2018.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis a liek je v indikácii stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy 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.

* Všímnite si prosím zmeny v informácii o lieku.Referencie: 1) SPC Taltz

Pacienti s ťažkou formou hidradenitis suppurativa a s neskorým latentným syfilisom doteraz nediagnostikovaným ako terapeutický rébus

Patients with a Severe Form of Hidradenitis Suppurativa with a Late Latent Syphilis, So Far Not Diagnosed As a Therapeutic Rebus

Péčová, K. jr.¹, Vorčáková, K.¹, Mižu, D.²

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave

²Dermatoestetické centrum Galenos, s.r.o., Hlohovec

Súhrn

Autori na základe literárneho prehľadu upozorňujú na dôležitú úlohu interleukínu 17 (IL-17) v patogenéze hidradenitis suppurativa (ďalej HS). Na základe uvedených poznatkov bola pripravená a v súčasnosti prebieha klinická štúdia NCT03099980. V literatúre už boli popísané prvé kauzistiky úspešnej liečby HS anti-IL-17 secukinumabom. Jeden mimoriadne komplikovaný prípad HS autori pripravujú na liečbu secukinumabom. Na druhom prípade HS autori upozorňujú na dôležitosť a potrebu pred zahájením biologickej liečby vyšetrovať pacientov na infekciu syfilisom, a tiež vírusmi (HIV, HCV a ďalšie).

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, adalimumab, secukinumab, syphilis

Abstract

On the basis of a literary survey, the authors call attention to an important role of interleukin 17 (IL-17) in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. Based on the introduced knowledge, a clinical study NCT03099980 was prepared and at present has been under way; moreover, in the literature, the first casuistics of the successful treatment of HS by anti-IL-17 secukinumab have been described.

One especially complicated case of HS is being prepared by the authors for the treatment by secukinumab. In the other case of HS the authors call attention to the importance and need of examining patients in order to find the infection by syphilis and also by viruses (HIV, HCV and others).

Key words: hidradenitis suppurativa, adalimumab, secukinumab, syphilis

Úvod

Interleukín IL-17 zohráva dôležitú úlohu v patogenéze hidradenitis suppurativa (ďalej HS) a preto liečba anti IL-17 sa ukazuje ako vysoko účinná [1]. Aktuálne prebieha klinická štúdia NCT03099980 [2], podľa ktorej je vysoký efekt liečby už prvom mesiaci podania lieku. Doteraz bolo publikovaných prvých 6 kazuistik [3 – 8] dokazujúce vysokú účinnosť secukinumabu v liečbe HS. Secukinumab je bezpečnou molekulou aj v prípadoch závažného kardiologického ochorenia, čo je prípad aj prezentovaného pacienta. Pacienti nesmú mať však súčasne Crohnovu chorobu ani iné ochorenie skupiny IBD. V druhom prípade poukážeme na potrebu všetkých pacientov, u ktorých je plánovaná biologická liečba pred jej zahájením vyšetrovať na HIV, syphilis, sérovú hepatitídu C a podobne, nakoľko takáto infekcia môže skomplikovať biologickú liečbu či už psoriázy alebo hidradenitis suppurativa.

Kazuistika 1

Ťažká forma HS úspešne liečená adalimumabom, ktorá musela byť ukončená pre závažné kardiopulmonálne ochorenie

56-ročný pacient, hmotnosť 89 kg, výška 178 cm, obvod pásu 103 cm, BMI 26,83, silný fajčiar (viac ako 40 cigariet denne 20 rokov), s prejavmi HS od roku 2005 najprv iba v axilách, postupne progredovala na súčasných 5 lokalít axily, ingviny, gluteá. Všade sú mnohopočetné fistulácie, z ktorých secernuje hnľobne páchnuci obsah s prímiesou krvi. Hemoragická secernácia z ložísk HS anemizuje pacienta. Ložiská sú zapálené, bolestivé s tvorbou mnohopočetných podkožných abscesov vzájomne komunikujúcich. Prebieha tiež tvorba povrazcovitých jaziev. Pacient je liečený na diabetes mellitus II. perorálnymi antidiabetikami metformin 850 mg 2x denne. Pacient je silný hypertonik, od roku 2015 liečený klindamycínom

3 x 300 mg 10 týždňov, následne augmentínom 2 x 0,1 g asi 14 dní a potom acitretínom 50 mg denne, vždy iba s prechodným liečebným efektom. Pre neúspech liečby a progresiu ochorenia od augusta 2015 bola zahájená biologická liečba adalimumabom zo začiatku s výborným liečebným efektom, regresiou prejavov HS, ako aj normalizáciou biochemických parametrov. Asi po 4 mesiacoch sa na dolných končatinách aj chodidlách vytvoril psoriáziformný exantém klasifikovaný ako paradoxná psoriáziformná reakcia s vysokou pozitivitou anti-ds DNA nad 200,0 (norma do 20,0 IU/ml), pri negatívite celkových ANA, a tiež pozitivitou CIK 20,6 (norma do 10,8 um/ml), ale negatívite kreatinínu fosfokinázy, myoglobínu a tiež homocysteínu. Postupne sa vytvoril fluidothorax a pacient bol hospitalizovaný v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb v Bratislave s diagnózou kardiomyopatia susp. amyloidóza myokardu. Endomyokardiálne biopsia však prítomnosť amyloidu nepotvrdila ani neskôr vykonaná biopsia sliznice konečníka, pacient však mal vysokú hladinu sérového amyloidu 1100,0 mg/l (norma 0 – 6,4), pri hraničnej pozitivite kreatinínu 139,0 umol/l a urey 9,2 mmol/l. Pre uvedený kardiopulmonálny nález musela byť liečba adalimumabom v roku 2017 ukončená (Obr. 1). Postupne došlo ku výraznému zhoršeniu kožného nálezu HS s následnými komplikáciami ako susp. MGUS, ťažká sideropenická anémia, deplécia sérového kalcia 2,17 mmol/l. Na základe pozitivity ľahkých reťazcov kappa a lambda (Tabuľka č. 1) a negatívite indexu kappa/lambda 1,27 a negatívite laktikodehydrogenázy, monoklonálnej gamapatie IgG aj IgA, negatívite IgM a celkových IgE bola vykonaná trepanobiopsia kostnej drene, ktorou bola potvrdená MGUS a vylúčený mnohopočetný plazmocytom. Molekulová analýza (MLPA) nedetegovala mutáciu MYDSS L265P, ktoré sú popísané u 95 %

pacientov s mnohopočetným myelómom. V roku 2018 pacient prekonal krvácanie do mozgu, v súčasnosti je neurologický nález stabilizovaný. Pacient je sledovaný nefrológom pre nefropatiu s proteinúriou nefrotického typu pri vysokej hladine beta-2 mikroglobulínu. V súčasnosti ako liek voľby z vitálnej indikácie je inhibitor IL-17A secukinumab v liečebnej schéme tzv. nasyčovacej fáze 0-1-2-3-4 týždne a potom 1-krát za 4 týždne vždy v jednotlivej dávke 300 mg kontinuálne podľa klinického obrazu ochorenia (Obr. 2).

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre vo vzťahu k MGUS

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
IgE	3453	100	kU/l
IgG	27,6	7,0 – 16,0	g/l
IgA	5,0	0,63 – 4,84	g/l
Kappa	236,7	3,30 – 19,40	mg/l
Lambda	185,7	5,71 – 26,30	mg/l
Paraproteín	Pozit.–10,0	0,0	g/l
beta2-mikroglobulín	7,71	0,8 – 1,8	mg/l
Albumín	25,9	35,6 – 50,0	g/l
CRP	27,5	0,0 – 5,0	mg/l
Sérum Fe	3,1	7,2 – 21,5	umol/l
Transferrin-TRF	1,68	2,00 – 3,60	g/l
Leukocyty-WBC	11,0	3,90 – 10,00	10 ⁹ /l



Obr. 1 • Klinický obraz HS v axilách v čase ukončenia liečby adalimumabom



Obr. 2 • Súčasný klinický obraz HS v axilách



Obr. 3 • Regresia prejavov HS počas liečby adalimumabom v ingvínach

Kazuistika 2

Ťažká forma HS komplikovaná nediagnostikovaným neskorým latentným syfilisom

Pacient 38-ročný, hmotnosť 120 kg, výška 182 cm, obvod pása 116 cm, BMI 36,2. Ochorenie začalo pred 13 rokmi. Prvé prejavy HS sa vytvorili na mons pubis a v ingvínach obojstranne, ochorenie progredovalo aj na skrótum, gluteá a tiež axily, teda v 7 lokalitách. Klinický obraz HS bol klasifikovaný ako Hurely III prejavujúci sa tvorbou podkožných bolestivých nodozít až abscesov, infiltrujúcich podkožné tkanivo s tvorbou fistúl a sínusových traktov, z ktorých vytekal hnilobne páchnuci obsah. V detstve bol pacient liečený na acne conglobata, ktoré sa mu ojedinele tvoria na chrbte podnes. Doterajšia systémová liečba dalacinom dlhodobo 2 x 300 mg denne po dobu 12 týždňov v kombinácii s isotretinoínom. Isotretinoín bol okrem toho v dávke 0,5 mg/kg hmotnosti denne v monoterapii podávaný 1 rok. Dalacin v dávke 2 x 300 mg v kombinácii s ciprofloxacínom 2 x 500 mg bol opakovane podávaný 12 týždňov. Uvedená liečba HS však mala iba krátkodobý efekt. Pred zahájením liečby HS adalimumabom bol pacient sérologicky vyšetrený na syfilis. Testy na syfilis boli pozitívne (anti *Treponema pallidum* 3,78 norma do 1,0; VDRL modifikácia RPR negat; *Treponema pallidum* hemaglutinačný test - TPHA pozit, riedenie 1:20 pozitívne). Na základe uvedeného bolo vykonané sérologické vyšetrenie v Národnom referenčnom laboratóriu na syfilis v Košiciach, ktoré potvrdilo prítomné špecifické treponémové protilátky triedy IgG a neprítomné nešpecifické netreponémové protilátky, nakoľko VDRL - kvalitatívne bolo reaktívne, VDRL - kvantitatívne malo 24 %-nú neistotu, test FTA-ABS-IgG bol reaktívny s titrom 1,5, odčítanie 3+, a Westernblot-IgG bol negatívny. Na základe pozitívty sérologických testov, klasifikovaný ako neskorý latentný syfilis, bola zahájená liečba PPG 2,4 MÚ i.m. denne po dobu 21 dní.

Pacient bol pred 5 rokmi v rozvodovom konaní s manželkou, ktoré neskôr zrušili, nevedel však udať možný sexuálny kontakt infekcie syfilisom a nepamätal sa na nijakú klinickú symptomatológiu syfilisu. Po preliečení syfilisu bola zahájená liečba HS adalimumabom. Vo všetkých 7 lokalitách došlo ku regresii prejavov HS HiSR až 90 %, teda prejavy regredovali až o 90 % oproti pôvodnému stavu (Obr. 3, 4).



Obr. 4 • Regresia prejavov HS na mons pubis počas liečby adalimumabom

Diskusia

V prvom publikovanom prípade [4] išlo o pacienta so závažnou HS v minulosti liečeného antibiotikami, biologikami - adalimumabom, infliximabom aj anakinrou a po viacnásobných chirurgických intervenciách. U pacienta bolo pozorované významné zlepšenie v redukcii počtu abscesov a zmiernení bolesti pri liečbe secukinumabom 300 mg každé 4 týždne (po úvodných dávkach v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni) po 3 mesiacoch liečby, pričom k subjektívnemu zlepšeniu došlo u pacienta už v prvých týždňoch liečby.

Druhý publikovaný prípad [5] popisuje významné zlepšenie stavu u pacienta so závažnou HS po liečbe secukinumabom v rovnakom dávkovacom režime. Išlo o pacienta s postihnutím prevažne v gluteálnej oblasti, po excízii, ktorý nereagoval na liečbu adalimumabom a infliximabom. K redukcii v počte abscesov a vymiznutiu príznakov kožného zápalu došlo už v prvom týždni, následne bolo počas ďalších 8 týždňov liečby pozorované ďalšie zlepšenie v zmysle redukcii HS skóre, zníženie sérového amyloidu A a normalizácie počtu bielych krviniek a redukcii hladiny CRP.

Tretí prípad [6] popisuje pacienta s HS, ktorý reagoval na liečbu secukinumabom a po liečbe v trvaní 6 mesiacov bola u neho pre dostatočné zlepšenie dosiahnutie AN 100 (100 % redukcii v počte abscesov a zápalových nodulov) liečba prerušená. Pacient zotrval bez prejavov ochorenia počas nasledujúceho 3-mesačného sledovania a následne úspešne absolvoval opätovnú liečbu secukinumabom po novom výskyte ložísk.

Štvrtým prípadom je 36-ročná pacientka [7], ktorá v minulosti absolvovala liečbu infliximabom, adalimumabom aj ustekinumabom. Po liečbe secukinumabom (300 mg mesačne po úvodnom týždennom dávkovaní) bolo pozorované rýchle a významné zlepšenie príznakov, bez potreby chirurgickej intervencie počas 6 mesiacov. Počas 12 mesiacov dosiahol secukinumab a ošetrovanie CO₂-laserom udržateľnú terapeutickú odpoveď.

Piaty prípad [8] popisuje pacienta s miernou HS a ložiskovou psoriázou, u ktorého bola po 2 týždňoch liečby secukinumabom pozorovaná redukcia zápalovej aktivity s regresiou erytému, bolesti a zmenšení abscesov a zlepšenie stavu psoriatických ložísk.

U žiadneho z popísaných pacientov sa nevyskytli neočakávané bezpečnostné signály.

Záver

Doteraz jedinou molekulou v liečbe HS bol adalimumab v inej liečebnej schéme ako v prípade liečby psoriázy a psoriatickej artritídy. V budúcnosti sa javia tiež ako veľmi účinné ďalšie molekuly zo skupiny biologík. Z nich sa javí ako vysoko efektívny secukinumab, predovšetkým v prípadoch HS, kde pre kontraindikácie inak vysoko účinnej liečby musela byť terapia adalimumabom ukončená, ako to bolo aj v prípade nášho pacienta. V oboch prezentovaných prípadoch bol v liečbe HS vysoko účinný adalimumab. Sérologická pozitivita na syfilis upozorňuje na dôležitosť vyšetřovať pacientov s HS pred biologickou liečbou okrem Quantiferonového testu, testov na HIV a C vírusovú hepatitídu, aj na syfilis.

Literatúra

1. Matusiak L, Szczech J, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC: Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol* 2017 Apr; 76(4):670-675. Doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.042. Epub 2016 Dec 29.
2. Clinical Trials Gov, NCT0309980, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT030999980>.
3. Pistone G, Pardo N, Caputo V, Castelli E, Curiale S, Gurreri R, Bongiorno MR: A case of moderate hidradenitis suppurativa and psoriasis treated with secukinumab. *Ann Dermatol* 2018;30(4):462-464.
4. Thorlacius L, Riis Theut P, Jemec GBE: Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab: a case report. *Brit J Dermatol* DOI 10.1111/bjd.15769.
5. Schuch A, Fischer T, Boehner A, Biedermann T, Volz T: Successful treatment of severe recalcitrant hidradenitis suppurativa with interleukin-17A antibody secukinumab. *Acta Derm Venereol* 2018;98:151-152.
6. Pandey, K., Sekhri R, Sekhri V: Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab: a case report. (2018) Abstract. AAD Annual Meeting of the American Academy of Dermatology 16-20 February 2018, San Diego, CA, USA
7. Jorgensen A-HR, Yao Y, Thomsen SF: Therapeutic response to secukinumab in a 36-year old woman with hidradenitis suppurativa. *Hindawi Case Reports in Dermatologica Medicine* Vol 2018, Article ID 8685136, 3 pages <http://doi.org/10.1155/2018/8685136>.
8. Giuseppe P, Nicola P, Valentina C, Elena C, Salvatrice C, Rosario G, Rita BM: A Case of Moderate Hidradenitis Suppurativa and Psoriasis Treated with Secukinumab. *Ann Dermatol*. 2018 Aug;30(4):462-464. doi: 10.5021/ad.2018.30.4.462. Epub 2018 Jun 27.

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-Barrého syndrómu. U pacientov s malignitou v anamnéze sa má pri zvažovaní liečby Humirou postupovať s mimoriadnou opatrnosťou. Všetci pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Liečba môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. **Liekové a iné interakcie:** anakinra, abatacept. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** podávanie v gravidite sa neodporúča. Dojčenie je kontraindikované počas liečby a aspoň päť mesiacov po jej ukončení. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie dýchacej sústavy, bolesť hlavy, bolesť brucha, nauzea, vracanie, bolesť svalov, exantém, reakcia v mieste vpichu, leukopénia, anémia, zvýšenie hladiny lipidov. **Balenie:** 2 injekčné 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.**

Extrémne ťažké formy hidradenitis suppurativa, liečebný rébus

Rare Severe Forms of Hidradenitis Suppurativa, Therapeutic Riddle

Péčová, K. jr.¹, Vorčáková, K.¹, Péč, J.¹, Adamík, M.²

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

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

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú 10 zaujímavých prípadov hidradenitis suppurativa (ďalej HS) liečebne ťažko zvládnuteľných, kde sa snažia zdôrazniť, akým vážnym ochorením HS je. V liečbe niektorých prípadov okrem biologickej liečby adalimumabom a radikálneho chirurgického riešenia, ktoré je neodmysliteľnou súčasťou liečby HS, majú určité očakávania v súčasnosti ešte s „off label“ liečbou HS secukinumabom a ustekinumabom.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, disekujúca celulitída kapilícia, refraktérna liečba

Abstract

The authors present 10 interesting hard-to-treat hidradenitis suppurativa cases that stress all the severity and importance of the disease. In the treatment of some cases apart from biological treatment with adalimumab and radical surgical excision is much expected from the „off-label“ HS treatment with secukinumab and ustekinumab.

Key words: hidradenitis suppurativa, dissecting cellulitis, refractory treatment

Úvod

Jedným zo závažných ochorení mimoriadne zhoršujúcich kvalitu života a spôsobujúcich veľmi vážne komplikácie *quod vitam* je hidradenitis suppurativa (*acne inversa*; ďalej HS), ochorenie, ktoré v posledných rokoch je stredobodom veľkého záujmu výskumu. Zistili sa zásadné nové poznatky patogenézy, a teda aj liečby tohto ochorenia. Intenzívne sa hľadá optimálna klasifikácia HS vystihujúca rozsah ochorenia, klasifikácie liečebného efektu. Výskumom sa zistili súvislosti medzi HS a ďalšími ochoreniami, napríklad m. Crohn, autoinflamačnými ochoreniami (PAPA, PASH, PAPASH syndróm), ochoreniami tzv. tetrády folikulárnej oklúzie a podobne. Veľa pacientov s HS je klasifikovaných a teda aj liečených pod inými diagnózami, ako napríklad *furunculosis*, *carbunculus*, pyodermie, fistuly, abscesy a podobne. Veľkým benefitom je každá nová informácia o HS, diagnostické a liečebné odporúčania tohto ochorenia v podobe európskych guidelines [1]. Napriek novým liečebným schémam HS (napríklad zavedením biologickej liečby HS molekulou anti-TNF-alfa adalimumabom v liečebnej schéme 0. týždeň 160 mg, 2. týždeň 80 mg, 4. týždeň 40 mg a následne 40 mg adalimumabu 1-krát týždenne kontinuálne) a hľadaním optimálneho mechanizmu hodnotenia úspešnosti liečby HS [2, 3] a tiež prípravy klinických štúdií liečby HS ďalšími molekulami biologík [4], kombinovaných s radikálnym chirurgickým riešením. Veľa prípadov HS aj v dôsledku závažných komorbidít [5] kompletne zrecidivuje a stáva sa refraktérnymi na akúkoľvek v súčasnosti dostupnú liečbu.

V dôsledku uvedených problémov môžeme konštatovať, že HS patrí medzi najkomplikovanejšie ochorenia, nezriedka liečebne nezvládnuteľné.

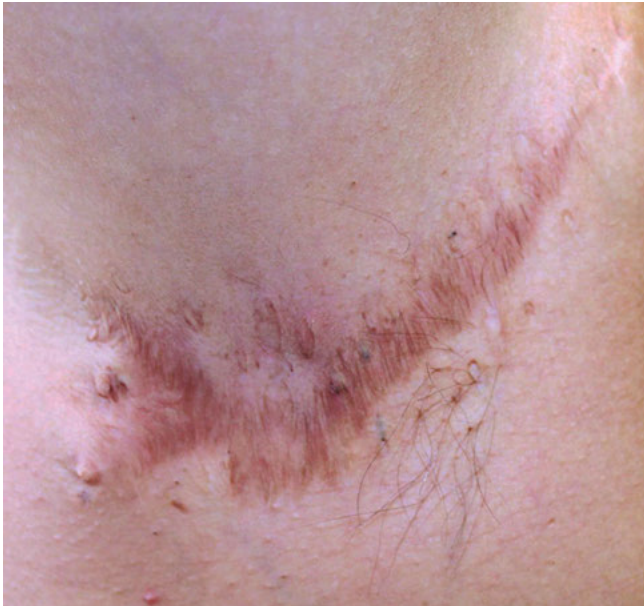
Ako kazuistiky veľmi stručne prezentujeme 10 prípadov HS, ktoré považujeme za klinicky aj liečebne zaujímavé, úspešne, ale aj neúspešne liečených. V troch prípadoch, vždy iba po získaní súhlasu vedenia nemocnice, etickej komisie a klinického farmakológa UNM a po získaní súhlasu ministerstva zdravotníctva a príslušnej zdravotnej poisťovne pacienta sme pristúpili k „off label“ liečbe HS ustekinumabom a secukinumabom [4].

Pacient č. 1

Hidradenitis suppurativa úspešne liečenej adalimumabom komplikovanej s tuberkulózou (*Mycobacterium tuberculosis* kultivačne izolované z lézií HS)

57-ročná pacientka, nikotinizmus neguje, BMI 25,6 s 5 lokalitami HS, v trvaní 34 rokov a prítomným recidivujúcim pilonidálnym sinusom. Prvé prejavy HS sa objavili počas štúdia na vysokej škole vo veku 23 rokov v ingvínach. Podľa údajov pacientky a popisu lézií išlo o HS Hurley III s masívnou secernáciou, fistuláciou, tvorbou podkožných abscesov a bolestivých nodozít. Pacientka bola opakovane liečená antibiotikami (tetracyklín dlhodobo 4 mesiace, ďalej ampicilín, gentamycín a pod.). Z opakovaných kultivácií z ingvinálnych lézií HS bolo kultivačne izolované *Mycobacterium tuberculosis*. Nasledovalo ústavné liečenie

antituberkulotikami (rifampicin), po ktorom lézie v ingvínach úplne regredovali, avšak v axilách sa vytvorili nové lézie HS, klasifikované ako Hurley III, ktoré boli úspešne chirurgicky excidované tak, že v súčasnosti nález HS v oboidvoch axilách absentuje (Obr. 1). Pred 3 rokmi sa opakovane vytvorili rozsiahle lézie HS v ingvínach, súvisle zasahujúce na vnútorné strany stehien, gluteá (Obr. 2), infiltrujúce hlboké podkožie v podobe abscesov inflamovaných a bolestivých podkožných nodozít so secernáciou hnisavého obsahu cez fistuly. Bola podávaná antibiotická liečba - dalacín 12 týždňov 600 mg denne, následne amoxiclav aj metronidazol, ktorá mala iba prechodný liečebný efekt. Liečbou adalimumabom došlo k dobrému liečebnému efektu HS s HiSCR 95 %. V súčasnosti je pacientka v príprave na radikálne chirurgické riešenie lézií HS v ingvínach.



Obr. 1 • Jazva po radikálnom operačnom riešení HS axíl



Obr. 2 • Prejavy HS gluteálnej oblasti a pilonidálny sínus

Pacient č. 2

Ťažká forma hidradenitis suppurativa refraktérna na liečbu adalimumabom úspešne chirurgicky liečená

Pacientka 41-ročná s HS, ktorá začala pred 9 rokmi v axilách, BMI 42,6, neguje nikotinizmus. HS bola lokalizovaná na 6 miestach (axily obojstranne, ingviny obojstranne, mons pubis (Obr. 3), gluetá), všade klasifikovaná ako Hurley III s tvorbou hlbokých bolestivých podkožných nodozít a abscesov s fistuláciou a secernáciou purulentného obsahu. Nasledovala antibiotická liečba - dalacín 600 mg denne 12 týždňov, doxycyklín 200 mg 12 týždňov, ďalej dapson 100 mg denne, methylprednisolon, ciprofloxacín 1,0 g denne, isotretinoín až do dávky 0,5 mg/kg hmotnosti denne a 24-mesačná kontinuálna liečba adalimumabom, spočiatku efektívna s HiSCR 75 %. Neskôr však uvedená liečba zlyhala s HiSCR 0. Z uvedených dôvodov je v súčasnosti pacientka úspešne riešená chirurgicky, odstránené sú oboidve ložiská v axilách (Obr. 4) a gluteách, pripravuje sa na operačné riešenie nálezů v ingvínach a na mons pubis.



Obr. 3 • Ťažká forma HS mons pubis a ingvín s lymfedémom v celej genitálnej oblasti

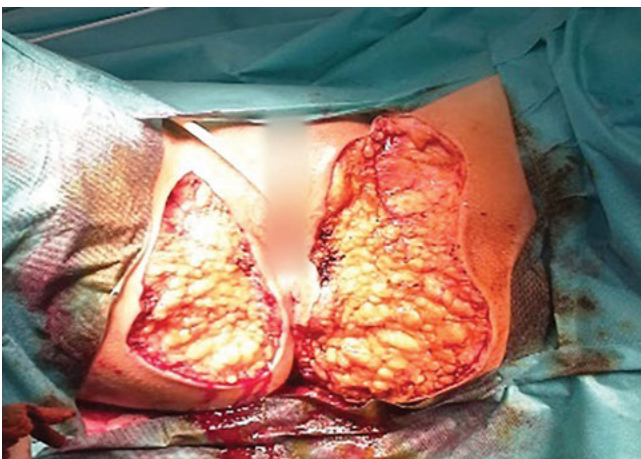


Obr. 4 • Úspešne radikálne chirurgicky odstránené ložiská HS v axilách

Pacient č. 3**Hidradenitis suppurativa v ingvínach úspešne vyliečená adalimumabom v kombinácii s radikálnou chirurgickou operáciou**

Prvé prejavy HS u 19-ročnej pacientky, BMI 23,2, začali pred 5 rokmi v ingvínach obojstranne, klasifikované ako Hurley II-III s tvorbou podkožných bolestivých nodozít, s fistuláciou a vytekaním hnisovo sangvinolentného obsahu (Obr. 5), bez postihnutia iných lokalít a bez vzťahu ku menštruácii. Pacientka bola neúspešne liečená imunológom imunomoduláciou, neskôr methylprednisolonom v dávke 12 mg denne a postupnou retrakciou, neskôr dalacínom v dennej dávke 600 mg 12 týždňov. Nasledovala liečba adalimumabom s veľmi dobrým liečebným efektom s HiSCR 95 % a následnou excíziou lézií HS (Obr. 6, 7).

V období sanácie operačného poľa došlo v mieste operácie a v okolí konečníka ku recidíve HS. Opakované operačné riešenie avšak už v podstatne menšom rozsahu odstránilo lézie HS. Pacientka sa v súčasnosti (3 roky po operácii) cíti dobre a je bez klinických prejavov HS.

**Obr. 5** • Prejavy HS v ingvínach pred operáciou**Obr. 6** • Radikálna excízia s kompletným odstránením prejavov HS v ingvínach**Pacient č. 4****Ťažká forma hidradenitis suppurativa refraktérna na liečbu adalimumabom, liečená chirurgicky**

23-ročný muž s pozitívnou rodinnou anamnézou HS, fajčiar, BMI 32,5. Okrem HS je liečený na atopickú dermatitídu, polinosis, neurogénnu tetániu, depresiu s nedoriešeným m. Crohn, v sledovaní (opakovaná pozitivita anti-ASCA s hranične pozitívnym kaltprotektínom, kolonoskopia však IBD nepotvrdila). Prvé prejavy HS začali asi pred 6 rokmi. V súčasnosti sú ťažké prejavy HS klasifikované ako Hurley III v obidvoch axilách, ingvínach, gluteách, spolu 5 lokalít, na záhľaví sú prítomné ťažké prejavy disekujúcej celulitídy. Pacient bol postupne liečený dalacínom 600 až 900 mg denne 14 týždňov, augmentínom 2,0 g denne 14 dní, ciprofloxacínom 10,0 g denne 21 dní, dapsonom 100 mg denne dlhodobo, methylprednisolonom (iniciálna denná dávka 16 mg, isotretinoínom až do dávky 0,5 mg denne, kedy po mesiaci liečby vznikla keratitída, pre ktorú musela byť liečba isotretinoínom ukončená. Ako „off label“ liečbu dostal aj apremilast v liečebnej schéme identickej s liečbou psoriázy. Všetky uvedené liečebné postupy boli neefektívne. Neefektívna bola aj 3-ročná liečba adalimumabom s nedosiahnutým HiSCR. Pacient po vyčerpaní uvedených liečebných metodík a postupov bol operovaný najprv s radikálnou excíziou lézií HS v axilách (Obr. 8, 9), ďalej v gluteách, ingvínach a v okcipitálnej oblasti (Obr. 10), zatiaľ s veľmi dobrým liečebným efektom.

**Obr. 8** • Ťažké nekrotické lézie HS v axilách pred operáciou**Obr. 9** • Prejavy HS v axilách po operačnej excízii



Obr. 10 • Radikálna excízia prejavov disekujúcej celulitídy okcipitálnej oblasti vľavo, už jazvenie po predchádzajúcej operácii

Pacient č. 5

Hidradenitis suppurativa a acne conglobata úspešne liečené adalimumabom

22-ročná pacientka, BMI 29,3, nikotinizmus. Prvé prejavy HS začali po prvom pôrode pred 3 rokmi. Prejavy HS typu Hurley II sa nachádzajú pod obidvoma prsníkmi (Obr. 11), v ingvínach aj axilách, teda 6 lokalít, ktoré sprevádzajú ataky bolestí a febrílií, okrem toho má prejavy acne conglobata tváre a chrbta (Obr. 12). Doteraz bola liečená prednisonom 20 mg s postupnou retrakciou, isotretinoínom v dávke 30 mg denne s postupnou retrakciou, dalacínom 600 mg denne 12 týždňov a tiež antibiotikami penicilínovej rady, ako aj imunomoduláciou polyoxidonium. Nodozity v periódach bolestí a teplôt boli chirurgicky opakovane incidované. Liečbou adalimumabom došlo ku redukcii všetkých prejavov vrátane acne conglobata o HiSCR 95 %. Liečba adalimumabom kontinuálne pokračuje.



Obr. 11 • Prejavy HS submamárne



Obr. 12 • Acne conglobata tváre a chrbta

Pacient č. 6

Hidradenitis suppurativa a acne conglobata 14-ročného trvania, úspešne liečené adalimumabom

28-ročný pacient, BMI 25,4, nikotinizmus neguje, s prejavmi HS a acne conglobata, ktoré má od 14 rokov veku. Postihnuté má axily a ingviny obojstranne, klasifikované ako Hurley II. Okrem toho má ťažké prejavy acne conglobata až fulminans tváre, hrudníka a chrbta. Doteraz bol liečený kombináciou kortikosteroidov, začiatok pulz solumedrolu 250 mg i.v. denne, postupná redukcia v kombinácii s isotretinoínom až do dávky 77 mg/kg hmotnosti bez liečebného efektu. Nasledovala liečba antibiotikami - dalacín prolongovane 14 týždňov 600 mg denne, ciprofloxacín 2-krát 500 mg denne v kombinácii s dalacínom 2-krát 300 mg denne. Dostával aj imunomodulačnú liečbu polyoxidonium, udáva laktózovú intoleranciu. Liečbou adalimumabom, ktorá trvá dodnes, došlo k regresii všetkých prejavov HS HiSCR 100 % a tiež prejavov acne conglobata, po ktorých ostali iba hlboké jazvy (Obr. 13).



Obr. 13 • Prejavy acne conglobata aj HS pred a po 2 rokoch liečby adalimumabom

Pacient č. 7**Úspešná liečba hidradenitis suppurativa adalimumabom komplikovaná hepatítidou B a latentnou tuberkulózou**

35-ročný pacient, BMI 33,0, nikotinizmus. Hidradenitis suppurativa je lokalizovaná v podpazuší obojstranne, rovnako tiež v ingvínach zasahujúcich na skrótum aj gluteá, spolu 6 lokalít. Pacient má pilonidálny sínus, ktorý opakovane recidivuje. Vo všetkých lokalitách je HS klasifikovaná ako Hurley II s tvorbou podkožných bolestivých nodozít secernujúcich, fistulujúcich, v období inflamácie sprevádzaných teplotami. Prvé prejavy HS začali pred 3 rokmi s rýchlou progresiou. Pilonidálny sínus však má od detstva. Liečbou dalacínom 600 mg denne 14 týždňov resp. podávaním doxyhexalu (antibiotikum tetracyklínovej rady) v dennej dávke 200 mg dlhodobo sa nedosiahol liečebný efekt. Liečbou adalimumabom sa dosiahol výrazný liečebný efekt vo všetkých lokalitách HS, ktorá však musela byť 2-krát prerušená pre pozitívitu QuantiFerónového testu a zahájením liečby INH a následne diagnostikovanou pozitívitou hepatitídy B (PCR hepatitída B 115 14 cop/ml, detekčný limit 220 x 10⁹ cop/ml). Prerúšením liečby HS kompletne recidivovala dokonca do intenzívnejších klinických prejavov, ako pred zahájením liečby adalimumabom (Obr. 14).



Obr. 14 • Recidíva prejavov HS ingvín a skróta po prerušení liečby adalimumabom

Pacient č. 8**Hidradenitis suppurativa a disekujúca celulitída kapilícia – refraktérne na liečbu**

Pacient s HS a disekujúcou celulitídou kapilícia, BMI 30,7, silný fajčiar, s pozitívnou rodinnou anamnézou (podobné prejavy mal aj otec). Ochorenie trvá od 16 rokov veku, tvorba lézií HS najprv axilárne aj ingvinálne v podobe ojedinelých nodozít, bolestivých inflamovaných, klasifikované ako Hurley I, následne s tvorbou prejavov disekujúcej celulitídy na temene a na záhlaví vlasatej časti hlavy. Ložiská v kapilícii neznesiteľne bolia, spojené sú s vypadávaním vlasov a secernáciou purulentného obsahu, sprevádzané atakmi teplôt. Postupne dostával dalacín

a rifampicin 12 týždňov vždy po 600 mg denne. Po tejto liečbe nastalo výrazné zlepšenie, avšak s odstupom času nastala ťažká progresia. Nasledovala liečba isotretinoidom až do dávky 50 mg denne, ktorá mala malý liečebný efekt. Dostával aj disulon 100 mg denne, neskôr 100 mg obdeň, spočiatku s veľmi dobrým efektom, avšak pre ťažkosti s dýchaním a cyanózou pier bolo nutné liečbu disulonom ukončiť. Nasledovala opakovaná liečba klindamycínom 3 x 900 mg i.v., následne 3-krát denne 300 mg v kombinácii so 750 mg metronidazolu, ďalej ciprofloxacínom 1,0 g denne 21 dní, augmentínom 1,0 g 21 dní, cefalosporínmi, tetracyklínom v dávke 200 mg denne 14 dní, potom retrahované na 100 mg denne 2 mesiace. V januári 2016 bola zahájená liečba adalimumabom spočiatku s vynikajúcim liečebným efektom a HiSCR takmer 100 %. Postupom času bol liečený na depresiu a panické stavy spojené s tetániou, nevoľnosťou a celkovou slabosťou. Liečba adalimumabom bola prerušená pre operáciu polypektómie, septoplastiky a turbinoplastiky. Pacient však v liečbe adalimumabom už nechcel pokračovať. Nasledovala progresia disekujúcej celulitídy vlasatej časti hlavy aj progresia HS v axilách obojstranne (Obr. 15, 16). Z uvedených dôvodov sa zahájila „off label“ liečba HS secukinumabom s veľkým očakávaním liečebného efektu HS, ale tiež disekujúcej celulitídy kapilícia.

Pacient č. 9**Ťažká forma hidradenitis suppurativa m. Crohn a MGUS – liečebný rébus**

62-ročný muž, bez významnej rodinnej anamnézy, silný fajčiar, BMI 25,4. Približne vo veku 30 rokov pozoroval tvorbu hnisavých vredov v axilárnej a gluteálnej oblasti, ktoré boli liečené opakovanými incíziami chirurgicky a krátkodobo opakovane podávanými antibiotikami. Konzultovaný imunológ klasifikoval stav ako poruchu imunity, ordinovaná imunomodulácia bola liečebne neefektívna. Stav bol dlhé roky diagnosticky vedený ako recidivujúce abscesy a perianálne fistuly. V roku 2006 bol odoslaný ku gastroenterológovi ako suspektná fistulujúca forma Crohnovej choroby, kde bol kolonoskopicky pozorovaný tumor infiltrujúci stenu colon transversum. Nasledovala resekcia colon transversum a pre perianálne fistuly terminálna sigmóstómia s histologicky verifikovaným inflamatórnym pseudopolypom. Vzhľadom na plazmocytárnu infiltráciu sliznice čreva a hyperpláziu lymfoidného tkaniva bolo vyslovené podozrenie na ochorenie IBD (zápalové ochorenie čriev). Laboratórne bola prítomná vysoká zápalová aktivita a sideropenická anémia stredného stupňa, ďalej monoklonálna gamapatia IgG a IgA, hyperimunoglobulinémia IgE, kombinovaný trombofilný stav, získaný antifosfolipidový syndróm, ako aj pozitívita paraproteínu so zvýšenými hodnotami kappa a lambda ľahkých reťazcov, pozitívita beta-2 mikroglobulínu. Na RTG kostí boli popísané prejasnenia v oblasti humeru a femuru, v dôsledku čoho pre podozrenie z plazmocytómu bola indikovaná biopsia kože z ingvinálnej lymfatickej uzliny a trepanobiopsia kostnej drene.

Biopsia kože z ingvinálnej lymfatickej uzliny a trepanobiopsia kostnej drene, opakovane vykonaná 5-krát v intervale 12 rokov pre podozrenie na začínajúci plasmocytom, vždy potvrdila obraz MGUS syndrómu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, pôvodne benígna monoklonálna gammapatia).

Nasledovala 9-mesačná liečba azathioprinom v dávke 100 mg/deň, bez klinickej odozvy, prolongovane kombinovaná systémová liečba s antibiotikami – dalacín, tetracyklín, ciprofloxacín, cefalosporíny. Po tejto liečbe však bol terapeutický efekt slabý. V priebehu roku 2009 následne z indikácie Crohnovej choroby bol pacient nastavený na infliximab v dávke 5 mg/kg i.v., v týždňoch 0, 2, 6 a následne kontinuálne každých 8 týždňov. V období liečby infliximabom fistuly prestali secernovať, infiltráty v gluteálnej oblasti a v oblasti hornej tretiny stehien zmäkli, s poklesom zápalových markerov. Po viac ako roku bola liečba infliximabom gastroenterológom ukončená. Počas hospitalizácie na internom oddelení konzultovaný dermatológ diagnostikoval ťažkú formu HS v axilárnej a v ingvinálnej oblasti a aj v gluteofemorálnej oblasti ako ťažké prejavy mimočrevnej Crohnovej choroby. Pacient bol nastavený na adalimumab, 160 mg (0. týždeň), 80 mg (2. týždeň) a 40 mg (4. týždeň), nasledovala kontinuálna liečba adalimumabom v dávke 1-krát 40 mg týždenne s.c. Liečbou adalimumabom došlo k ústupu infiltrácie v gluteálnej a femorálnej oblasti ako tiež fistulácii bez spontánnej supurácie a bez vzniku nových aktívnych prejavov ochorenia. Pacient odmietol chirurgickú intervenciu ako kombináciu liečby adalimumabom. Liečba adalimumabom bola prerušená pre opakované podozrenie z plazmocytómu a následne po 3 mesiacoch prerušenia sa stala už neefektívnou. V súčasnosti je pacient vo veľmi zlom, až kritickom klinickom stave v štádiu ťažkej progresie ochorenia (Obr. 17). Vzhľadom na biochemický profil a asociované choroby pacienta je v súčasnosti absolútne kontraindikovaná liečba azathioprinom, cyklosporínom, methotrexatom, acitretínom. V súčasnosti zahajujeme liečbu HS ustekinumabom v liečebnej schéme identickej s liečbou m. Crohn.



Obr. 15 • Recidivujúce prejavy disekujúcej celulitídy okcipitálnej oblasti



Obr. 16 • HS Hurley I v axilách



Obr. 17 • Klinicky mimoriadne závažné lokalizácie HS v gluteálnej, anogenitálnej oblasti a v axilách, klasifikované ako Hurley III

Pacient č. 10

Ťažká forma disekujúcej celulitídy kapilícia, refraktérnej na liečbu

29-ročný pacient s 13-ročným trvaním disekujúcej formy celulitídy kapilícia, nefajčiar, BMI 24,7, progredujúcej do totálnej alopecie. V teréne disekujúcej celulitídy pretrvávajú aktivita základného ochorenia. Pacient bol postupne liečený celou radou antibiotík, ako klindamycínom v dávke 2-krát 300 mg dlhodobo v kombinácii s metronidazolom 750 mg denne, tiež klindamycínom v dávke 3-krát 900 mg i.v., ďalej ciprofloxacínom 1,0 g p.o. denne a tiež axetinom 3-krát 1,5 g i.v., augmentínom 1,0 g denne; a ďalšími.

Po antibiotickej liečbe došlo vždy ku výraznému zlepšeniu resp. zastaveniu progresie ochorenia, avšak v krátkom trvaní. Identické ochorenie ako prezentovaný pacient majú tiež jeho dvaja bratia. Všetci traja pracujú na rodinnej píle v mimoriadne prašnom prostredí. V súčasnosti ako „*off label*“ liečbu pripravujeme pacienta na aplikáciu adalimumabu, nakoľko na rozdiel od ostatných našich pacientov s disekujúcou celulitídou kapilícia nemá HS (Obr. 18).



Obr. 18 Ťažká forma disekujúcej celulitídy kapilícia refraktérnej na liečbu, progredujúcej do difúznej jazviacej alopecie so stále aktívnym ochorením

Diskusia

Hidradenitis suppurativa vďaka svojmu rozsahu (nezriedka aj 7 lokalít ochorenia), prítomnosti širokého spektra niekedy mimoriadne závažných komorbidít (častá frekvencia výskytu s m. Crohn), ako aj ďalších ochorení tzv. folikulárnej oklúzie patrí medzi liečbou ťažko zvládnuteľné ochorenia [5]. Veľkým prínosom a veľkým očakávaním bolo zahájenie biologickej liečby anti-TNF-alfa adalimumabom. Dnes už vieme, že v niektorých prípadoch HS je táto liečba na začiatku terapie vysoko efektívna, avšak s odstupom času jej efektivita klesá. Z uvedených dôvodov sa u našich pacientov snažíme využiť tento terapeutický efekt a v krátkom čase do 6 – 9 mesiacov od zahájenia liečby adalimumabom pacienta operovať s radikálnou excíziou HS lézií. V prípade, že pacient má 7 lokalít HS klasifikovaných ako Hurley III je to problematické až nemožné, nakoľko operačné riešenie HS

sa musí vykonať postupne. Pripravované štúdie liečby HS ďalšími molekulami ako je secukinumab (anti-IL 17A; 6) a tiež ustekinumab (anti-IL 12/23) budú veľkým prínosom liečby HS a rozšíria lekárom pole liečebných možností. V prípade ustekinumabu sa očakáva veľký benefit u tých pacientov, ktorí okrem HS majú súčasne aj m. Crohn [7]. V našej štúdii sme si dovolili prezentovať 10 podľa nás mimoriadne závažných prípadov HS, komplikovaných ďalšími komorbiditami (niektorých z nich sme už prezentovali; pacient č.8, 9), u ktorých hľadáme ďalšie liečebné metodiky a postupy a priznávame, že v tejto problematike hľadáme ďalšie riešenia.

Literatúra

1. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepletowski JC, van der Zee HH, Jemec GBE. European S1 guidelines for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *EADV* 2015;29:619-644.
2. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, Gu Y, Wang K, Mulani P, Sundaram M. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the hidradenitis suppurativa clinical response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Brit J Dermatol* 2014;171:1434-1442.
3. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Brit J Dermatol* 2009; 161: 831-839.
4. Talz. Clinical Trials Gov, NCT03099980, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT030999980>
5. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *Am Acad Dermatol* 2014; 71(6): 1144-1150.
6. Schuch A, Fischer T, Boehner A, Biedermann T, Volz T. Successful treatment of severe recalcitrant hidradenitis suppurativa with interleukin-17A antibody secukinumab. *Acta Derm Venereol* 2018;98:151-152.
7. Marques dos Santos CH, Netto PO, Kawaguchi KY, Alves JPA, Souza VPA, Reverdito S. Association and management of Crohn's disease plus hidradenitis suppurativa. *Inflam Bowel Dis* 2012;18(4):E801-E802.
8. Péčová Kjr., Adamík M. Liečba hidradenitis suppurativa/acne inversa vzhľadom na závažnosť ochorenia, naše skúsenosti. *LDVO* 2017; 5(1): 3-10.
9. Péčová K jr., Adamicová K. Disekujúca celulitída kapilícia a hidradenitis suppurativa, kazuistika a prehľad problematiky. *LDVO* 2015; 3(3): 17-21.

Liečba psoriázy IL12/23 v detskej populácii - naše prvé skúsenosti

Treatment of Psoriasis with anti – IL12/23 Molecule in Children Population – our First Experiences

Martinásková, K.¹, Vorčáková, K.²

¹Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou A. Reimana, Prešov

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

korešpondencia: martinaskova@fnspresov.sk • karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Psoriáza je v súčasnosti chápaná ako systémový zápal, imunologicky mediované ochorenie kože na základe genetickej predispozície, ktoré v 1/3 prípadov začína v detskom veku. Aj keď v zásade subtypy psoriázy u detí sú obdobné ako u dospelých, detská psoriáza sa odlišuje distribúciou, morfológiou, klinickou symptomatológiou od psoriázy dospelých. Biologická liečba u detí sa obohatila o ďalšie prípravky v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy. Autori poukazujú na prvé skúsenosti s biologickou liečbou interleukín 12/23 u 13-ročného adolescenta s chronickou ložiskovou psoriázou aj psoriatickou artritídou. Diskutujú o možnostiach biologickej liečby v detskom veku. Interdisciplinárna spolupráca s pediatrickými špecialistami je nevyhnutná pre úspešnú liečbu.

Kľúčové slová: psoriáza, deti, adolescenti, systémová liečba, biologická liečba, etanercept, adalimumab, ustekinumab

Abstract

Psoriasis is currently seen as systemic inflammation, immunologically mediated skin disease based on genetic predisposition, which in 1/3 cases begins in child age. Although in principle the subtypes of psoriasis in children are similar to those in adults, childhood psoriasis is distinguished by distribution, morphology, clinical symptomatology from adult psoriasis. Biological treatment in children is enlarged for other preparations in the treatment of chronic plaque psoriasis. The authors present the first experience with the biological treatment with interleukin 12/23 in 13 years of adolescent with chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis. They discuss options for biological treatment in the child's age. Interdisciplinary cooperation with paediatric specialists is essential for successful treatment.

Key words: psoriasis, children, adolescents, systemic therapy, biologic therapy, etanercept, adalimumab, ustekinumab

Úvod

Psoriáza je zápalové ochorenie kože imunologicky sprostredkované s akútne exantematickým alebo chronicko-stacionárnym priebehom, vzniknuté na základe zdedenej dispozície, kde dôležitú úlohu zohrávajú takzvané rizikové psoriázu spúšťajúce faktory.

Psoriáza postihuje 2 až 5 % populácie. V detskom veku tvorí 4 % všetkých chorých s dermatózami u detí do 16 rokov veku. Tollefson [1] uvádza incidenciu psoriázy u detí 40,8/100 000 s prevalenciou, ktorá stúpa s vekom [2]. Asi jedna tretina dospelých postihnutých psoriázou udáva začiatok ochorenia v detskom veku [3].

V priebehu etiopatogenézy psoriázy vzniká veľké množstvo prozápalových cytokínov (TNF-alfa, IL6, IL17, IL20, IL23), ktoré následne ovplyvňujú ostatné orgány a vedú k chronickému systémovému zápalu. Množstvo protizápalových cytokínov závisí od závažnosti ochorenia [4].

Psoriáza u detí sa svojim klinickým obrazom aj priebehom líši od psoriázy dospelých. Má svoje vývojové štádiá, ktoré si vyžadujú podľa typu psoriázy cieľnú liečbu. Nie je možné

aplikovať u detí postihnutých psoriázou všetky skúsenosti s liečbou dospelých [5]. Každý typ psoriázy v detskom veku vyžaduje cieľnú liečbu. Liečba psoriázy v detskom veku je preto problematická. Väčšina postihnutých detí so psoriázou je liečená lokálnymi prípravkami. Preto výber externa a aj jeho lieková forma (masti, krémy, roztoky) sa zvolí po zvážení veku dieťaťa, type výsevu, rozsahu postihnutia aj jeho lokalizácie. Steroidné externá, zvyčajne nefluorované, sú indikované na zvládnutie akútnej fázy ochorenia a sú určené len na krátkodobé použitie. Aj napriek množstvu topických prípravkov, ktoré nám farmaceutický priemysel ponúka, je dôležité, že topická liečba je vhodná len na menej závažné formy ochorenia. Stredne ťažká a ťažká forma psoriázy aj u detí si vyžaduje iné postupy v liečbe.

Systémová liečba v detskom veku je indikovaná u závažných foriem psoriázy. Asi 20 % detí so psoriázou užíva systémovú liečbu [6]. Na prvom mieste sú to antibiotiká, ktoré slúžia na potlačenie akútneho alebo chronického zápalu ako spúšťača psoriázy. Rovnako cieľná defokalizácia je súčasťou liečby. Retinoidy zasahujú do procesu proliferácie a keratinizácie a sú určené na závažné

pustulózne a erythrodermické formy psoriázy [7, 8]. Ďalšími alternatívami liečby je cyklosporín a metotrexát. Systémová imunosupresívna aj liečba retinoidmi v detskom veku je liečbou voľby skúseným špecialistom po dôkladnom zvážení prínosov a rizika a aj dôkladnom monitorovaní príslušných laboratórnych parametrov a tolerancii pacienta [9].

Biologická liečba je systémovou liečbou, ktorá pôsobí na molekulovej úrovni a zasahuje do patomechanizmov imunologických pochodov zodpovedných za vznik psoriázy. Výroba biologík je nákladná a liečba finančne náročná. V pediatrickej praxi v gastroenterológii aj v reumatológii sa biologiká podávajú viac ako 10 rokov pri Crohrovej chorobe aj závažných artritídach, vrátane psoriatickej [10].

V Slovenskej republike od 1.7.2009 je možné u detí

so psoriázou podávať biologickú liečbu anti-TNF-alfa (etanercept) v injekčnej forme. Jednalo sa o prvé biologikum pre indikáciu v detskej dermatológii, anti-TNF-alfa solubilný a plne humánný receptor, ktorý sa podáva vo forme injekčného roztoku pri subkutánnom podaní. Etanercept je indikovaný k liečbe ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich od 8 rokov, neskôr od 6 rokov života pri postihnutí viac ako 10 % povrchu tela a PASI nad 12, ak ochorenie trvá viac ako 6 mesiacov a pri zlyhaní inej systémovej liečby aj fototerapie za posledných 6 týždňov [11].

Od r. 2015 sa rozšírila paleta biologík pre liečbu chronickej ložiskovej psoriázy o ďalšie preparáty (Tabuľka č. 1). Systémová liečba - biologická v detskom veku [12,13].

Tabuľka č. 1 • Systémová terapia: biologická liečba upravená podľa Fotiadou a kol. a Luu a kol.

Účinná látka	Mechanizmus účinku	Status schválenia pre liečbu psoriázy u detí
Etanercept	TNF- α inhibítor, fúzny receptorový proteín	Schválený EMA v roku 2009 k liečbe detí \geq 6 rokov so závažnou chronickou ložiskovou psoriázou po neadekvátnej odpovedi na systémovú liečbu alebo fototerapiu ^{1,2}
Adalimumab	TNF- α inhibítor, MAb	Schválený v r. 2015 ako prvolíniová liečba ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí od 4 rokov a u dospievajúcich, u ktorých reakcia na lokálnu terapiu a fototerapiu nebola dostatočná alebo nie sú pre túto liečbu vhodnými kandidátmi
Infliximab	TNF- α inhibítor, MAb	Neschválený Použitie u pediatrických pacientov iba na základe publikovaných kazuistík alebo neoficiálnych dát ^{1,2}
Ustekinumab	IL-12/IL-23 inhibítor, MAb	Schválený Prebehla klinická štúdia fázy III CADMUS u adolescentov \geq 10 rokov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou ^{1,2}

¹ Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Management of psoriasis in adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 2014;5:25–34.

² Luu M, Cordoro KM. The evolving role of biologics in the treatment of pediatric psoriasis. *Skin Ther Lett.* 2013;18:1–4.

Adalimumab – plne humánná monoklonálna protilátka je indikovaná na liečbu závažnej chronickej formy aj dospievajúcich vo veku od 4 rokov života psoriázy u detí, ktoré majú nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu, ale/alebo sú nevhodnými kandidátmi na túto liečbu. Podáva sa vo forme injekcií alebo pera podkožne v dvojtýždňových intervaloch [12].

Prípravok **ustekinumab** – humánná monoklonálna – anti interleukín 12/23 je indikovaná k liečbe ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich od 12 rokov života aj starších so stredne závažnou a závažnou ložiskovou formou psoriázy, ak nie sú schopní znášať fototerapiu alebo iné systémové postupy v liečbe. Podáva sa formou podkožnej injekcie alebo pera subkutánne každých 12 týždňov po úvodnej dávke po 4 týždňoch. Okrem kože pôsobí špecificky aj na psoriatickú artritídu, autoinflatórne ochorenie čreva (Crohnovu chorobu) [14].

Bezpečnosť a účinnosť biologickej liečby v detskom veku je podporená klinickými štúdiami, ktoré majú však limitované počty pacientov oproti dospelým [12].

Ustekinumab je plne humánná monoklonálna protilátka cieleňajúca proti substancii p40 podjednotke. Je považovaná za bezpečnú a efektívnu, u dospelých s výrazným zlepšením psoriázy, čo potvrdila štúdia PHOENIX u dospelých [15, 16].

Nedávno bola ukončená štúdia CADMUS randomizovaná, dvojito zaslepená a placebom kontrolovaná s cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť liečby prípravkom ustekinumab u detí a adolescentov vo veku nad 12 a do 17 rokov života. Pri 2 dávkovaniach v štandardnom 0,750 mg/kg hmotnosti aj v polovičnom dávkovaní 0, 375 mg/kg hmotnosti zaznamenali už v 12. týždni výrazné zlepšenie, PASI 75 a celkovo PASI 90, ktoré pretrvávalo po dobu 52 týždňov. Signifikantne lepšie výsledky sa ukázali pri štandardnom než pri polovičnom dávkovaní ustekinumabu a výrazné oproti placebo. V oboch sledovaných ramenách neboli u pacientov zaznamenané závažnejšie vedľajšie účinky počas sledovania do 60 týždňov [17].

Kazuistika

13-ročný pacient s chronickou ložiskovou psoriázou so začiatkom ochorenia v 6. roku života. Prvé prejavy psoriázy boli v oblasti kapilícia, neskôr chronické ložiskové prejavy na trupe, horných aj dolných končatinách, gluteách, s postihnutím nechtov. V 7. roku života bola vykonaná tonzilektómia. Následne podstúpil fototerapiu, ktorá nemala dostatočný terapeutický efekt. V novembri 2012 bola zahájená liečba cyklosporínom po dobu 3 mesiacov. Pre neefektívnosť liečby bola v januári 2013 zahájená liečba metotrexátom, ktorá rovnako nevedla k výraznému zlepšeniu kožného nálezu. Klinický obraz ochorenia zodpovedal PASI 12,5. Pacient bol odoslaný na Detskú kožnú ambulanciu FNŠP Prešov, kde bola indikovaná liečba anti-TNF-alfa receptorom vo veku 10 rokov života. Pacient bol súčasne sledovaný reumatológom pre polyartralgie, udával bolesti malých kĺbov. Pri prvej návšteve reumatológa bola zistená sinovitída 3. prsta pravej ruky pri HLA B27 pozitívne a Cw6 pozitívne. Nasledujúce 2 roky bola zahájená biologická liečba etanerceptom s dobrým efektom, ktorá však musela byť prerušená pre nežiaducu udalosť – výskyt urtikariálnych prejavov s opuchom až bolestivosťou rúk, urtikariálny výsev aj po tele a tlakové urtiky v axilách, v inguinách (Obr.1). Pozitívny bol tlakový test, reumatológom bola vylúčená reumatologická príčina opuchov rúk. Liečba etanerceptom bola z týchto dôvodov ukončená. Po vynechaní liečby a užívaní antihistaminík sa výsevy v ďalšom neobjavovali. V roku 2016 bola zmenená biologická liečba za adalimumab, ktorý užíval od 01/2016-01/2017. V marci 2017 došlo

k zhoršeniu kožného nálezu na tele v kapilícii a najvýraznejšie na nechtoch rúk. Reumatologický nález supponuje psoriatickú artritídu pri HLA B 27 pozitívne, HLA Cw6 pozitívne a prítomnosťou 2 z malých kritérií - nechťová psoriáza a chronická ložisková psoriáza s PASI 15, čo koreluje s výraznejším zhoršením nechťovej psoriázy. V marci 2017 došlo k zhoršeniu nechťovej psoriázy, aktivácii výsevu na koži a k výraznej aktivácii bolestí kĺbov rúk aj dolnej chrbtice (Obr. 2). Z uvedených dôvodov bol konzultovaný detský reumatológ za účelom prehodnotenia liečby ochorenia, pridania metotrexátu alebo zmeny biologika. Z pohľadu reumatológa bola potvrdená sakroileitída MR vyšetrením, u pacienta bol potvrdený nález psoriatickej artritídy. Z pohľadu detského reumatológa aj dermatológa bola navrhnutá zmena biologickej liečby na ustekinumab. Do prijatia nového schválenia liečby bol pacient dočasne liečený metotrexátom v dávke 15 mg 1-krát v týždni. Od mája 2017 až doteraz je pacient liečený ustekinumabom v dávke 45 mg s.c. 1-krát za 12 týždňov. Kožný nález je s veľmi dobrým terapeutickým efektom, zlepšenie nechťovej psoriázy koreluje so zlepšením kĺbových ťažkostí malých kĺbov rúk (Obr. 3). Rovnako aj reumatologický nález má dobrú odpoveď na liečbu. Pacient počas letných mesiacov sa objavil výsev *pityriasis versicolor* s vymiznutím prejavov po lokálnej liečbe, pacient mal počas liečby ustekinumabom 1-krát infekciu horných dýchacích ciest. V sledovaní 1-krát polročne sú aj dysplastické névy kože pri biologickej aj supresívnej liečbe. Súčasťou liečby je aj udržiavanie zdravého životného štýlu, s redukciou hmotnosti s poklesom BMI z 26,6 na 22,5.



Obr. 1 • Komplikácia biologickej liečby etanerceptom



Obr. 2 • Aktivácia psoriázy pred biologickou liečbou ustekinumabom



Obr. 3 • Zlepšenie nálezu na nechtoch a na koži pri liečbe ustekinumabom - 10/2018

Diskusia

Systémová liečba závažnej formy psoriázy v detskom veku je problematická. Opiera sa o jednotlivé kazuistické referencie a skúseného špecialistu, je liečbou voľby a liečbou „off label“ v detskom veku. Biologická systémová liečba je v súčasnosti obohatená okrem etanerceptu o ďalšie molekuly plne humánne - adalimumab a ustekinumab [10].

Bezpečnosť a účinnosť biologickej liečby u detí je rovnako ako u dospelých podporená klinickými štúdiami. AS Paller v r. 2008 [18] uvádza, že 53 % zo 106 pacientov vo veku od 4 do 7 rokov života, ktorí dostávali etanercept dávke 0,8 mg/kg hmotnosti 1-krát týždenne, dosiahli PGA 0/1

(*Physician's Global Assessment* 0 – čistú kožu alebo 1 – len minimálne prejavy). 57 % dosiahlo PASI 75 (*Psoriasis Area and Severity Index*) 27 % PASI 90 v 12. týždni liečby. Uvedené výsledky korešponujú so štúdiou CADMUS [17], v ktorej bolo zahrnutých 110 pacientov vo veku od 12 do 17 rokov života (priemerný vek 15,2 rokov). Títo boli liečení štandardným (SD) a polovičným (HSD) dávkovaním ustekinumabu v s.c. podaní v intervaloch každých 12 týždňov. Signifikantné zlepšenie PGA 0/1 v oboch ramenách SD (69,4 %) a HSD (67,6 %) oproti placebo (5,4 %) zaznamenali v 12. týždni liečby. Rovnako signifikantné oproti placebo boli aj hodnoty PASI 75 pri SD

(80,6 %), HSD (78,4 %) oproti placebo (10,8 %) a PASI 90 pri SD (61,1 %), HSD (54,1 %) oproti placebo (5,4 %). Pri štandardnom dávkovaní ustekinumabu boli výsledky štúdie porovnateľné so štúdiou PHOENIX [15, 16]. V uvedenej štúdii je rovnako dôležitým faktorom okrem účinnosti aj bezpečnosť liečby, čo bolo rovnako porovnateľné v ďalších štúdiách (PSOLAR) [19]. Počas 60-tich týždňov monitorovania pacientov len v 2 prípadoch zaznamenali závažnejšiu obličkovú infekciu a vzdušnú nákazu. Z ostatných v rámci monitorovania vedľajších účinkov z 508 injekčných podaní len u jedného pacienta zaznamenali reakciu v mieste vpichu (pri SD dávkovaní ustekinumabu). U nášho pacienta sme sa rozhodli pre biologickú liečbu v prvej línii pre etanercept plne humánnu anti TNF-alfa-receptor. V tomto období mal pacient polyartralgie malých kĺbov, ale aj bolesti v dolnej chrbtici. Postihnutie nechtov naznačovalo súvislosť s kĺbovými ťažkosťami pri genetickej predispozícii. HLA (pozit. a CW pozit.). Nakoľko sa v priebehu posledných podaní etanerceptu objavovali urtikariálne výsevy aj opuchy rúk, museli sme túto liečbu v ďalšom vynechať. Reakcie v mieste podania biologika sú nám z praxe známe a nevyžadujú zmenu liečby. Opakované a generalizované prejavy urtikariálne sú dôvodom k prerušeniu liečby a patria k závažnejším vedľajším účinkom (lit. adverse events). Ďalšia liečba anti-TNF-alfa plne humánnou monoklonálnou protilátkou mala spočiatku dobrý liečebný efekt, s ústupom prejavov na koži aj nechtovej psoriázy. Po 15-tich mesiacoch liečby pacient prestal byť responderom, došlo k aktivácii psoriázy, zväzňovali sa bolesti chrbtice. Reumatologickým kompletným vyšetrením bola potvrdená psoriatická artritída. V tomto období bola dôležitá spolupráca s reumatológom ohľadom ďalšieho liečebného postupu. Alternatívou v liečbe bolo pridať k doterajšej liečbe metotrexát, alebo zmena na ďalšiu cieleňú molekulu biologika. Po spoločných úvahách s detským reumatológom sme sa rozhodli pre liečbu ustekinumabom, v ktorej pacient pokračuje. Po 4 podaniach ustekinumabu je kožný nález stabilizovaný s čistou kožou. Za podstatné považujeme výrazné zlepšenie nechtovej psoriázy. Psoriáza nechtov bola prvým príznakom, predchádzala kompletnej diagnostike psoriatickej artritídy. Problémom v liečbe bolo prerušenie biologickej liečby, kedy sa aktivovali bolesti kĺbov a v tomto období pacient musel dostávať metotrexát. Za veľmi dôležité považujeme celkové zlepšenie nielen kožného a reumatologického nálezu, ale aj psychického stavu pacienta

v adolescentnom veku a rovnako možnosť zapojenia sa do bežných spoločenských aktivít. Pacient počas celého obdobia, okrem urtikariálneho výsevu, nemal výraznejšie odchýlky v laboratórnych parametroch. Okrem povrchovej mykózy (pityriasis versicolor), ktorá ustúpila po topickej liečbe, prekonal len bežné respiračné infekcie. Dôležitou súčasťou liečby boli aj režimové opatrenia v životospráve pacienta, udržiavanie telesnej hmotnosti pri zdravom štýle života.

Záver

Psoriáza u detí je ochorením, ktoré je náročné na liečbu pre uvedené špecifiká detského veku. Ochorenie významne pôsobí na psychický vývoj dieťaťa, často je považované za infekciu, obmedzuje pacienta svojimi prejavmi v spoločenských a kolektívnych aktivitách a je trvalým zdrojom psychickej záťaže. Optimálny výber liečby závisí na dôkladnom poznaní ochorenia a jeho zvláštností pre jednotlivé vekové obdobia. Dôkladné spoznanie ochorenia, včasná diagnóza a individuálny prístup sú základom manažmentu liečby.

Biologická liečba ustekinumabom v detskom veku poukazuje na ďalšie možnosti liečby psoriázy ako systémového zápalu.

Záver pre prax

- Systémová liečba psoriázy v detskom veku u závažných foriem má svoje špecifiká a vyžaduje skúseného odborníka;
- biologická liečba prináša nové liečebné postupy aj u detí a adolescentov od 4 do 18 rokov veku (etanercept, adalimumab, ustekinumab);
- účinnosť a bezpečnosť liečby biologikami je podporená klinickými štúdiami, ktoré prinášajú obdobné výsledky ako u dospelých;
- optimálny výber liečby je potrebné zvážiť podľa veku dieťaťa, rozsahu a typu psoriázy, aj genetickej predispozície ku komorbiditám;
- úspešný manažment liečby psoriázy detského veku závisí od včasnej diagnostiky a aj od interdisciplinárnej spolupráce pri liečbe psoriázy ako systémového ochorenia a jeho komplikácií.

Literatúra

1. Tollefson M, Crowson C, McEvoy M et al. Incidence of psoriasis in children: a population based study. *J Am Acad Dermatol* 2010;62: 979-987.
2. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric on set psoriasis with adult on set psoriasis. *Pediatric Dermatol* 2000;17: 174-178.
3. DeWaard – Van der Spek FB, Oranje A. Psoriasis in: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Blackwell Science, 2000, Vol. I., 951s, 11.1, 638.
4. Vorčáková K. Diferenciálna diagnostika nežiaducich účinkov liečby adalimumabom, etanerceptom a infliximabom. *Liečba dermatovenerologických ochorení* 2014; 2(2): 8-16.

5. De MollElla, Chang MW, Strober B. Psoriasis in adults and children: Kids are not little people. Clinics Dermatol 2016, DOI:10.1016/j.clindermatol.2016.07.006
6. Kwon H, NaS JoS, et al. Epidemiology and clinical features of pediatric psoriasis in tertiary referral psoriasis. J Dermatol 2012;39: 260-264.
7. Mazzantenta C, et al. Diffuse sterile pustular eruption with changing clinical features in a 2 year old. Pediat Dermatol 2005; 22: 250-253.
8. Pereira T, Veirera, P A, Fernades CJ. Treatment of pustular psoriasis with infliximab in a 3 year old child. Europ J Pediat Dermatol ISSN 1122-7672, 2005, 14s
9. Stahle M, Lysell M. Practical approach to treating children with psoriasis. European Paediatrics 2008; 2(2): 7-10.
10. Schmidt BF, Shah. Biologic response modifiers and pediatric psoriasis. Dermatol 2015; 1-18
11. FDA Center for Drug and Research, Summary Minutes of the Dermatology and Ophthalmology Drug Advisory Committee meeting, June 18,2008. Accessed from <https://www.pharmpendium.com>
12. Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Management of psoriasis in adolescence. Adolesc Health Med Ther 2014; 5: 25-34.
13. Luu M, Cordoro KM. Evolving role of biologics in the treatment of pediatric psoriasis. Skin Ther Lett. 2013;18: 1-4.
14. Kimbal AB, Gordon KB, Langley RG, et al. Safety and efficacy of ABT-874,a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Arch Dermatol 2008;144(2):200-207.
15. Leonardi CL, Kimbal AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patient with psoriasis: 76 week results from a randomised, double-blind, placebo controlled trial/ PHOENIX 1). Lancet 2008;371: 1675-1674.
16. Papp KA, Langley RG, Lebowhl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008 May 17;371(9625):1675-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6
17. Landells I, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate plaque psoriasis: Results of the randomized phase 3 CADMUS study. J Am Acad Dermatol 2015
18. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, et al. Etanercept treatment for children and adolescent with plaque psoriasis. Engl J Med 2008;358: 241-251.
19. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatment from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) Drugs Dermatol 2015;14:706-714.

*Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Johnson & Johnson, s.r.o.
PHSK/STE/1118/0002*

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 čísľujte 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, čísľujte 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“, čísľujte 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, Závery. Pod súhrnom autor uvedie 3 – 10 kľúčových slov alebo krátkych slovných spojení. Redakcia uvíta, ak autori poskytnú i kvalitnú anglickú verziu súhrnu. Pokiaľ sa v abstrakte vyskytujú špecializované a neobvyklé výrazy, je vhodné uviesť v slovenskej verzii abstraktu, v zátvorke anglický termín (pokiaľ je autorovi známy). V súhrne ani v kľúčových slovách nepoužívajte skratky.

Text článku

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

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

Literatúra

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

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

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

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

Poznámky

Na liečbu stredne závažnej až závažnej
ložiskovej psoriázy u dospelých,
ktorí sú kandidátmi na
systémovú liečbu¹

 Tremfya™
(guselkumab)

ČISTÁ KOŽA A DLHODOBÝ THERAPEUTICKÝ EFEKT^{2,3}

Nový mechanizmus
účinku^{2,3}

PRVÝ SELEKTÍVNY
IL-23 INHIBÍTOR

Vyššia účinnosť

v porovnaní
s adalimumabom^{2,3}



Preukázaný dlhodobý
terapeutický efekt⁴



Pohodlný
dávkovací režim¹
(7 injekcií počas prvých
52 týždňov)



Skrátená informácia o lieku TREMFYA:

Názov lieku a lieková forma: Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke resp. v naplnenom injekčnom pere. **Účinná látka:** Každá naplnená injekčná striekačka resp. každé naplnené injekčné pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku. **Indikácie:** Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky závažná aktívna infekcia. **Zvláštne upozornenie:** Tremfya môže zvýšiť riziko infekcie. Pred začatím liečby Tremfyou sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulóza liečba sa má zväziť pred začatím liečby Tremfyou u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivosti, podávanie Tremfye sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby Tremfyou sa má zväziť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným Tremfyou sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba Tremfyou prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Podrobné informácie nájdete v SPC. **Nežiaduce reakcie a predávkovanie:** Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek bola infekcia horných dýchacích ciest. V klinických štúdiách sa podávali jednorazové intravenózne dávky guselkumabu až do 987 mg (10 mg/kg) zdravým dobrovoľníkom a jednorazové subkutánne dávky guselkumabu až do 300 mg pacientom s ložiskovou psoriázou bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. Ďalšie info v SmPC. **Interakcie:** Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450. Bezpečnosť a účinnosť Tremfye v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa nehodnotili. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka Tremfye je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. Ukončenie liečby sa má zväziť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby. Podrobné info v SmPC. **Ťarchovosť a dojčenie:** Ženy vo fertílno-m veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Tremfye počas gravidity. Vzhľadom na to, že sa imunoglobulíny vylučujú do ľudského mlieka, nemožno vylúčiť riziko pre dojené dieťa. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie počas liečby a až do 12 týždňov po poslednej dávke, alebo či prerušiť liečbu Tremfyou so zretelom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Tremfyou pre ženu. **Možná lieková závislosť:** Nevooláva závislosť. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke, chrániť pred mrazom a svetlom. **Dátum poslednej revízie textu:** 10/2018. **Spôsob výdaja lieku:** Liek je viazaný na lekársky predpis. Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa s úplnou informáciou o lieku (SmPC), ktorú je možné stiahnuť na stránkach Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) alebo na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, spol. s r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/3240 8400, fax: +421 (0)2/3240 8490, www.janssen.sk

*aktuálne zmeny v SmPC

Referencie: 1. Súhrn charakteristických informácií o lieku Tremfya 100 mg injekčný roztok, dátum revízie textu: 11/2017. 2. Blauvelt A, Papp K, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-IL-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of moderate- to -severe psoriasis: results from the phase III VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76:405-417. 3. Reich K, Armstrong AW, Foley P. Efficacy and safety of guselkumab, an anti -interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment : Results from the phase III, double -blind, placebo- and active comparator e controlled VOYAGE 2 trial. J Am Dermatology. 2017;76(3):418-431. doi:10.1016/j.jaad.2016. 11. 042. 4. Griffiths CEM, Papp K, Kimball AB, et al. Two -year efficacy and safety of guselkumab for treatment of moderate to severe psoriasis: phase 3 VOYAGE 1 trial. Oral presentation presented at: 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology, September 13-17, 2017; Geneva, Switzerland.

 janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF  Johnson & Johnson

PHSK/GUS/0518/0001(2)



PACIENTI SI ZASLÚŽIA 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 dospelým, dospelajúcim a deťom (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospelajúci (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 dospelajúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1 antihistaminikami. **Dávkovanie: Alergická astma:** 75 - 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a východiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** 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 v anamnéze nesúvisiaca s omalizumabom môže byť rizikovým faktorom pre anafylaxiu po podaní Xolairu. U malého počtu pacientov v klinických skúšaní boli zistené protilátky proti omalizumabu. Klinická významnosť protilátok proti Xolairu nie je celkom objasnená. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytovať systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatóza vaskulitída (Churgov-Straussovej syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antistmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytovať alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatrnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivenosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivenosti. Xolair sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Omalizumab sa nemá podávať v období dojčenia. Nie sú žiadne údaje o omalizumabe v súvislosti s fertilitou ľudí. **Interakcie:** Nezistili sa interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými 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 dospelajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli bolesť hlavy a reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia. V klinických skúšaní u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásené 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 skúšaní. Na základe odhadovanej expozície lieku po jeho uvedení na trh je frekvencia hlásení približne 0,20 %. **Arteriálne tromboembolicke príhody (ATE):** V kontrolovaných klinických skúšaní a v pokračujúcej observačnej štúdií sa pozorovala nerovnováha v počtoch ATE, ktoré zahŕňali cievnú mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (pomer výskytu ATE oproti placebo 1,13). **Infekcie parazitmi:** U pacientov s chronicky vysokým rizikom infekcie červami ukázalo klinické skúšanie kontrolované placebo mierne numerické zvýšenie podielu infekcií pri omalizumabe. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Veľkosť balenia: Xolair 75 mg: 1x75 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1x150 mg/1 ml

Registračné čísla: EU/1/05/319/005-010

Dátum revízie informácie: Máj 2018

Poznámka: Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese:

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.,
Žižkova 22B, 811 02 Bratislava,
tel.: +421 2 5070 6111
www.novartis.sk


Xolair
omalizumab