

2/2019

Ročník 7

ISSN 1339-5297

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

# LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory  
a Univerzitnej nemocnice v Martine

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

## Vedúci redaktor

Prof. MUDr. Juraj Pěč, CSc., [jpec@jfmed.uniba.sk](mailto:jpec@jfmed.uniba.sk)

## Zástupca vedúceho redaktora

MUDr. Klára Martinásková, PhD., [kaja.martin@post.sk](mailto: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](mailto:ldvo@bemer.sk)

## Návrh obálky, grafická úprava:

Mgr. Art. Eva Brezinová, ARTD; BERISS

## Sadzba a tlač:

BERISS, e-mail: [beriss@beriss.sk](mailto: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: 2. štvrtrok 2019

©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,

veľa z nás čakalo na letné mesiace, aby sme si čo najlepšie a čo najviac užili zaslúženú dovolenku. S letnými horúčavami a vrtochmi počasia však prichádzajú rôzne ochorenia a zdravotné problémy, ktoré počas roka nie sú tak časté. Napríklad stúpajú počty poštípání bodavým hmyzom s množstvom komplikácií, z ktorých viaceré musia byť zvládnuté v ústavnej liečbe. Okrem toho, z dôvodu klimatických zmien sa stále posúva výskyt kliešťov do oblastí, kde sme ich zaznamenávali raritne a z toho vyplýva aj každoročný nárast infekcií, ktoré tento vektor prenáša. Taktiež stúpa počet alimentárnych ochorení. Z pohľadu dermatológa ide o akútne urtiky a quinkeho edém. Nutná je tiež ochrana pred slnkom

pre výrazný nárast prekanceróz a kožných nádorových ochorení. Slnko však má aj blahodárny účinok napríklad u pacientov so psoriázou, kde v mnohých prípadoch výrazným spôsobom lieči psoriatické lézie kože.

V týchto dňoch sme pre našich čitateľov pripravili ďalšie číslo nášho časopisu, ktoré je trochu tenšie ako zvyčajne, nakoľko viac článkov sa nám aj pre už spomenuté dovolenkové obdobie nepodarilo zabezpečiť. Napriek tomu veríme, že články sú zaujímavé a naši čitatelia si ich radi prečítajú.

Všetkým čitateľom prajeme pekné prežitie dovoleniek bez akýchkoľvek zdravotných a iných komplikácií a načerpanie čerstvých síl, ktoré budú vo svojej práci potrebovať.


*za redakčnú radu  
Juraj Pěč, šéfredaktor*

## OBSAH

<b>3</b>	<p><b>Účinnosť sekukinumabu v palmoplantárnej lokalizácii chronickej ložiskovej psoriázy</b>  <b>Efficacy of Secukinumab in the Palmoplantar Location of Chronic Plaque Psoriasis</b>            Vorčáková, K., Pěčová, K., jr., Pěč, J.</p>
<b>9</b>	<p><b>Liečba psoriázy v dospelosti originálnymi molekulami biológ v podmienkach Slovenska</b>  <b>Treatment of Psoriasis in the Adult Age by the Original Molecules of Biologics in the Conditions of Slovakia</b>            Pěč, J.</p>
<b>14</b>	<p><b>Skleromyxedém asociovaný s MGUS s podozrením progresie do mnohopočetného myelómu</b>  <b>Scleromyxedema Associated with MGUS with the Suspicion of Progression into Multiple Myeloma</b>            Rajcigelová, T., Pěč, J., Adamicová, K.</p>
<b>21</b>	<p><b>Mastocytosis - „off label“ liečba omalizumabom</b>  <b>Mastocytosis – „Off Label“ Treatment by Omalizumab</b>            Bukovinská, Z., Nemilová, Š.</p>

# LIEČBA PSORIÁZY — bez — ČAKANIA...<sup>1,2)</sup>

 Perorálne použitie

 Bez potreby screeningu  
a laboratórneho  
monitoringu<sup>1,2</sup>



...a žiť opäť naplno<sup>3)</sup>

  
**Otezla**<sup>®</sup>  
(apremilast) 30mg  
tablety

**Literatúra:** 1. SPC Otezla [online] ŠÚKL [cit.19-2-2019] Dostupné z: www.sukl.sk, 2. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Am J Clin Dermatol. 2018;19(1):23-32, 3. Thaçi D et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the treatment of moderate to severe psoriasis: results of two phase III randomized, controlled trials. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31(3):498-506

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

**Názov lieku:** Otezla 10 mg, 20 mg a 30 mg filmom obalené tablety. **Zloženie lieku:** Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg, 20 mg a 30 mg apremilastu. **Lieková forma:** Filmom obalené tablety. **Indikácie:** Otezla, samostatne alebo v kombinácii s antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) u dospelých pacientov, ktorí mali neadekvátnu odpoveď alebo boli intolerantní na predchádzajúcu liečbu DMARD. Otezla je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí nereagovali alebo majú kontraindikáciu, alebo sú intolerantní na inú systémovú terapiu vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralenu a ultrafialového-A žiarenia.

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

1. Deň		2. Deň		3. Deň		4. Deň		5. Deň		6. Deň & ďalšie dni	
ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer
10 mg		10 mg		10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Počas kľúčových štúdií bolo pozorované najväčšie zlepšenie v priebehu prvých 24 týždňov liečby. Ak pacient nevykazuje žiadne známky liečebného prínosu po 24 týždňoch, liečba sa má prehodnotiť. Reakcia pacienta na liečbu sa má hodnotiť v pravidelných intervaloch. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Osobitné skupiny pacientov:** *Pediatrická populácia:* Bezpečnosť a účinnosť apremilastu u detí vo veku od 0-17 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. *Starší pacienti:* U týchto pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. *Pacienti s poruchou funkcie obličiek:* Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Pre začiatkovú titráciu dávky v tejto skupine sa odporúča, aby bola Otezla titrovaná iba podľa ranného plánu uvedeného v Tabuľke 1 a aby boli večerné dávky vynechané. *Pacienti s poruchou funkcie pečene:* Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. V súvislosti s používaním Otezly boli po uvedení na trh hlásené prípady silnej hnačky, nevoľnosti a vracania. Pacienti boli v niektorých prípadoch hospitalizovaní. Pacienti nad 65 rokov môžu mať zvýšené riziko komplikácií. Ak sa u pacientov prejaví závažná hnačka, nevoľnosť alebo vracanie, možno bude potrebné ukončiť liečbu apremilastom. U pacientov, ktorí majú na začiatku liečby podváhu, sa má pravidelne monitorovať ich telesná hmotnosť. V prípade nevysvetliteľných a klinicky významných úbytkov hmotnosti majú byť títo pacienti vyšetrení praktickým lekárom a má sa zvažiť ukončenie liečby. Bolo pozorované zvýšené riziko výskytu psychických porúch, ako je nespavosť a depresia. Výskyt samovražedných myšlienok a správania, vrátane samovraždy, bol po uvedení lieku na trh pozorovaný u pacientov s predchádzajúcim výskytom depresie, aj bez neho. Ak pacient zaznamená výskyt nových psychických príznakov, zhoršenie starých príznakov, ak dôjde k výskytu samovražedných myšlienok či pokusu o samovraždu, odporúča sa prerušiť liečbu apremilastom. **Liekové a iné interakcie:** Súbežné podávanie silného enzýmového induktoru cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), rifampicínu, viedlo k zníženiu systémovej expozície apremilastu, čo môže mať za následok stratu účinnosti apremilastu. Preto sa používanie silných enzýmových induktorov CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a lubovník bodkovaný) s apremilastom neodporúča. V klinických štúdiách bol apremilast súbežne podávaný s lokálnou liečbou (vrátane kortikosteroidov, dechtového šampónu a vlasových prípravkov s obsahom kyseliny salicylovej) a UVB fototerapiou. Apremilast môže byť súbežne podávaný so silným CYP3A4 inhibítorom ako je ketokonazol. Apremilast môže byť súbežne podávaný s metotrexátom. Apremilast môže byť súbežne podávaný s perorálnou antikoncepciou obsahujúcou etinylestradiol a norgestimát. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vo fáze III klinických štúdií boli gastrointestinálne poruchy vrátane hnačky a nauzey Tieto nežiaduce reakcie sa väčšinou objavili počas prvých 2 týždňov liečby a zvyčajne ustúpili počas 4 týždňov. Iné najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali infekcie horných dýchacích ciest, bolesť hlavy a tenznú bolesť hlavy. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Celgene Europe BV, Winthontlaan 6 N, 3526KV Utrecht, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/1/14/981/001, EU/1/14/981/002. **Dátum revízie textu:** 10/2018, **Dátum prípravy:** 02/2019. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.**

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



# Účinnosť sekukinumabu v palmoplantárnej lokalizácii chronickej ložiskovej psoriázy

## Efficacy of Secukinumab in the Palmoplantar Location of Chronic Plaque Psoriasis

Vorčáková, K., Péčová, K., jr., Péč, J.

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

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

### Súhrn

Palmoplantárna psoriáza patrí medzi ťažko liečiteľné oblasti chronickej ložiskovej psoriázy a výrazne vplyva na kvalitu života pacienta. V práci prezentujeme prípad 39-ročnej pacientky s chronickou ložiskovou psoriázou s predominciou palmoplantárnych ložísk, ktorá bola indukovaná anti-TNF-alfa liečbou (adalimumabom). Liečba adalimumabom bola zahájená z dôvodu ochorenia na hidradenitis suppurativa. Po 5-tich mesiacoch liečby na dávke 40 mg s.c. á 7 dní sa rozvinula chronická ložisková psoriáza. V uvedenom čase sme prerušili liečbu adalimumabom a zmenili ju na biologickú liečbu sekukinumabom. Liečba dokázala v 16. týždni výrazné zlepšenie kožného nálezu s takmer čistou kožou aj v oblasti dlaní a chodidiel, spolu so zlepšením hidradenitis suppurativa. Sekukinumab reprezentuje novú terapeutickú modalitu v liečbe palmoplantárnej psoriázy.

**Kľúčové slová:** palmoplantárna psoriáza, sekukinumab, hidradenitis suppurativa, IL-17

### Abstract

Palmoplantar psoriasis is difficult to treat and significantly impacts the quality of life. We present a case of a 39-years-old woman with chronic plaque psoriasis predominantly in the palmoplantar location induced by anti-TNF-alfa inhibitor (adalimumab). The adalimumab treatment was started because of hidradenitis suppurativa (HS). After 5 months of the treatment at 40 mg s.c. per week, chronic plaque psoriasis developed. At that time we stopped the adalimumab treatment and switched the treatment to secukinumab. In the 16th week of the secukinumab treatment our patient's palms and soles were clearer, even almost clear and the patient proved significant improvement of hidradenitis suppurativa as well. Secukinumab represents a new therapeutic option for the treatment of palmoplantar psoriasis.

**Key words:** palmoplantar psoriasis, secukinumab, hidradenitis suppurativa, IL-17

### Úvod

Palmoplantárna lokalizácia chronickej ložiskovej psoriázy je prítomná u 40 % pacientov. Patrí k ťažko liečiteľným lokalitám [1]. Palmoplantárna psoriáza výrazne vplyva na kvalitu života pacienta, ovplyvňuje bežné denné aktivity a zabráňuje v pracovnej činnosti. Pri plantárnej lokalizácii je významne obmedzená chôdza pacienta. Ako uvádzajú viaceré práce, rozsah chronickej ložiskovej psoriázy u pacientov s palmoplantárnym postihnutím často nepresahuje BSA (body surface area) 10 % [2]. Na základe jej významného vplyvu na kvalitu života, väčšieho ako pri stredne ťažkej až ťažkej forme chronickej ložiskovej psoriázy (aj pri rozsahu menšom ako 10 % BSA), National Psoriasis Foundation rozhodla, že ochorenie je klasifikované ako ťažká forma psoriázy [3]. Sekukinumab je plne humánna monoklonálna protilátka IgG1 $\kappa$  selektívne sa viažúca a neutralizujúca IL-17A [4, 5]. Na základe štúdie GESTURE sekukinumab dokázal účinnosť liečby aj ťažko liečiteľnej palmoplantárnej lokalizácie chronickej ložiskovej psoriázy [2, 6].

### Kazuistika

Prezentujeme prípad 39-ročnej pacientky, u ktorej sa pri liečbe hidradenitis suppurativa (HS) rozvinula chronická ložisková psoriáza s dominanciou v palmoplantárnej oblasti, s prejavmi v kapilíciu a na lakt'och. S ohľadom na kožný nález, ktorý progredoval na lokálnej liečbe a na možnú etiológiu liekom indukovanej psoriázy, sme anti-TNF-alfa liečbu ukončili. Ide o pacientku s osobnou anamnézou hidradenitis suppurativa, s pozitívnou rodinnou anamnézou na hidradenitídu (sestra) bez prítomnosti psoriázy v rodine. Pacientka sa lieči na hypertenziu, autoimunitnú tyreoiditídu. Alergické reakcie sa u pacientky vyskytli po penicilíne a ampicilíne, s intoleranciou kortikosteroidnej liečby aj v malých dávkach. Pacientka pre ťažkú formu hidradenitídy bola nastavená na liečbu adalimumabom v období 04/2018 – 10/2018 v terapeutickom dávkovaní 40 mg s.c. á 7 dní. Vznik nových prejavov HS bol sprevádzaný teplotami a intenzívnou bolesťivosťou. V období 09/2018 sa v plantárnej oblasti začali objavovať suché erytematózne ložiská, ktoré

napriek inetrnzívnej lokálnej liečbe progredovali a vznikali aj v iných lokalitách dlane, na lakt'och bilaterálne a v kapilíciu. Celkové PASI skóre bolo 10 s veľmi vysokým dopadom na kvalitu života. Pacientka musela dočasne prestať pracovať, nevedela stáť na nohách, keďže pracovala v továrni a musela mať obutú bezpečnostnú pracovnú obuv, ktorá výrazne zhoršovala kožné prejavy. Ako sme uviedli, v období 10/2018 bola liečba adalimumabom prerušená a následne bola odoslaná žiadosť na zdravotnú poisťovňu na zahájenie liečby chronickej ložiskovej psoriázy liekom sekukinumab. V období 11/2018 sa zhoršovali aj prejavy HS, pridali sa aj veľmi intenzívne bolesti kĺbov. Liečbu sekukinumabom sme iniciovali v štandardnom dávkovacom režime ako pri chronickej ložiskovej psoriáze 0, 1, 2, 3, 4. týždne 2-krát 150 mg s.c., následne sme pokračovali v liečbe 2-krát

150 mg á 4 týždne. Prvý mesiac liečby sa stav pacientky výrazne nemenil. Pacientka mala pocit, že ochorenie je stále aktívne, rovnako stále vznikali aj nové prejavy HS, neboli však sprevádzané teplotami, ale pretrvávala intenzívna bolesť kĺbov, kvôli čomu bol konzultovaný aj reumatológ. Reumatologický nález však nepotvrdil PsA. V období 03/2019 sa kožné prejavy chronickej ložiskovej psoriázy výrazne zlepšili, ustúpili prejavy v palmoplantárnej oblasti, s kompletnou sanáciou ložísk na tele a prejavov v kapilíciu. V období 04/2019 ostali na koži už len reziduálne prejavy palmoplantárnej chronickej ložiskovej psoriázy. Prejavy HS boli zlepšené, rovnako bolo viditeľné zníženie frekvencie výskytu zápalových nodulov, rýchlejšia sanácia nodozít, bez tvorby abscesov a fistúl. Rovnako ustúpili aj veľmi intenzívne bolesti kĺbov.



**Obr. 1** • Prejavy palmoplantárnej chronickej ložiskovej psoriázy v období 10/2018



**Obr. 2** • Prejavy palmoplantárnej psoriázy v období 01/2019

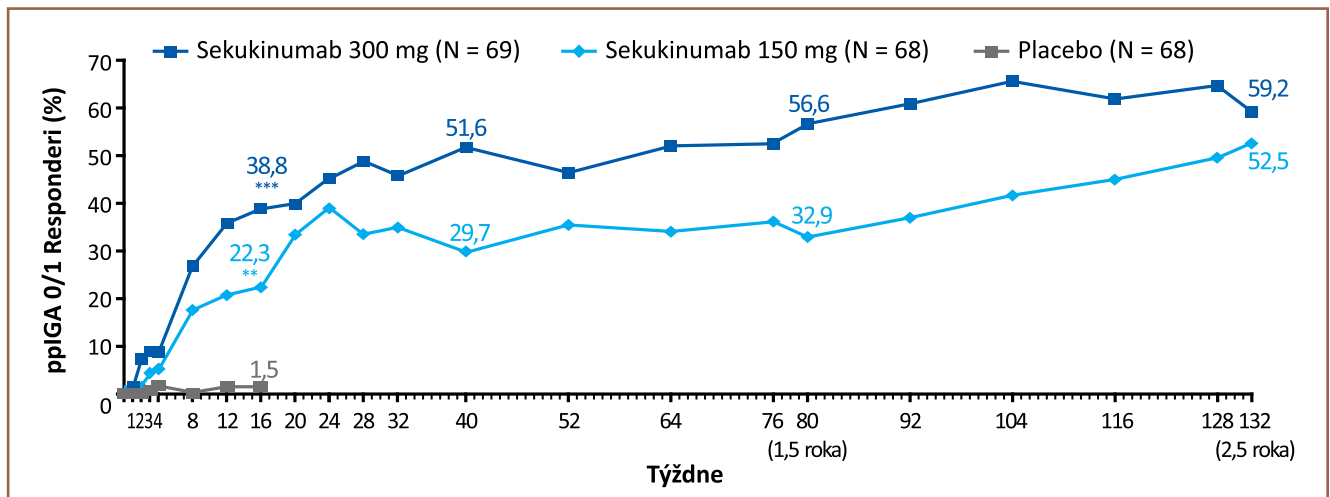


**Obr. 3** • Prejavy palmoplantárnej psoriázy v období 04/2019 - výrazne zlepšená po 4 mesiacoch liečby sekukinumabom

## Diskusia

Palmoplantárna lokalizácia chronickej ložiskovej psoriázy patrí medzi ťažko liečiteľné lokalizácie chronickej ložiskovej psoriázy. V literatúre je len obmedzené množstvo štúdií, ktoré boli zamerané na uvedenú oblasť. Štúdia GESTURE je multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie fázy 3b, ktoré sledovalo dlhodobú účinnosť sekukinumabu u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou s významným palmoplantárnym postihnutím. Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera *palmoplantar Investigator's Global Assessment* (ppIGA) - celkové hodnotenie závažnosti palmoplantárnej psoriázy lekárom 0/1 v 16. týždni. V 16. týždni dosahovali ppIGA 38,8 % pacientov pri dávke 300 mg sekukinumabu. Dávka 300 mg sekukinumabu sa ukazuje ako účinnejšia v porovnaní s 150 mg sekukinumabu (Obr. 4) [6].

Významný prínos štúdie GESTURE bol aj v jej dlhodobom sledovaní prejavov po dobu 2,5 roka. Dôležité bolo aj hodnotenie zlepšenia kvality života pacientov. Výsledky po 2,5 roku sledovania dokazujú, že takmer 60 % pacientov malo ppIGA 0/1. Tieto vynikajúce dlhodobé výsledky so stúpajúcou tendenciou aj po 16. týždni jednoznačne dokazujú, že inhibícia IL-17A sa ukazuje ako účinná terapeutická modalita v dlhobehnej liečbe palmoplantárnej psoriázy [2]. Ako sme uvideli aj v našej kazuistike, významný rozdiel v klinickom zlepšení sme pozorovali až po 3. – 4. mesiaci terapie, čo je rozdielne oproti iným lokalizáciám chronickej ložiskovej psoriázy. Štúdia GESTURE a jej 2,5 ročné sledovanie potvrdila, že sekukinumab je bezpečným liekom v liečbe palmoplantárných prejavov (Tabuľka č.1). V prípade našej pacientky sme liečbou sekukinumabom iniciovali aj významnú komorbiditu hidradenitis suppurativa, ktorej prejavy sa po liečbe sekukinumabom zlepšili.



**Obr. 4** • Podiel pacientov, ktorí dosiahli ppIGA 0/1 v priebehu 2,5 roka v klinickom skúšaní GESTURE

\*\*P < 0,001 vs placebo; \*\*\*P < 0,0001 vs placebo. P-hodnoty dostupné len do 16. týždňa. Údaje analyzované viacnásobnou imputáciou. ppIGA 0/1 = čistá alebo takmer čistá koža dlani a chodidiel a redukcia o aspoň 2 body ppIGA oproti východiskovej hodnote. N, počet randomizovaných pacientov; ppIGA, palmoplantar psoriasis Investigator's Global Assessment (celkové hodnotenie palmoplantárnej psoriázy lekárom). Upravené podľa [6].

**Tabuľka č. 1** • Celkový bezpečnostný profil sekukinumabu v klinickom skúšaní GESTURE v priebehu 2,5 roka. Upravené podľa [6].

GESTURE (2,5 roka)			
Nežiaduce účinky	Sekukinumab 300 mg (N = 100)	Sekukinumab 150 mg (N = 99)	Placebo (N = 68)
Akéoľvek NU, n (IR)	80 (156,3)	88 (216,7)	41 (329,9)
Úmrtie, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)*	0 (0,0)
Nefatálne závažné NU, n (IR)	13 (7,3)	19 (13,6)	2 (9,4)
<b>Časté NU, n (IR)</b>			
Nazofaryngitída	8 (4,5)	14 (9,8)	4 (19,0)
Infekcie HDC	21 (12,8)	10 (7,0)	3 (14,0)
Faryngitída	–	–	–
Bolesť hlavy	11 (6,6)	10 (6,8)	6 (29,9)

NU – nežiaduce udalosti; IR – (incident rate) miera výskytu/100 paciento-rokov; n – počet pacientov

\* Suicídum pacienta s depresiou a poruchami spánku v anamnéze, podľa hodnotenia skúšajúceho bez vzťahu k skúšanému lieku

### Literatúra

1. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Palmoplantar lesions in psoriasis: A study of 3065 patients. Acta Derm Venereol. 2002;82:192-195. doi:10.1080/00015550260132488
2. Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76:70-80. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.058
3. Chung J, Callis Duffin K, Takeshita J, et al. Palmoplantar psoriasis is associated with greater impairment of health-related quality of life compared with moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2014;71:623-632. doi:10.1016/J.JAAD.2014.04.063
4. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. Br J Dermatol. 2013;168:412-421. doi:10.1111/bjd.12110
5. Rich P, Sigurgeirsson B, Thaci D, et al. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. Br J Dermatol. 2013;168:402-411. doi:10.1111/bjd.12112
6. Langley R, Reich K, Bissonnette R, et al. Secukinumab Provides Comprehensive Long-Term Treatment Across Multiple Manifestations of Psoriatic Disease. ePoster 374 presented at: 24th World Congress of Dermatology, June 10-15, 2019, Milano, Italy

*Publikácia článku bola podporená spoločnosťou Novartis Slovakia, s.r.o.  
(SK1907704480)*





PACIENTI SI ZASLÚŽIA ŽIŤ

# BEZ SVRBenIA

A

# BEZ PUPENCov<sup>1</sup>

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, dospievajúcim 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 dospievajúci (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 zobúdzanie 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 zobúdzanie 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 dospievajúcich (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-Strausovej syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytovať alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatrnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivenosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivenosti. Xolair sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Omalizumab sa nemá podávať v období dojčenia. Nie sú žiadne údaje o omalizumabe v súvislosti s fertilitou ľudí. **Interakcie:** Nezistili sa interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobou a dlhodobou účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénov, teofylínmi 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 dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli bolesť hlavy a reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia. V klinických skúšaníach u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie 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 sinusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. **Vybrané nežiaduce reakcie: Anafylaxia:** Anafylaktické reakcie boli zriedkavé v klinických skúšaníach. Na základe odhadovanej expozície lieku po jeho uvedení na trh je frekvencia hlásení približne 0,20 %. **Arteriálne tromboembolické príhody (ATE):** V kontrolovaných klinických skúšaníach a v pokračujúcej observačnej štúdii 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 (poměr výskytu ATE oproti placebo 1,13). **Infekcie parazitmi:** U pacientov s chronicky vysokým rizikom infekcie červami ukázalo klinické skúšanie kontrolované placebom 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:** Výdaj 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

# Meníme životy pacientov k lepšiemu

Pokračujeme v inováciách pre zlepšenie kvality života pacientov...



Transforming lives<sup>1</sup>



of partnership and experience  
**15**  
years



Vylepšené aplikačné pero MYCLIC

**SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU** Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie. Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg alebo 25 mg alebo 50 mg etanerceptu. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg alebo 50 mg etanerceptu. Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu. **Charakteristika:** Etanercept je ľudský proteín zložený z receptoru p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu. **Farmakoterapeutická skupina:** Imunosupresívum, inhibitory tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), ATC kód: L04AB01. **Terapeutické indikácie:** Reumatoidná artritída, juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu, psoriáza s plakmi, pediatrická psoriáza s plakmi. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Enbrel sa podáva subkutánne. Odporúčaná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne, v liečbe psoriázy možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov a následne 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná kontinuálna liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov. Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. **Deti a dospelajúci:** juvenilná idiopatická artritída (vek  $\geq$  2 roky): 0,4 mg/kg (max. 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne, alebo 0,8 mg/kg (max. do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. 10 mg inj. liekovka môže byť vhodnejšia u detí s telesnou hmotnosťou do 25 kg. Prerušenie liečby sa má zväziť, ak nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby. Pediatrická psoriáza s plakmi (vek  $\geq$  6 rokov): 0,8 mg/kg (max. 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne do 24 týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Sepsa, riziko sepsy. Aktívna infekcia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pred začatím liečby sa má vyhodnotiť prítomnosť aktívnej, neaktívnej TBC a HBV infekcie. Po uvedení lieku na trh sa hlásili rôzne typy malignít. V kontrolovaných častiach klinických štúdií sa pozorovalo viac prípadov lymfómu v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov na liečbe TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných malignít. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s anamnézou malignity, alebo ak sa malignita rozvinula. V sledovaniach po uvedení lieku na trh u detí a dospelajúcich boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica boli lymfómy. U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelom boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov. Živé očkovačie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Odporúča sa, aby boli detskí pacienti imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami ešte pred začatím liečby. Hlásili sa zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie. U pacientov s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia a periférne demyelinizačné ochorenia. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa musí postupovať opatrne. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy. U pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukcii antidiabetických liekov. **Interakcie:** Neodporúča sa kombinovať Enbrel s anakinrou, abataceptom, opatrnosť sa vyžaduje v kombinácii so sulfasalazínom. **Gravidita a laktácia:** Ženy v reprodukčnom veku: Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť používať vhodnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby. Použitie Enbrelu u gravidných žien sa neodporúča. Laktácia sa musí počas liečby prerušiť alebo sa pozastaviť liečba. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: infekcie vrátane infekcií horných dýchacích ciest, bronchitída, cystitída, kožné infekcie, reakcie v mieste vpichu, vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa po rekonštitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rozpuštený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania predchádzajúce použitiu zodpovedá používateľ a normálne by nemali presiahnuť 6 hodín pri teplote do 25 °C, pokiaľ sa zriedenie vykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Informácia je určená pre odbornú verejnosť. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Dátum aktualizovania skrátenej informácie o lieku: Január 2016. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o.z., tel: +421-2-3355 5500.

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



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



# Liečba psoriázy v dospelosti originálnymi molekulami biologík v podmienkach Slovenska

## Treatment of Psoriasis in the Adult Age by the Original Molecules of Biologics in the Conditions of Slovakia

Péč, J.

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

korešpondencia: jpec@jfmed.uniba.sk

### Súhrn

Autor stručne uvádza všetky biologiká v liečbe psoriázy dospelých pacientov dostupné a registrované na Slovensku. U každej molekuly uvádza mechanizmus účinku a schému dávkovania lieku pacientovi.

**Kľúčové slová:** efalizumab, etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, sekukinumab, ixekinumab, guselkumab, certolizumab pegol

### Abstract

The author briefly presents all biologics in the treatment of psoriasis in adult patients which are available and registered in Slovakia. In each molecule, he shows the mechanism of effect and scheme of the drug dosage to a patient.

**Keywords:** efalizumab, etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekinumab, guselkumab, certolizumab pegol

### Úvod

Biologiká, čiže modifikátory biologickej odpovede sú vysokomolekulárne bielkoviny alebo polypeptidy, ktoré sa vyrábajú metodikami génového inžinierstva a špecificky zasahujú do priebehu patofyziologických reakcií v organizme. Sú to teda biotechnologicky vyrábané a systémovo podávané lieky cielene modifikujúce biologickú odpoveď na molekulárnej úrovni. Biologická liečba predstavuje nové možnosti liečby v medicíne. Naším cieľom musí byť racionálne využitie tohto obrovského liečebného potenciálu. Mimoriadne dôležité bude poznať efektivitu, bezpečnosť, ale aj riziká, tak ako aj farmako-ekonomickú, spoločenskú a sociálnu hodnotu nového vysokoúčinného manažmentu, v našom prípade psoriázy s využitím biologickej liečby. Autor prezentuje všetky biologiká v súčasnosti registrované v dermatológii tak, ako boli postupne zavádzané do liečby psoriázy.

### Efalizumab

Efalizumab bol rekombinovanou humanizovanou monoklonálnou protilátkou proti povrchovému proteínu CD11a, ktorý je alfa podjednotkou leukocytového funkčného antigénu LFA-1. LFE-1 je beta 2 intergrín exprimovaný na povrchu T-lymfocytov, ktorý utvára imunologickú synapsu s intercelulárnou adhéznou molekulou ICAM-1. Pretože sa ICAM-1 nachádza na povrchu zápalovo aktivovaných keratinocytov, endotelových buniek a buniek prezentujúcich

antigén, efalizumab účinne blokuje ich „telesný“ kontakt s T-lymfocytmi. Výsledkom tejto blokády je zníženie aktivácie T-lymfocytov v lymfatických uzlinách, ich migrácie z cievného lúmenu a následnej reaktivácie v psoriatickom ložisku [1].

Efalizumab sa aplikoval subkutánne v dávke 1 mg/kg hmotnosti 1-krát týždenne. Efalizumab sa v roku 2005 stal prvým biologikom na liečbu psoriázy v Európe. Po objavení sa troch prípadov progresívnej multifokálnej leukoencefalitidy bol prípravok na základe direktívy EMEA neočakávane stiahnutý z európskeho trhu vo februári 2009.

### Etanercept

Etanercept je ľudský fúzny proteín zložený z receptoru p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavcom translačnom systéme ovárii čínskeho škrečka (CHO). Etanercept je dimér chimérického proteínu pripraveného metódou genetického inžinierstva pripojením extracelulárneho ligandy viažuceho fragmentu receptora 2 pre ľudský tumor nekrotizujúci faktor (TNFR2/p75) ku Fc fragmentu ľudského IgG1. Etanercept nevyvoláva aktiváciu komplementu tak, ako monoklonárne protilátky anti-TNF-alfa, t.j. má nižší potenciál k lýze špecifických granulómov (ako je napr. TBC granulóm). Pri liečbe psoriázy etanerceptom terapeutický účinok nastupuje rýchlo. Liečbou dochádza ku inhibícii TNF-alfa (reverzibilná väzba) a k zníženiu proinflamačných cytokínov IL-1, IL-8,



k zníženiu produkcie chemikínov CCL20 a CXCL10, sekundárnemu zníženiu INF-gama, ďalej ku zníženiu počtu dendritických antigén prezentujúcich buniek dermis (APC s fenotypom CD11c+), T-lymfocytov a neutrofilných leukocytov. Nedochádza ku fixácii komplementu a lýze buniek monocytomakrofágového systému, a takisto nedochádza k apoptóze aktivovaných T-lymfocytov ani ku primárnemu zníženiu INF gama [2].

Plazmatické hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA metódou, ktorá umožňuje detegovať ELISA-reaktívne degradačné produkty rovnako ako aj materskú látku. Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Etanercept bol pred viac ako 15 rokmi indikovaný v liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, chronickej ložiskovej psoriázy alebo chronickej ložiskovej psoriázy detí a psoriatickej artritídy, účinne redukuje príznaky, symptómy, aktivitu ochorenia, zdravotné postihnutie a zlepšil HR-QOL [2]. Nežiaduce účinky boli predvídateľné a zvládnuteľné.

Etanercept sa v liečbe psoriázy podáva v dvoch terapeutických schémach: 50 mg 1-krát týždenne s.c. kontinuálne alebo 50 mg 2-krát týždenne s.c. po dobu 12 týždňov, potom nasleduje kontinuálna terapia etanerceptom v dávke 50 mg 1-krát týždenne s.c. Počas etanerceptu po s.c. podaní je 68 hodín.

### Infliximab

Infliximab je chimerická monoklonálna protilátka myšia/ľudska triedy IgG1 proti TNF-alfa. Viaže sa na solubilný, ako aj membránovo viazaný TNF-alfa, a tak neutralizuje ich zápalový účinok. Väzbou transmembránového TNF-alfa nastáva fixácia komplementu s následnou protizápalovo sprostredkovanou cytolýzou. Infliximab je registrovaný na liečbu reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, Crohnovej choroby a stredne ťažkej a ťažkej formy ložiskovej psoriázy. Počas rozpadu infliximabu je 8–9 dní, dávkovanie je závislé od hmotnosti pacienta, aplikuje sa intravenózne, jednotlivá dávka je 5 mg/kg hmotnosti i.v. v pomalej infúzii. Prvé tri dávky sa podávajú v týždňoch 0, 2 a 6 (indukčná fáza) odo dňa prvého podania a ďalej liečba pokračuje vždy v 8-týždňových intervaloch kontinuálne. Tvorba neutralizačných protilátok môže spôsobiť zníženie účinku liečby a preto sa odporúča tieto protilátky v sére pacienta monitorovať a kombinovať liečbu s metotrexátom [3].

### Adalimumab

Adalimumab je v EÚ registrovaný k liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, Crohnovej choroby a stredne ťažkej a ťažkej formy ložiskovej psoriázy. Okrem týchto diagnóz sa adalimumab s úspechom ako tzv. „off label“ indikácia použil na liečbu refraktérnych foriem hidradenitis suppurativa, sarcoidosis, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, ako aj ďalších diagnóz, v dôsledku čoho je možné perspektívne očakávať indikačné rozšírenie adalimumabu.

Adalimumab je prvá humánna monoklonálna protilátka triedy IgG1 proti TNF-alfa (p55 a p75). Viaže sa na solubilný TNF-alfa a interakciou s receptormi TNFR1 a TNFR2 sa adalimumab efektívne viaže aj na membrány viazaný TNF-alfa. Vďaka väzbe na membránový TNF-alfa môže viesť ku komplementom indukovanej cytolýze. Adalimumab moduluje biologické pochody, do ktorých je zainteresovaný TNF-alfa, mení hladiny adhézných molekúl zodpovedných na migráciu leukocytov (endotelové bunky leukocyty adhézna molekula-1, vaskulárne bunky adhézna molekula-1 a intercelulárna adhézna molekula-1). Vďaka uvedeným biologickým účinkom adalimumabu dochádza ku rapidnému poklesu sérových hladín C-reaktívneho proteínu, ako aj sedimentácie erytrocytov a interleukínu 6 (IL-6). Až 50 %-ným poklesom sérových hladín metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3) zabráňuje deštrukcii kĺbov [4].

V liečbe u dospelých pacientov so psoriázou sa adalimumab aplikuje v útočnej dávke 80 mg s.c., následne po týždni 40 mg s.c. a potom 40 mg s.c. 1-krát každé 2 týždne. Známa je tiež intenzifikovaná liečba, kedy adalimumab môžeme podávať 40 mg s.c. 1-krát týždenne po dobu 6 mesiacov. U pacientov s hidradenitis suppurativa sa adalimumab podáva v útočnej dávke 160 mg, následne o 14 dní 80 mg a potom každé 2 týždne 80 mg adalimumabu s.c.

### Ustekinumab

Na etiopatogenéze psoriázy sa podieľajú abnormálne imunologické reakcie vrodeneho tzv. *innate* imunitného systému, v ktorého imunogenéze zastávajú dôležité funkcie T-lymfocyt a makrofágy. Ich aktiváciou sa uvoľňujú viaceré cytokíny vrátane interleukínu IL-12 a IL-23, ktoré obsahujú podjednotku p40. Svojou funkciou IL-12 indukuje diferenciáciu CD4+ T buniek na T-helper-1 (Th1), ktoré produkujú proinflamačné cytokíny typ 1 vrátane interferónu (IFN) gama a tumor nekrotizujúceho faktora (TNF) -alfa. Interleukín 12 tiež indukuje tvorbu kutánneho lymfocytového antigénu (CLA), ktorý zjednodušuje infiltráciu kože T bunkami a aktivuje CD8+ T bunky, ako aj prirodzené zabíjače (CD16+/CD56+). Predpokladá sa, že expresiou IL-17 a produkciou proinflamačného cytokínu IL-17A indukuje IL-23 vývoj T-helperov-17 (Th17). Je zaujímavé, že na základe posledných poznatkov výskumu bolo zistené, že interleukín 17 má kľúčovú úlohu pri imunogenéze autoimunitných ochorení, vrátane psoriázy a Th17 bunky sú bunkami sprostredkujúcimi poškodenie tkaniva u týchto ochorení. Ďalej bolo pozorované, že mediátorová (messenger) RNA IL-12p40 a IL-23p40 je neúmerne exprimovaná v psoriatických léziách. Genetické štúdie u obyvateľov Európy bielej rasy identifikovali gény IL-12B a IL-23R (IL-12B kóduje podjednotku IL-12p40 spoločnú pre IL-12 aj IL-23). Na základe uvedených poznatkov patogenézy psoriázy mimoriadne efektívnou molekulou je ustekinumab [5].

Ustekinumab sa podáva pacientom so stredne ťažkou a ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy v dávke 40 mg (ak je hmotnosť pacienta menej ako 90 kg) a 90 mg (v prípade hmotnosti nad 90 kg). Po prvej dávke nasleduje druhé podanie ustekinumabu po mesiaci (4 týždne) a ďalšia aplikácia je vždy po 12-tich týždňoch kontinuálne, dlhodobo.



## Ixekizumab

Ixekizumab je rekombinantná humanizovaná IgG4 monoklonálna protilátka, ktorá špecificky a s vysokou afinitou (disociačná konštanta  $K_d$  menej 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 dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ixekizumab sa po úvodnej dávke 2 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 terapeuticko-odpovede, avšak v prípade, že sa nedostaví očakávaný liečebný efekt, je potrebné po 16 – 20 týždňoch liečbu ixekizumabom prehodnotiť.

Ixekizumab je rekombinantná protilátka, ktorá vzniká prenesením myšacieho CDR (*complementarity determining region*), ktorý bol vyselektovaný pre svoju vysokú špecifitu proti ľudskému interleukínu IL-17A, na variabilný fragment plne ľudskej protilátky typu IgG4 a následnou génovou inžinierskou optimalizáciou tejto novo vzniknutej molekuly. Výsledná tzv. humanizovaná protilátka ixekizumab obsahuje 24 aminokyselín myšacieho pôvodu, zatiaľ čo 98,2 % všetkých aminokyselinových sekvencií je ľudského pôvodu. Každá biologická látka – exogénneho, chimerického, humanizovaného alebo aj plne ľudského pôvodu – môže vyvolať v organizme tvorbu protilátok. Tieto protilátky môžu mať neutralizujúci efekt, môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií, napríklad alergických, alebo môžu byť celkom asymptomatické [6]. V prípade ixekizumabu bol pomocou vysoko senzitivity detekčnej metódy ACE (*affinity capture elution test*) v štúdiách zistený výskyt autoprotilátok proti ixekizumabu u 9 – 17 % pacientov [6]. Avšak iba u 1 – 2 % pacientov mali tieto autoprotilátky neutralizačný efekt, čím znížili maximálnu dosiahnutú účinnosť ixekizumabu v indukčnej liečbe u týchto pacientov zhruba na polovicu. Výskyt autoprotilátok nemal efekt na znášanlivosť ixekizumabu a nijako nezvýšil počet nežiaducich reakcií, a to ani lokálnych reakcií v mieste vpichu injekcie [6].

## Sekukinumab

Sekukinumab je rekombinantnými technológiami vyrobená plne ľudská monoklonálna protilátka, ktorá je schopná selektívne viazať a neutralizovať IL-17A. Interleukín 17A je dôležitý prozápalový cytokín, ktorý sa podieľa na bežných zápalových a imunitných procesoch, vrátane patogenézy psoriázy. Psoriatické ložiská obsahujú zvýšené hladiny IL-17A, rovnako ako aj zvýšený počet receptorov pre IL-17, ktoré exprimujú viaceré typy buniek, vrátane keratinocytov. Interakcia IL-17A a receptoru IL-17 vedie k uvoľňovaniu množstva prozápalových cytokínov a chemokínov zodpovedných za poškodenie

tkaniva. Sekukinumab ako selektívny IL-17A antagonist je schopný zabrániť interakcii IL-17A a jeho receptoru, čím dochádza k zníženiu uvoľňovania prozápalových cytokínov, chemokínov a mediátorov poškodenia tkanív. Sekukinumab sa pri liečbe dostáva vo významných koncentráciách do kože, čím dochádza k redukcii zápalových markerov v koži. Klinicky sa to prejaví zmiernením erytému, infiltrácie a deskvamácie psoriatických lézií. Sekukinumab je veľká molekula patriaca do triedy protilátok IgG1 $\kappa$  produkovaných v bunkách ovária čínskeho škrečka. Sekukinumab sa skladá z ľahkého reťazca tvoreného 215 aminokyselinami a z ťažkého reťazca, ktorý pozostáva zo 457 aminokyselín [7]. Reťazce sú navzájom pospájané disulfidovými väzbami. Po dokončení posttranslačných úprav reťazcov je relatívna molekulová hmotnosť sekukinumabu 147.688 daltonov. Sekukinumab sa pomaly absorbuje z miesta subkutánneho podania, maximálnu koncentráciu dosahuje približne po 6-tich dňoch po podaní. Stabilná koncentrácia sekukinumabu v sére je dosiahnutá za 20 – 24 týždňov terapie, pri dodržaní odporúčaného terapeutického režimu. Biologická dostupnosť biologika je 55 – 77 % a závisí na dávke sekukinumabu (150 mg/300 mg). Sekukinumab je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Jeho účinnosť bola preukázaná aj v liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy. Sekukinumab je v krajinách Európskej únie schválený ako prvá línia systémovej liečby stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy [7].

Odporúčaná dávka je 300 mg podaných subkutánou injekciou. Každá dávka 300 mg sa podá ako dve injekcie po 150 mg. Po prvej dávke pacient dostane ďalšie injekcie raz za týždeň v 1., 2. a 3. týždni. Počnúc 4. týždňom dostane injekcie raz za mesiac. Zakaždým dostane dávku 300 mg podanú ako dve injekcie po 150 mg. Ukončenie liečby sa má zväziť u pacientov, u ktorých sa odpoveď neprejavila do 16 týždňov liečby. U starších pacientov nad 65 rokov života nie je potrebná úprava dávky, u detí do 18 rokov zatiaľ bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené, rovnako nie sú k dispozícii dostatočné informácie o použití sekukinumabu u gravidných žien a nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do materského mlieka.

## Guselkumab

Guselkumab je plne ľudská monoklonálna protilátka IgG1 $\lambda$  proti podjednotke p19 interleukínu 23. V modeloch „*in vitro*“ sa preukázalo, že guselkumab inhibuje biologickú aktivitu IL-23 blokovaním jeho interakcie s receptorom IL-23 na povrchu bunky, čím narúša signalizáciu, aktiváciu a cytokínové kaskády sprostredkované IL-23. Guselkumab vykazuje pri ložiskovej psoriáze klinické účinky blokádou cytokínovej cesty IL-23/IL-17, ktorá je v patogenéze psoriázy kľúčová. Je schválený na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu [8].

Na rozdiel od predchádzajúcich inhibítorov, ktoré sú zamerané na IL-23 aj IL-12, je bezpečnosť guselkumabu zvýšená zachovaním osi IL-12/Th1. IL-12 je potrebný

pre zodpovedajúcu odpoveď Th1 buniek a obranu proti intracelulárnym patogénom vďaka svojej úlohe pri produkcii interferónu gama (INF- $\gamma$ ) T bunkami a prirodzenými zabíjačmi (NK) [8]. Guselkumab sa podáva 100 mg s.c. v nulom a vo 4. týždni, potom nasleduje podávanie 100 mg s.c. každých 8 týždňov.

### Certolizumab pegol

Certolizumab pegol je Fab' fragment rekombinantnej, humanizovanej protilátky proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa (TNF $\alpha$ ) získaného z *Escherichia coli* a konjugovaný s polyetylén glykolom (PEG) [9].

Dávkovanie, ložisková psoriáza:

- **Nárazová dávka**  
Odporúčaná začiatková dávka Cimzie pre dospelých pacientov je 400 mg (podávaná vo forme dvoch 200 mg subkutánnych injekcií) v 0., 2. a 4. týždni. Ak je to vhodné, s podávaním metotrexátu sa má pri reumatoidnej artritíde a psoriatickej artritíde pokračovať počas liečby Cimziou.
- **Udržiavacia dávka**  
Po počiatkovej dávke udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou je 200 mg každé 2 týždne. Dávka 400 mg každé 2 týždne

sa môže zväziť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou. Pre indikácie uvedené vyššie dostupné údaje ukazujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe sa má starostlivo prehodnotiť u pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny prospech z liečby počas prvých 12 týždňov liečby [9].

### Záver

V liečbe psoriázy voľbu biologika ovplyvňuje viacero faktorov, predovšetkým so psoriázou asociovaných ochorení, tzv. komorbidít. Vo všetkých prípadoch liečby psoriázy biologikami sú to predovšetkým aktívna tuberkulóza, vážne chronické infekcie, malignity v štádiu floridnom, ale aj závažné ochorenia srdca a podobne. V niektorých, obvyčajne zvlášť ťažkých prípadoch psoriázy, sú komorbidity takým závažným faktorom, že biologická liečba je výrazne limitovaná, až nemožná. V takých prípadoch nám ostáva k dispozícii iba lokálna liečba psoriázy. Pomerne široká paleta biologík nám na druhej strane umožňuje voľbu najvhodnejšej molekuly. Z uvedených dôvodov je veľmi dôležité monitorovať biologickú liečbu psoriázy a pristupovať k tejto liečbe maximálne zodpovedne.

### Literatúra

1. Cather JP, Menter A. Efalizumab: continuous therapy for chronic psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:393-403.
2. Krueger GG, Langley RG, Finlay AV, et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of randomised phase III trial. *Brit J Dermatol* 2005;152:1192-1199.
3. Menter A, Griffiths ChEM. Psoriasis 2. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007;370:272-284.
4. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB. Adalimumab for moderate to severe psoriasis. A randomised, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-115.
5. Griffiths C, Strober B, van de Kerkhof PC, et al.: Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-128.
6. Rob F, Hercogová J: Ixekizumab (TALTZ) nový lék pro léčbu psoriázy. *Čes Dermatovenerol* 2017;7(1):35-42.
7. Garnock-Jones KP: Secukinumab: A review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:323-330.
8. Nakamura M, Jeon C, Sekhon S, Afifi L, Yan D, Lee K, Bhutani T: Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7 (3): 281-292.
9. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers Ch, et al. Pregnancy outcomes after exposure to cetolizumab Pegol. *Arthritis Rheumatology* 2018;70(9):1399-1407.

Na liečbu stredne závažnej až závažnej  
ložiskovej psoriázy u dospelých,  
ktorí sú kandidátmi na  
systémovú liečbu<sup>1</sup>

 **Tremfya**<sup>TM</sup>  
(guselkumab)

## ČISTÁ KOŽA A DLHODOBÝ TERAPEUTICKÝ EFEKT<sup>2,3</sup>

Nový mechanizmus  
účinku<sup>2,3</sup>

**PRVÝ SELEKTÍVNY  
IL-23 INHIBÍTOR**

Vyššia účinnosť  
v porovnaní  
s adalimumabom<sup>2,3</sup>



Preukázaný dlhodobý  
terapeutický efekt<sup>4</sup>



Pohodlný  
dávkovací režim<sup>1</sup>  
(7 injekcií počas prvých  
52 týždňov)



### Skrátená informácia o lieku TREMFYA:

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. **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 Tremfya sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulóznou liečba sa má zväziť pred začatím liečby Tremfya u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivenosti, podávanie Tremfya sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby Tremfya sa má zväziť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným Tremfya sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba Tremfya 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. V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivenosti. Niektoré prípady sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivenosti, podávanie Tremfya sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. 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. Podrobné informácie nájdete v SPC. **Interakcie:** Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450. Bezpečnosť a účinnosť Tremfya v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa nezhodnotili. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka Tremfya 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. **Ťarchavosť a dojčenie:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Tremfya počas gravidity. Vzhľadom na to, že sa imunoglobulíny vylučujú do ľudského mlieka, nemožno vylúčiť riziko pre dojčenie dieťa. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie počas liečby a až do 12 týždňov po poslednej dávke, alebo či prerušiť liečbu Tremfya so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Tremfya pre ženu. **Možná lieková závislosť:** Nevyvoláva závislosť. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke, chrániť pred mrazom a svetlom. **Dátum poslednej revízie textu:** 05/2019. **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 (SPC) alebo na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, s. r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/32408400, <https://www.janssen.com/slovakia/> \*aktuálne zmeny v SmPC

Referencie: 1. Súhrn charakteristických informácií o lieku Tremfya 100 mg injekčný roztok, dátum revízie textu: 03/2019. 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 Dermatol. 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: 26<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology; September 13-17, 2017; Geneva, Switzerland.

**janssen**  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

CP-82452



# Skleromyxedém asociovaný s MGUS s podozrením progresie do mnohopočetného myelómu

## Scleromyxedema Associated with MGUS with the Suspicion of Progression into Multiple Myeloma

Rajcigelová, T.<sup>1</sup>, Pěč, J.<sup>1</sup>, Adamicová, K.<sup>2</sup>

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

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

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

### Súhrn

Skleromyxedém je zriedkavá dermatóza, s rizikom vývoja systémového postihnutia, s nejasným priebehom a prognózou. Efekt liečby vo väčšine prípadov nie je trvalý. Dochádza k častým recidívam, ktoré predstavujú terapeutický problém. Autori prezentujú kazuistický prípad skleromyxedému a zameriavajú sa na terapeutické postupy.

**Kľúčové slová:** skleromyxedém, monoklonálna gamapatia, terapia

### Abstract

Scleromyxedema is a rare chronic dermatosis with a risk of systemic involvement with an unpredictable course and prognosis. The effects of the treatment in most cases are not permanent. Frequent relapse occurrence presents a therapeutic challenge. The authors present a case report of scleromyxedema and focus on therapeutic options.

**Keywords:** scleromyxedema, monoclonal gammopathy, therapy

### Úvod

Lichen myxedematosus (LM) a skleromyxedém sú základnými klinickými jednotkami fibromucinóz, ktoré patria do širokej skupiny ochorení fibroblastov (Tabuľka č. 1). Táto skupina je charakterizovaná dermálnou fibropláziou a nadmernou produkciou mucínu, ktoré spôsobujú tuhnutie kože [1].

Rongietti a Rebora rozdelili LM do troch základných skupín na základe klinických znakov a prítomnosti monoklonálnej gamapatie na generalizovanú papulárnu a sklerodermoidnú formu (scleromyxedema); lokalizovaný LM a atypické formy (2001). Skleromyxedém - generalizovanú formu LM, definovali na základe klinických prejavov, kde dominujú generalizované papulárne a sklerodermoidné eflorescencie a histologického obrazu s charakteristickými depozitmi mucínu, proliferácie fibroblastov a fibrózou. Prítomnosť monoklonálnej gamapatie a chýbanie tyreopatie uzatvárajú kritériá potrebné pre stanovenie diagnózy skleromyxedému [2].

Podľa niektorých autorov hypergamaglobulinémia zohráva kardinálnu úlohu v etiopatogenéze LM. Táto teória je založená na predpoklade, že paraproteíny reagujú ako autoprotilátky, ktoré stimulujú fibroblasty k proliferácii a nadmernej produkcii mucínu. Teória je podporovaná častým spoluvýskytom monoklonálnej gamapatie. Keďže hypergamaglobulinémia môže byť prítomná aj pri HCV alebo HIV infekcii, niektorí autori sa domnievajú, že práve tieto

infekcie sa taktiež môžu podieľať na patogeneze LM práve prostredníctvom hypergamaglobulinémie [3, 4]. Na druhej strane, hladiny paraproteínu nekorelujú so závažnosťou ochorenia, jeho progresiou či remisiou [5].

Okrem monoklonálnej gamapatie sa percentuálne v menšom množstve môžu vyskytnúť extrakutánne prejavy na úrovni viscerálneho postihnutia, ako je postihnutie gastrointestinálneho traktu (ezofageálna aperistaltika), muskuloskeletárneho systému (artritída alebo myozitída), kardiovaskulárneho systému (ischemická choroba srdca, kardiomyopatia), pľúcneho systému (obštrukčná alebo reštrikčná choroba pľúc), neurologické (periférna senzorická a motorická neuropatia) alebo oftalmologické symptómy (makulárny edém). Centrálny nervový systém môže byť tiež postihnutý a predstavuje závažnú klinickú jednotku s ohrozením života, prejavujúc sa ako dermato-neurologický syndróm (horúčka, zmätenosť, dyzartria, letargia, kŕče, kóma) [6, 7]. Aj napriek týmto systémovým komorbiditám je spojenie skleromyxedému a malignity skôr raritou. Názory na rozvoj malignity sa rozchádzajú, kým jedni autori tvrdia, že prvé kožné prejavy môžu predchádzať vzniku malignity aj niekoľko rokov [8], iní dávajú rozvoj malignity – predovšetkým lymfómom, do súvisu s prebiehajúcou liečbou melfalanom [9]. Za najčastejšie pridruženú malignitu sa považuje mnohopočetný myelóm, ktorého incidencia sa odhaduje na menej než 10 % prípadov, hoci mierna plazmocytoza v kostnej dreni nepatrí medzi raritné nálezy u pacientov so stanovenou diagnózou skleromyxedému [10].



Tabuľka č. 1 • Vybrané poruchy fibroblastov (tabuľka upravená podľa Goldsmith et al., 2012)

Nadmerná produkcia kolagénu fibroblastami - sklerotizujúce ochorenia	
Skleroderma	
Morfea	
Sklerodermoidný graft versus host disease	
Sklerodermoidná porfyria cutanea tarda	
Eozinofilná fascitída	
Sklerodermoidná reakcia na lieky (bleomycín, epoxidová živica, pentazocín)	
Lipodermatoskleróza (sklerotizujúca panikulitída)	
Kolagenóm	
Hyperplázia fibroblastov - fibrotizujúce ochorenia	
Fibromatóza (Dupuytrenova kontraktúra, Peyronieho choroba)	
Nadmerná produkcia mucínu a kolagénu fibroblastami – skleromucinózy	
Scleredema	
Hyperplázia fibroblastov a nadmerná produkcia mucínu fibroblastami – fibromucinózy	
Lichen myxedematosus a scleromyxedema	
Nefrogénna systémová fibróza/nefrogénna fibrotizujúca dermopatia	
Toxický olejový syndróm	
Eozinofilný myalgický syndróm	
Hyperplázia fibroblastov a nadmerná produkcia kolagénu fibroblastami – fibrosklerotizujúce ochorenia	
Juvenilná hyalínova fibromatóza	
Gingiválna fibromatóza	
Nadmerná produkcia mucínu fibroblastami – mucinózy	
Pretibiálny myxedém	
Generalizovaný myxedém	
Lokalizovaný myxedém	
Retikulárna erytematózna mucinóza a plakovitá mucinóza	
Ochorenia spojivového tkaniva	
Degosova choroba	

### Kazuistika

70-ročný pacient (180 cm, 85 kg, BMI 26,5), fajčiar, bez závažnejšieho predchorobia bol vyšetrený na DVK UNM kvôli 5-ročnej anamnéze nesvrbivých papuliek sfarbenia kože lichenoidného vzhľadu, symetricky usporiadaných na extenzorových častiach horných končatín, kolien a nad kolenami, s postupným vytvorením drobných ložísk v oblasti ušnic a glabely (Obr. 1, 2). V rámci diferenciálnej diagnostiky pri uvedenom klinickom obraze sme zvažovali aj amyloidózu, avšak celkovo v 4 odobratých vzorkách kože bola potvrdená diagnóza LM (Obr. 3, 4). Amyloid bol vo vyšetrovanom materiáli opakovane vylúčený. Vzhľadom na obe supponované diagnózy a možný spoluvýskyt s hematologickými malignitami, predovšetkým s mnohopočetným myelómom bol vyšetrený paraproteín s pozitívnym nálezom na gamma frakcii a bola zistená elevovaná hladina kappa voľných reťazcov, pomer Kappa/Lambda voľných reťazcov bol v norme. Hladina  $\beta_2$  mikroglobulínu a laktátdehydrogenázy bola ľahko zvýšená. Bence-Jonesová bielkovina

v moči nebola vyšetrená pre nízke hladiny bielkovín v moči. V imunoglobulínoch bol zachytený len ľahký pokles IgA. Pri opakovanom vyšetrovaní sérového amyloidu A došlo k jeho znegativizovaniu.

Na RTG vyšetrení skeletu v priebehu 1 roka k osteolytickým prejasneniam v oblasti kalvy pribudli nové naznačené 3 okrsky prejasnenia v dolnej časti diafýzy femuru vľavo do veľkosti 8 mm. Na dodiagnostikovanie pacient podstúpil USG vyšetrenie periférnych lymfatických uzlín bez záchytu patologickej lymfadenopatie. Histologické vyšetrenie kostnej drene odhalilo obraz atypickej (susp. klonálnej) proliferácie plazmocytov, bez možnosti vylúčenia počínajúcej evolúcie zvažovaného plazmocytového myelómu (Obr. 5, 6). Po zhodnotení nálezov hematológom pacient zostal v jeho sledovaní so záverom MGUS – monoklonálna gamapatia nejasného významu, na podklade monoklonálnej protilátkovej odpovede na antigénový podnet pri základnom kožnom ochorení, bez prechodu do mnohopočetného myelómu. Na vylúčenie možného

systémového postihnutia bolo doplnené USG abdomenu s nálezom mnohopočetných cýst pečene, cýst obličiek bilaterálne a lipomatózy pankreasu. Funkčné vyšetrenie pľúc bolo bez obštrukčnej ako aj bez reštrikčnej ventilačnej poruchy, bez hyperinflácie pľúc. Difúzna kapacita pľúc pre CO jednoducho metódou bola v norme. Z očného hľadiska predný segment a fundus bilaterálne bol bez patologického nálezu. Subjektívne bol pacient bez ťažkostí s prehĺtaním. Z laboratórnych vyšetrení hormóny štítnej žľazy a anti TPO boli bez známok thyreopatie, v moči bola zachytená ľahká proteinúria. Proteíny akútnej fázy ako haptoglobín,  $\alpha$ 1 antitrypsín,  $\alpha$ 1 kyslý glykoproteín boli mierne elevované, úvodne aj sérový amyloid A. Hladina prozápalového IL-6

bola výrazne zvýšená. Parametre autoimunitného panelu boli opakovane v rámci referenčných hodnôt. Základný biochemický skrining - mineralogram, glukóza, močovina, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, albumín, celkový aj konjugovaný bilirubín, pečenevé enzýmy, reumatoidný faktor, antistreptolysin O a C reaktívny proteín boli v medziach normy. Diferenciál krvného obrazu bol bez výraznejších odchýliek. Kompletný prehľad patologických parametrov a ich dynamiky v čase je zhrnutý v tabuľke č. 2. Serologickým vyšetrením, ani špecifickou metódou PCR nebola zistená aktívna infekcia CMV ani EBV. Borélie, chlamýdie pneumoniae, mykoplazmy pneumoniae, yersínie, či hepatitídy A, B, C boli bez známok akútnej infekcie.

Tabuľka č. 2 • Prehľad patologických parametrov a ich dynamika v čase

Lab. parameter	05/2018	03/2019	Referenčné hodnoty (jednotky)
Paraproteín	7,8 ↑	8,5 ↑	(g/l)
Kappa voľné reťazce	25,89 ↑↑	18,18 ↑	(mg/l)
Imunoglobulín A	0,920 ↓	0,720 ↓↓	1,010 – 6,450 (g/l)
Haptoglobín	nevyšetrený	2,46 ↑	0,32 – 2,05 (g/l)
Alfa 1 antitrypsín	1,69	2,24 ↑	0,89 – 2,05 (g/l)
Alfa 1 kyslý glykoproteín	nevyšetrený	1,94 ↑	0,50 – 1,30 (g/l)
Sérový amyloid A	7,32 ↑	4,09	0 – 6,4 (mg/l)
Homocysteín	nevyšetrený	19,46 ↑	5,08 – 15,39 ( $\mu$ mol/l)
LDH	5,90 ↑	4,86 ↑	1,83 – 4,12 ( $\mu$ kat/l)



Obr. 1 • Početné tuhé, lesklé, ploché papulky sfarbenia kože na dorzách rúk

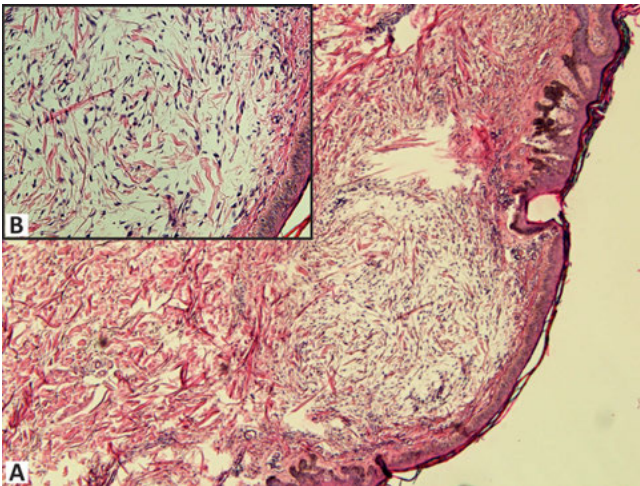


Obr. 2 • Husto usporiadané lichenoidné papulky na celej dorzálnej strane predlaktia

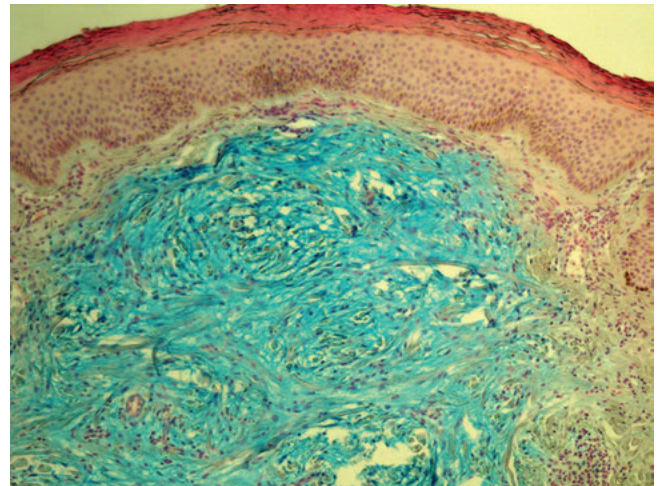
### Diskusia

Skleromyxedém so svojimi komorbiditami predstavuje potenciálne fatálne ochorenie, pre ktoré doposiaľ nebol popísaný spoločný liečebný konsenzus, najmä pre nejasnosti v jeho etiopatogenéze a raritný výskyt, s ktorým súvisí nedostatok randomizovaných kontrolovaných štúdií. Na základe jednotlivých kazuistických prípadov a malých štúdií boli vypracované možnosti liečby, ktoré sa však nedajú štandardizovať [11].

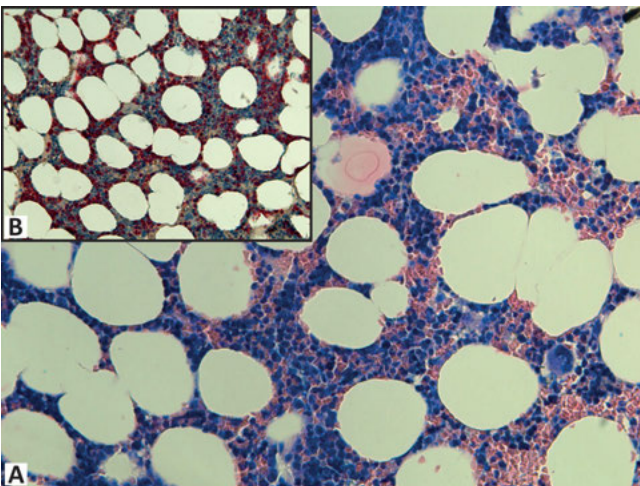




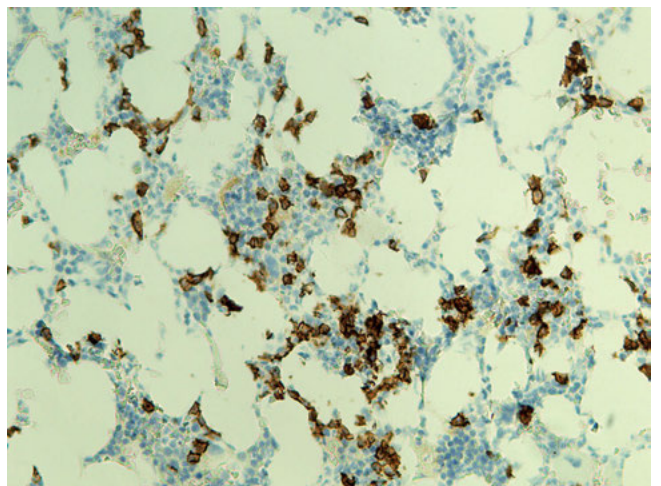
**Obr. 3** • a) Prehľad, excízia kože s myxomatóznym uzlom v hornej derme (HE, 60x); b) Detaily riedko uložených vretenovitých, oválnych aj hviezdicových buniek v myxomatóznom pozadí lézie (HE, 240x)



**Obr. 4** • Myxomatózný uzol v hornej derme – farbenie alcianovou modrou, 120x



**Obr. 5** • a) Kostná dreň (Giemsovo farbenie, 240x); b) Kostná dreň (CHAE+ bunky leukocytového radu, 240x)



**Obr. 6** • Kostná dreň (CD 138+plazmocyty, atypické zrnovanie, 240x)

V liečbe mucinóz asociovaných s monoklonálnou gamapatiou sa môžu uplatniť vysoké dávky dexametazónu, cytostatiká – melfalan, talidomid, bordezomid, intravenózne imunoglobulíny (IVIg), fotoforéza či autológna transplantácia kmeňových buniek. Terapia melfalanom sa preferovala najmä v minulosti, ktorá viedla k čiastočnému klinickému zlepšeniu, avšak boli zaznamenané závažné komplikácie v zmysle rozvoja hematologických malignít a septických stavov [5, 12]. V súčasnosti sa toto liečivo neodporúča na liečbu skleromyxedému.

Recentné zdroje uvádzajú ako prvú líniu terapie podávanie IVIg v dávke 2 g/kg hmotnosti rozdelené do 4 až 5 po sebe nasledujúcich dávok [13, 14]. Štúdia z r. 2013 na 30 pacientoch potvrdila ich efektívnosť a bezpečnosť. Žiaľ, nebol preukázaný trvalý efekt liečby a pacienti vyžadovali udržiavaciu liečbu v 6 až 8 týždňových cykloch. Odporúčaná doba liečby je minimálne 6 mesiacov. Liečba IVIg by mala byť prvou voľbou najmä u pacientov s rýchlou progresiou kožných prejavov, dermatoneurologickými symptómami,

u pacientov s postihnutím viscerálnych orgánov, alebo ak zlyhala predchádzajúca liečba [5, 15].

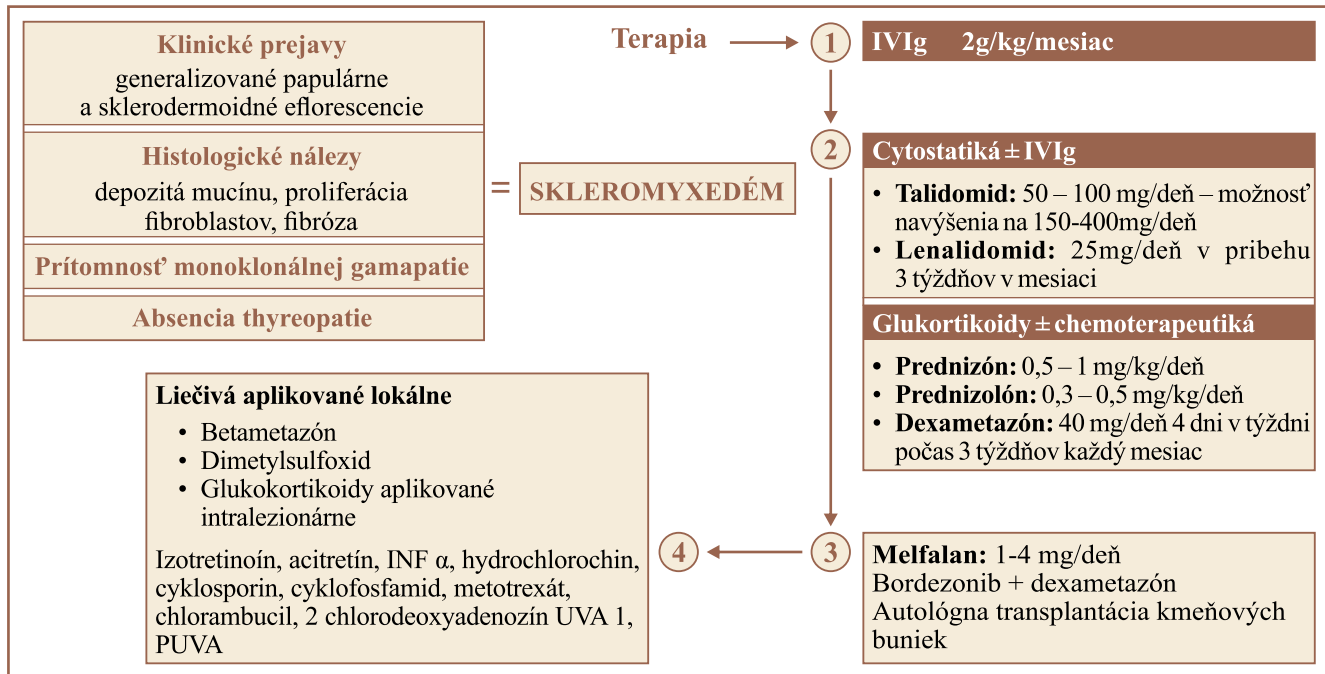
V prípade nedosiahnutia požadovaného výsledku alebo nemožnosti podávania IVIg do úvahy pripadá druholíniová liečba cytostatikami – talidomid alebo lenalidomid a glukokortikoidmi samostatne alebo v kombinácii s IVIg, prípadne s chemoterapeutikami. Z kortikosteroidov sa uprednostňujú vysoké dávky dexametazónu. Avšak aj napriek kombinovanej liečbe s chemoterapeutikami bol zaznamenaný len parciálny efekt [11].

Aj napriek tomu, že systémová liečba glukokortikoidmi vedie k nejasnej klinickej odpovedi, ich použitím sa v ojedinelých prípadoch zaznamenalo zlepšenie monoklonálnej gamapatie. Naopak, liečba IVIg má klinicky preukázateľný lepší liečebný efekt, avšak nemá vplyv na monoklonálnu gamapatiu. Na základe týchto zistení, hladiny asociovej paraproteínémie nekorelujú s efektívnosťou liečby, a teda nie je vhodné posudzovať aktivitu ochorenia prostredníctvom hladín paraproteínémie [5,11,15].

V prípade refraktérnosti na dané liečivá sa môže dosiahnuť efekt metodikami zameranými na liečbu pridruženej dyskrázie plazmatických buniek, ako je napríklad autológna transplantácia kmeňových buniek, terapia melfalanom alebo bordezoniom s dexametazónom. Efektivita týchto liečiv na kutánne a extrakutánne prejavy skleromyxedému je sporná, navyše s častými relapsami. V prípade zahájenia

terapie týmito liečivami je potrebné zvážiť benefity a riziká vyplývajúce z nej [11, 16]. Všetky terapeutické možnosti a dávkovanie sú pre prehľadnosť uvedené v schéme č. 1.

K celkovému zlepšeniu lokálneho nálezu a zníženiu sociálnej stigmatizácie môžu prispieť aj kozmetické procedúry ako dermabrázia či laserová terapia s použitím CO<sub>2</sub> po úspešne zvládnutej liečbe [11].



**Schéma 1** • Kritéria a terapeutické postupy skleromyxedému (upravené podľa Guideline Subcommittee “Scleroderma-Morphea” of the European Dermatology Forum, 2019)

Prezentovaný kazuistický prípad spĺňa všetky 4 kritériá na stanovenie diagnózy skleromyxedému. Široká škála fyzikálnych, laboratórnych a zobrazovacích metód vylúčila postihnutie viscerálnych orgánov, avšak pri zistenej MGUS s atypickou proliferáciou plazmocytov v kostnej dreni je potrebný multidisciplinárny prístup a pravidelné sledovanie.

**Záver**

Skleromyxedém je chronická dermatóza asociovaná s monoklonálnou gamapatiou s nepredvídateľným priebehom. Riziko rozvoja systémových prejavov, robí zo skleromyxedému nielen závažný dermatologický problém, ale ochorenie s nejasnou prognózou a potrebou multidisciplinárneho sledovania.

**Literatúra**

1. Goldsmith et al. Fitzpatrick’s dermatology in general medicine. 8th edition, 2012, The McGraw- Hill Companies, USA, Volume 2, ISBN 978-0-07-166906-1.
2. Rongietti F. et Rebori A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. J Am Acad Dermatol. 2001;44:274-281.
3. Nagase H., Agematsu K., Kitano K. et al. Mechanism of hypergammaglobulinemia by HIV infection: circulation memory B-cell reduction with plasmacytosis. Clin Immunol. 2001;200(2):250-259.
4. Shibao K, Watanabe R, Saito A et al. Lichen myxedematosus associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: A case report and a review of Japanese patients. J Dermatol. 2019;46(1):e32-e33.
5. Rongioletti F, Merlo G, Cinotti E, et al. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. J Am Acad Dermatol. 2013;69:66-72.
6. Nofal A, Amer H., Alakad R, et al. Lichen myxedematosus, diagnostic criteria, classification, and severity grading. Int. J. dermatol. 2017;56:284-290.



7. Fleming KE, Virmani D, Sutton E, et al. Scleromyxedema and the dermato-neurosyndrome: case report and review of the literature. *J CutanPathol*. 2012;39:508.
8. Oh S.J., Oh S.H, Jun J. et al. Paraneoplastic atypical scleromyxedema with advanced gastric cancer. *JAAD Case report*. 2017;3: 376-378.
9. De Simone C, Castriota M, Carbone A, et al. Cardiomyopathy in scleromyxedema: report of a fatal case. *Eur J Dermatol*. 2010;20:852.
10. Cokonis Georgakis CD, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR. Scleromyxedema. *ClinDermatol*. 2006;24:493-497.
11. Guideline Subcommittee "Scleroderma-Morphea" of the European Dermatology Forum. S1-Guideline on the Diagnosis and Treatment of Sclerosing Diseases of the Skin. Expiry date: 10/2019:38-53.
12. Dinneen AM, Dicken CH. Scleromyxedema. *J Am Acad. Dermatol*. 1995; 33:37-43.
13. Blum M, Wigley FM, Hummers LK. Scleromyxedema: a case series highlighting long-term outcomes of treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG). *Medicine (Baltimore)* 2008;87:10-20.
14. Gholam P, Hartmann M, Enk A. Arndt-Gottron scleromyxedema: successful therapy within travenous immunoglobulins. *Br J Dermatol*. 2007;157:1058-1060.
15. Adam Z, Szturz P, Krejčí M, et al. Monoclonal immunoglobulin (M-Ig) and skin diseases from the group of mucinoses-scleredema adutorum Buschke and scleromyxedema. Description of four cases and an over view of therapies. *VnitrLek*. 2015 Dec;61(12): 1072-1087.
16. Cañueto J, Labrador J, Román C, et al. The combination of bortezomib and dexameth as one is an efficient therapy for relapsed/refractory scleromyxedema: a rare disease with new clinical insights. *Eur J Haematol*. 2012; 88:450.



Pre ňu.  
Pre nich.  
Pre budúcnosť.



**cimzia**<sup>®</sup>  
(certolizumab pegol)



**CIMZIA<sup>®</sup>** je biologická liečba indikovaná pre dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou plakovou psoriázou, ktorým poskytuje stálu liečbu, potrebnú počas ich života.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Cimzia je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej plakovej psoriázy u dospelých, ktorí potrebujú systémovú liečbu.<sup>1</sup>

**Skrátená informácia o lieku: Cimzia<sup>®</sup> 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.**

**Zloženie:** Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg certolizumab pegolu v jednom ml. **Indikácie:** *Reumatoidná artritída (RA):* Cimzia, v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaná na liečbu:

- stredne závažnej až závažnej, aktívnej RA u dospelých pacientov, keď je odpoveď na antireumatiká modifikujúce ochorenie (DMARD), vrátane metotrexátu, nedostatočná. Cimzia sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie MTX, alebo keď pokračovanie v liečbe MTX nie je vhodné
- závažnej, aktívnej a progresívnej formy RA u dospelých, doteraz neliečených MTX alebo inými DMARD.

**Axiálna spondylartritída:** Cimzia je indikovaná na liečbu ankylozujúcej spondylitidy (AS) - dospelí pacienti so závažnou aktívnou AS, u ktorých nedošlo k primeranej odpovedi na nesteroidné antiflogistiká (NSA) alebo ktorí ich netolerujú a axiálnej spondylartritídy bez röntgenového dôkazu AS - dospelí pacienti so závažnou aktívnou axiálnou spondylartritídou bez röntgenového dôkazu AS, avšak s objektivnými prejavmi zápalu a to zvýšeným C-reaktívnym proteínom (CRP) a/alebo podľa vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MR), u ktorých nedošlo k primeranej odpovedi na NSA alebo ktorí ich netolerujú. **Psoriatická artritída (PsA):** Cimzia, v kombinácii s MTX, je indikovaná na liečbu aktívnej PsA u dospelých, keď je odpoveď na liečbu DMARD nedostatočná. Cimzia sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie metotrexátu, alebo keď pokračovanie v liečbe metotrexátom nie je vhodné. **Plaková psoriáza:** Cimzia je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej plakovej psoriázy u dospelých, ktorí potrebujú systémovú liečbu. **Dávkovanie:** **Nárazová dávka:** Odporúčaná začiatková dávka Cimzie pre dospelých pacientov je 400 mg (podávaná vo forme dvoch 200 mg subkutánnych injekcií) v 0., 2. a 4. týždni. **Udržiavacia dávka: Reumatoidná artritída:** Po začiatkovej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s RA 200 mg každé 2 týždne. Po potvrdení klinickej odpovede sa môže zväziť alternatívne udržiavacie dávkovanie 400 mg každé 4 týždne. **Axiálna spondylartritída:** Po začiatkovej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s axiálnou spondylartritídou 200 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne. **Psoriatická artritída:** Po začiatkovej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s PsA 200 mg každé 2 týždne. Po potvrdení klinickej odpovede sa môže zväziť alternatívne udržiavacie dávkovanie 400 mg každé 4 týždne. Ak je to vhodné, s podávaním MTX sa má pokračovať počas liečby Cimziou. **Plaková psoriáza:** Po počiatkovej dávke udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s plakovou psoriázou je 200 mg každé 2 týždne. Dávka 400 mg každé 2 týždne sa môže zväziť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou. Pokračovanie v liečbe sa má starostlivo prehodnotiť u pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny prínos z liečby do prvých 16 týždňov liečby. **Spôsob podávania:** Celkový obsah (1 ml) naplnenej injekčnej striekačky sa má podávať len vo forme subkutánnej injekcie. Medzi vhodné miesta pre injekčnú aplikáciu patrí stehno alebo brucho. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok; aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako sú sepsa alebo oportúnne infekcie; stredne závažné až závažné srdcové zlyhanie (NYHA trieda III/IV). **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pred liečbou Cimziou, počas nej a po jej skončení sa musia u pacientov starostlivo sledovať znaky a príznaky infekcií, vrátane tuberkulózy. Pred začiatkom liečby Cimziou sa musia všetci pacienti vyšetriť na aktívnu alebo inaktívnu (latentnú) tuberkulóznu infekciu a HBV infekciu. V prípade, že je aktívna tuberkulóza diagnostikovaná pred liečbou alebo počas nej, liečba Cimziou sa nesmie začať a musí sa prerušiť. Napriek predchádzajúcej alebo súbežnej profylaktickej antituberkulózne liečbe sa u pacientov liečených antagonistami TNF, vrátane Cimzie, vyskytli prípady aktívnej tuberkulózy. U niektorých pacientov úspešne liečených na aktívnu tuberkulózu sa opätovne vyvinula tuberkulóza počas liečby Cimziou. U pacientov, u ktorých sa vyvinula reaktivácia HBV počas liečby Cimziou alebo u ktorých sa objavila nové príznaky kongestívneho srdcového zlyhanie alebo sa existujúce príznaky zhoršili, alebo u pacientov s hypersenzitívnu reakciou, je potrebné ukončiť podávanie Cimzie. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (III trieda NYHA) sa má Cimzia používať opatrne. U pacientov liečených antagonistami TNF sa zaznamenali prípady lymfómu, melanómu a karcinómu z Merkelových buniek. Odporúča sa pravidelné vyšetrenie kože, hlavne u pacientov s rizikovými faktormi pre kožný karcinóm. Živé vakcíny sa nemajú podávať súčasne s Cimziou. Bezpečnosť a účinnosť Cimzie u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. **Fertilita, gravidita a laktácia:** U žien vo fertilnom veku je potrebné zväziť použitie primeranej antikoncepcie. U žien, ktoré plánujú otehotnieť, vzhľadom na rýchlosť eliminácie lieku možno zväziť pokračujúce používanie antikoncepcie počas 5 mesiacov po poslednej dávke Cimzie, ale je tiež potrebné vziať do úvahy potrebu liečby žien. <sup>\*</sup> Údaje z vyše 500 prospektívne zozbieraných gravidít, ktoré boli vystavené účinkom Cimzie so známymi výsledkami gravidity, vrátane viac ako 400 gravidít vystavených Cimzii počas prvého trimestra, nepoukazujú na malformálny účinok Cimzie. Dostupné klinické skúsenosti sú však príliš obmedzené na vyvodenie záveru s odôvodnenou istotou, že s podávaním Cimzie počas gravidity nie je spojené zvýšené riziko. <sup>\*</sup> Z dôvodu inhibície TNF by Cimzia podávaná počas gravidity mohla ovplyvňovať normálnu imunitnú odpoveď u novorodenca. Cimzia sa má používať počas gravidity len v prípade, že je to klinicky potrebné. <sup>\*</sup> V klinickej štúdií bolo 16 žien liečených certolizumab pegolom (200 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne) počas gravidity. Plazmatické koncentrácie certolizumab pegolu namerané u 14 dojčiat pri narodení boli pod hranicu kvantifikácie (BLQ - Below the Limit of Quantification) pri 13 vzorkách; jedna bola 0,042 µg/ml s plazmatickým pomerom dojča/matka pri narodení 0,09 %. Vo 4. týždni a v 8. týždni boli všetky koncentrácie u dojčiat BLQ. Klinický význam nízkych hladín certolizumab pegolu pre dojčatá nie je známy. V klinickej štúdií bol u 17 dojčiacich žien liečených Cimziou pozorovaný minimálny transfer certolizumab pegolu z plazmy do materského mlieka. Percentuálny podiel materskej dávky certolizumab pegolu, ktorá prechádza na dojča počas 24 hodín, bol odhadnutý na 0,04 % až 0,30 %. Okrem toho, keďže certolizumab pegol je proteín, ktorý sa po perorálnom podaní rozkladá v gastrointestinálnom trakte, predpokladá sa, že absolútna biologická dostupnosť bude u dojčeného dieťaťa veľmi nízka. Cimzia sa preto môže používať počas dojčenia. **Interakcie:** Kombinácia Cimzie a anakinu alebo abataceptu sa neodporúča. **Nežiaduce účinky:** Časté: bakteriálne infekcie (vrátane abscesu), vírusové infekcie (vrátane pásového oparu, papilomavírusu a chrípky), eozinofilné poruchy, leukopénia (vrátane neutropénie, lymfopénie), bolesti hlavy (vrátane migrény), zmyslové anomálie, hypertenzia, nevoľnosť, hepatitída (vrátane zvýšenej hladiny pečeňových enzýmov), vyrážka, pyrexia, bolesť (na ktoromkoľvek mieste), asténia, pruritus (na ktoromkoľvek mieste), reakcie v mieste vpichu. **Uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. **Dostupné liekové formy/veľkosť balenia:** 2 injekčné striekačky. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** UCB Pharma S.A., Brusel, Belgicko. **Reg. číslo:** EU/1/09/544/001. **Dátum revízie textu:** 15.3.2019.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Liek je plne hradený z prostriedkov ZP vo všetkých schválených indikáciách v IO (indikčných obmedzeniach). Podrobné údaje nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

<sup>\*</sup>Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

**Zdroj: 1.** CIMZIA<sup>®</sup> Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).



Inspired by patients.  
Driven by science.

# Mastocytosis - „off label“ liečba omalizumabom

## Mastocytosis – „Off Label“ Treatment by Omalizumab

Bukovinská, Z., Nemilová, Š.

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

korešpondencia: nemilova@jfmf.uniba.sk

### Súhrn

Autori analyzujú výsledky prvých prípadov liečby kutánnej aj systémovej mastocytosis omalizumabom u dospelých, ale aj detí. Uvedená liečba sa ukazuje ako vysoko efektívna a bezpečná.

**Kľúčové slová:** mastocytosis, liečba, omalizumab

### Abstract

The authors analyse the first cases results of the treatment of cutaneous and also system mastocytosis by omalizumab in both adults as well as children. The mentioned treatment seems to be both highly efficient and safe.

**Key words:** mastocytosis, treatment, omalizumab

### Úvod

Čo sa týka orgánového postihnutia, klinických prejavov, ako aj vzťahu ku ochoreniam myeloproliferatívneho a lymfoproliferatívneho systému je mastocytóza ochorenie heterogénne. Toto ochorenie je sprevádzané zvýšeným počtom mastocytov v tkanivách. Mastocytóza je považovaná za relatívne zriedkavé ochorenie, ale je veľmi pravdepodobné, že množstvo prípadov je diagnosticky nesprávne klasifikovaných.

Súčasný poznatky podporujú koncept, podľa ktorého mechanizmy zvyšujúce počet mastocytov u mastocytóz sú vysoko komplexné a heterogénne. Svoju úlohu môžu zohrávať dysregulácie proliferácie a prežívania mastocytov. Sú potrebné ďalšie analýzy jednotlivých procesov podieľajúcich sa na bunkovom delení, apoptóze a bunkovom cykle mastocytov, čo umožní lepšie pochopenie príčin patologických zmien u mastocytóz. Podľa toho, ktoré orgány sú postihnuté, rozlišujeme kutánnu formu mastocytózy s izolovaným postihnutím kože a systémovú mastocytózu, s alebo aj bez postihnutia kože. Degranulácia širokého spektra zápalových mediátorov a cytokínov z mastocytov vedie k pestrým lokálnym a systémovým klinickým prejavom. V rámci tvorenia komplexnej klasifikácie mastocytóz sa ako najväčšia výzva ukazuje stanovenie hranice, do ktorej možno považovať ochorenie za hyperproliferatívny stav mastocytov, a od ktorej sa už začína ich nádorová transformácia. Klasifikácia mastocytóz sa ukazuje ako jedna z kľúčových otázok, najmä z hľadiska cielej terapie tohto ochorenia.

V diagnostike mastocytóz vychádzame z anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia, laboratórnych nálezov, zo špecifických vyšetrení. U dospelých pacientov je potrebné doplniť vyšetrenie sérovej tryptázy, molekulárne vyšetrenie mutácie c-kit v postihnutom tkanive a podrobné histopatologické vyšetrenie kostnej drene.

Súčasná možnosť liečby môžeme rozdeliť na anti-mediátorovú terapiu, zameranú na redukciiu účinkov asociovaných s degranuláciou mastocytov a cytoreduktívnu terapiu, zameranú na zníženie mastocytárneho zaťaženia.

Omalizumab je rekombinantná DNA, odvodená humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1 $\kappa$ ), cieleňá na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE), v dôsledku čoho predchádza interakcii IgE s vysoko afinitným IgE receptorm (Fc $\epsilon$ RI, Fc $\epsilon$ R2), v dôsledku čoho sa prerušuje kaskáda alergických pochodov [1, 2]. Molekuly IgE sa vysoko, ale aj nízko afinitne viažu na receptory pre Fc región IgE (Fc $\epsilon$ RI a Fc $\epsilon$ R2) na povrchu tkanivových mastocytov a cirkulujúcich bazofilov. Omalizumab svojim účinkom teda znižuje hladiny cirkulujúcich IgE väzbou na konštantný región (Ce3) IgE molekuly, v dôsledku čoho nedochádza k interakcii voľného IgE s vysoko a nízko afinitnými receptormi (Fc $\epsilon$ RI a Fc $\epsilon$ R2) [2, 3]. Redukciou hladín voľných IgE omalizumab znižuje reguláciu expresie Fc $\epsilon$ RI na bunkách zápalu, ako aj *in vivo* expresiu Fc $\epsilon$ RI na dendritických bunkách, čo ďalej navodzuje redukciiu tvorby alergén prezentujúcich T buniek, ako je blokovanie Th2 cesty alergie [2]. Omalizumab teda znižuje uvoľňovanie proinflamačných mediátorov a redukuje alergický zápal, čiastočne znižuje aktiváciu a senzitivitu mastocytov ako aj eozinofilov, a redukuje infiltráciu eozinofilov v miestach zápalu. Omalizumab sa javí ako bezpečná molekula s veľmi dobrým profilom tolerancie s incidenciou anafylaxie v menej ako 0,2 % prípadov. V klinickej praxi sa používa v liečbe chronickej spontánnej urtikárie a astmy a tiež ako „off label“ liečba mastocytosis.

Prvý prípad, kde liečba omalizumabom zlepšila klinické prejavy mastocytózy bol uverejnený v roku 2007 [4, 5]. Odvtedy bolo vo svetovom písomníctve publikovaných viacero takýchto prípadov aj v detskom veku [6].

Vo všetkých prípadoch bola mastocytóza špecifikovaná vyšetrením hladín sérovej tryptázy, vyšetrením mutácie D816V na KIT géne ako aj trepanobiopsiou kostnej drene. Sokol a spol. [4] popísali prípad 77-ročného muža s 20-ročnou anamnézou teleangiectasia macularis eruptiva perstans s opakovanými abdominálnymi kŕčmi, nauzeou, hnačkami a hypotenziou nastupujúcimi po degranulácii mastocytov. Pacient mal ťažké reakcie po poštípaní rodu Hymenoptera, mal vysoké sérové hodnoty celkových IgE (806/ml pri referenčných hodnotách 0-180) a vysoké hodnoty špecifického IgE, bol liečený na závažné ochorenie koronárnych artérií, aortálnej stenózy a hypertenzie. U pacienta nebola potvrdená systémová mastocytosis. Liečbou omalizumabom spočiatku v dávke 375 mg, neskôr 375 mg 1-krát mesačne došlo ku dramatickému zlepšeniu kožného nálezu, liečbu výborne toleroval.

Paraskevopoulos a spol. [7] liečili 25-ročného muža s opakovanými epizódami anafylaxie s urticaria pigmentosa trupu aj končatín. Trepanobiopsia pre prolongovaný aktivovaný parciálny tromboplastínový čas nebola zrealizovaná. Hodnoty celkových IgE boli 180 KU/L. Liečbou omalizumabom 300 mg mesačne, neskôr každých 7 týždňov, došlo ku výraznému zníženiu počtu mastocytov v infiltráte dermis a kompletnému ústupu anafylaktických reakcií. Liečba omalizumabom bola veľmi dobre tolerovaná. Hughes a spol. [6] liečili kutánnu mastocytózu u dvoch chlapcov vo veku 2 rokov. Obidvaja chlapci nemali mutáciu KIT D816V a sérové hladiny tryptázy boli v rámci referenčných

hodnôt. V prvom prípade liečbou 150 mg omalizumabu s.c. 1-krát sa mesiac došlo už po prvom mesiaci ku kompletnej regresii prejavov urticaria pigmentosa bez akejkoľvek celkovej symptomatológie. Liečbu pacient dobre toleroval. V druhom prípade (analogickom s prvým chlapcom) po iniciálnom podaní omalizumabu v dávke 150 mg s.c. dostal silnú zápalovú reakciu tak, že museli mu byť podané perorálne kortikosteroidy. Po dvoch týždňoch pacient dostal s.c. 300 mg omalizumabu, ďalej nasledovalo podávanie omalizumabu 300 mg každé 2 týždne mesačne a ďalej 1-krát za mesiac. Po 3 mesiacoch liečby omalizumabom došlo k úplnej regresii prejavov urticaria pigmentosa aj klinickej symptomatológie.

Broesby-Olsen a spol. [8] liečili 14 pacientov so systémovou mastocytosis omalizumabom priemerne v trvaní 17 mesiacov 300 mg s.c. mesačne. U pacientov výrazne ustúpili prejavy anafylaxie a kožných symptómov, menej gastrointestinálne, muskuloskeletálne a neuropsychické symptómy. Výrazne sa zlepšila kvalita života pacientov a neboli zaznamenané žiadne vedľajšie účinky liečby.

### Záver

Omalizumab predstavuje mimoriadne účinnú a bezpečnú liečbu kutánnu aj systémovú mastocytosis. Výrazne zlepšuje aj kvalitu života pacientov a preto liečba mastocytosis omalizumabom bude mať veľkú perspektívu.

### Literatúra

1. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(4):406-411.
2. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ. Et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368(10):924-935.
3. Zuberbier T., Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(2):171-180.
4. Sokol KC, Ghazi A, Kelly BC, Grant A. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment: mastocytosis: a review of the literature and case report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(3):266-270.
5. Strokes J, Casale TB. The use anti-IgE therapy beyond allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(2):162-166.
6. Hughes JDM, Olynyc T, Chapdelaine H, Segal L, Miedzybrodzki B, Ben-Shoshan M. Effective management of severe cutaneous mastocytosis in young children with omalizumab (Xolair). *Clin Exp Dermatol* 2018;43:573-576.
7. Paraskevopoulos G, Sifnaios E, Christodoulopoulos K, Mantopoulou F, Parakonstantis M, Saraziotis D. Successful treatment of mastocytosis anaphylactic episodes with reduction of skin mast cells after anti-IgE therapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45(2):52-55.
8. Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Mortz CG, Jensen B, Havelund T, Hermann AP, Siebenhaar F, Moller MB, Kristensen TK, Bindslev-Jensen C. Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis. Efficacy and safety observations. *Allergy* 2018; 73: 230-238.





## 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 rokov<sup>1</sup>

# HUMIRA<sup>®</sup>

## pomáha pacientom dosiahnuť požadované výsledky liečby<sup>1</sup>

### 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.<sup>1</sup>

### 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.<sup>1</sup>

### 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.<sup>1</sup>

### Psoriáza

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

#### Skrátená informácia o lieku

**Názov lieku:** Humira 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Humira 40 mg/0,8 ml injekčný roztok, Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke alebo v naplnenom pere, Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke alebo v naplnenom pere. Zloženie: adalimumab 20 mg/0,2 ml, 40 mg/0,8 ml, 40 mg/0,8 ml, 80 mg/0,8 ml. Adalimumab je rekombinantná ľudská monoclonálna protilátka, produkovaná ovčímí bunkami čínskeho škreka. **Terapeutické indikácie:** Pediatrickí pacienti: polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u pacientov od 2 rokov, artritída spojená s entezitídou u pacientov od 6 rokov, ložisková psoriáza u pacientov od 4 rokov, Crohnova choroba u pacientov od 6 rokov, hidradenitis suppurativa u pacientov od 12 rokov, uveitída u pacientov od 2 rokov. Dospelí pacienti: reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS, psoriatická artritída, psoriáza, hidradenitis suppurativa, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, uveitída. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Humira sa podáva subkutánnou injekciou. **Pediatrickí pacienti:** odporúčaná dávka je založená na telesnej hmotnosti. Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u detí od 2 rokov: hmotnosť: 10 kg až < 30 kg: 20 mg každý druhý týždeň; ≥ 30 kg: 40 mg každý druhý týždeň. Artritída spojená s entezitídou u pediatrických pacientov vo veku od 6 rokov: hmotnosť: 15 kg až < 30 kg: 20 mg každý druhý týždeň; ≥ 30 kg: 40 mg každý druhý týždeň. Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov vo veku 4 až 17 rokov: hmotnosť: 15 kg až < 30 kg: úvodná dávka 20 mg, následne 20 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky; ≥ 30 kg: úvodná dávka 40 mg, následne 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Crohnova choroba u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov: hmotnosť: < 40 kg: 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2, potom 20 mg každý druhý týždeň; ≥ 40 kg: 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2, potom 40 mg každý druhý týždeň. Uveitída u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov: hmotnosť: < 30 kg: 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom; ≥ 30 kg: 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom. **Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku od 12 rokov a s hmotnosťou aspoň 30 kg:** 80 mg v týždni 0, nasledovne dávka 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa. **Dospelí pacienti:** Reumatoidná artritída: 40 mg každý druhý týždeň. Ak dôjde u pacienta na monoterapii adalimumabom k zníženiu odpovede na liečbu Humirou 40 mg každý druhý týždeň, je možné zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň\*. Ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS a psoriatická artritída: 40 mg každý druhý týždeň. Psoriáza: úvodná dávka 80 mg, po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň po 16 týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na Humira 40 mg každý druhý týždeň prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň\*. Ak sa dosiahne adekvátna odpoveď s dávkovaním 40 mg každý druhý týždeň, dávkovanie môže byť následne znížené na 40 mg každý druhý týždeň. Hidradenitis suppurativa: úvodná dávka 160 mg, 80 mg o dva týždne, o ďalšie dva týždne pokračovať s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň\*. Crohnova choroba: 80 mg v týždni 0; potom 40 mg v týždni 2; ak je potrebná rýchlšia odpoveď na liečbu, môže sa na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2; po úvodnej liečbe sa podáva 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg každý druhý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň\*. Ulcerózna kolitída: 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2; po úvodnej liečbe 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg každý druhý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň\*. Uveitída: úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. **Starší pacienti:** nie je potrebná úprava dávky. Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene: Humira nebola študovaná v tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie. **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:** Liečba sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie Humiry sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezávládne. Pred začatím liečby musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu TBC. Možnosť reaktívacie hepatitídy B u chronických nositeľov vírusu hepatitídy B. Možný vznik alebo exacerbácia demyelinizačného ochorenia, vrátane sklerózy multiplex a Guillain-Barreho syndrómu. U pacientov s malignitou v anamnéze sa má pri zavazovaní liečby postupovať s mimoriadnou opatrnosťou. Všetci pacienti majú byť vyšetrení na prítomnosť menštruačnej kolény alebo iných príznakov pred liečbou a počas nej. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť menštruačné nepravidelnosti vrátane aplastickej anémie. Liečba môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Liečivá s iné interakcie neodporúča sa súčasné podávanie s analgikou a abataceptom. **Prezítanie v gravidite a počas laktácie:** Ženy vo fertilnom veku majú zavážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Humiry. Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoducho potrebné. Humira sa môže používať počas dojčenia. **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, leukopénia, anémia, zvýšenie hladín lipidov, bolesť hlavy, bolesť brucha, nauzea, vracanie, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, exantém, bolesť svalov, reakcia v mieste vpichu. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko. **Dátum revízie textu:** október 2018. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpisávaním lieku sa oboznámte, prosím, so Súhrmom charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na vyžiadanie u miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:** AbbVie s.r.o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, tel. č.: +421 2 50 500 777. \*Všimnite si, prosím, zmeny v Súhrme charakteristických vlastností lieku.

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

### Text článku

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

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

### Literatúra

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

### Články v časopisoch

#### Štandardný článok v časopise

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

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

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

### Organizácia ako autor

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

### Články prijaté do tlače

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

### Knihy a iné monografie

#### Osoba/y ako autor/i

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

#### Kapitola v knihe

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

### Zborník z konferencie

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

### Elektronický materiál

#### Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

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

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

Poznámky

---



**Poznámky**

---

Poznámky

---



## Ložisková psoriáza

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

## 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).<sup>1</sup>

### 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 nevyliči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvažte protituberkulóznu 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, nevoľnosť, žihľavka, vyrážka, ekzém\*. Približne u 1 % pacientov s ložiskovou psoriázou sa potvrdili neutralizačné protilátky súvisiace so zníženou klinickou odpoveďou. Približne u 8 % pacientov s PsA boli potvrdené neutralizačné protilátky bez pozorovaného vplyvu na koncentráciu alebo účinnosť lieku\*. **Interakcie:** protizápalová liečba môže ovplyvniť hladiny CYP450 - preto sa má zvažiť 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 súčasou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou\*. U pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Roztok sa nemá triasť. **Gravidita a laktácia:** ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Počas gravidity je vhodnejšie sa vyhnúť používaniu Taltzu. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť podávanie Taltzu. **Podmienky uchovávania:** uchovávať v chladničke (2°C–8°C). Neuchovávať v mrazničke, chráňte pred svetlom. Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **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.

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



# Moja pacientka mi volala, že to stále funguje!

Teraz, keď vidím, že Janka dosiahla s Cosentyxom dlhodobé výsledky\*<sup>1</sup>, 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:** Secukinumab (rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka, selektívna proti interleukínu-17A). Každé naplnené pero obsahuje 150 mg secukinumabu v 1 ml. **Indikácie:** ● Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. ● Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, keď odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu (*disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nebola dostatočná. ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná. **Dávkovanie:** **Ložisková psoriáza:** Odporúčaná dávka je 300 mg secukinumabu 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 TNF $\alpha$  (*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. \* Na základe klinickej odpovede sa dávka môže zvýšiť na 300 mg. **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:** Po uvedení lieku na trh sa u pacientov používajúcich Cosentyx zaznamenali závažné 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 liečbu. **Zápalové ochorenie čriev:** U pacientov, ktorí sa liečia Cosentyxom a majú zápalové ochorenie čriev, vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy, je potrebná opatrnosť. Pacienti 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 súčasne s Cosentyxom. Pacienti, ktorí dostávajú Cosentyx, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súčasne s Cosentyxom. V klinických skúšaníach 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 secukinumabom a midazolamom (substrát CYP3A4). **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní secukinumabu 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 secukinumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na secukinumab 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 rinítída). Zvýšil sa výskyt kandidózy sliznice alebo kože (vrátane kandidózy ezofágu), ale zaznamenané prípady boli väčšinou ľahké až stredne ťažké, nie závažné, reagovali na štandardnú liečbu a nevyžadovali prerušenie liečby. Menej často (u 0,5 % pacientov liečených secukinumabom) sa pozorovala neutropénia, vo väčšine prípadov bola mierna, prechodná a reverzibilná. V klinických skúšaníach sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na Cosentyx. Protilátky proti secukinumabu 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.

\* Všímnite si, prosím, zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku.

**Balenie:** 2 naplnené perá. **Registračné číslo:** EU/1/14/980/005. **Dátum poslednej revízie:** Október 2018

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

\* Až 5 rokov sa zachovalo takmer 100 % miery 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]