

3/2019

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

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ

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

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Redakčná rada

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc.

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe

MUDr. Peter Kozub, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. Soňa Málišová

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Prof. MUDr. Martin Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Pěčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

MUDr. Lenka Turoňová, PhD.

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Vydavateľ

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

Adresa pre korešpondenciu:

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

Návrh obálky, grafická úprava:

Mgr. Art. Eva Brezinová, ARTD; BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, e-mail: beriss@beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

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

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

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

Dátum vydania: 3. 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

V súčasnej dobe došlo v dermatovenerológii ku veľkým zmenám „vďaka“ zrušeniu centier v biologickej liečbe chronickej ložiskovej psoriázy, hidradenitis suppurativa a chronickej spontánnej urtikárie. Nakoľko sa tak stalo zatiaľ iba v dermatovenerológii, predpokladáme, že celá situácia bude precízne sledovaná zdravotnými poisťovňami a aj ministerstvom zdravotníctva. Ak sa tento krok osvedčí, je možné očakávať zrušenie centier pre biologickú liečbu aj v iných medicínskych špecializáciách.

Zrušenie centier má určite svoje benefity, ale aj riziká. Za riziko je možné považovať financovanie biologík pre ambulantných, predovšetkým neštátnych lekárov, zo strany zdravotných poisťovní. Za benefit je možné považovať odľahčenie centier pre biologickú liečbu a presunutie dost veľkej časti pacientov do spádových oblastí, prípadne obmedziť prijímanie nových pacientov, a ponechať ich na starosť svojim spádovým dermatológom, ktorí už môžu požadované biologiká predpisovať, a zároveň určovať spôsob liečby. V centrách už bola veľká kumulácia pacientov, čo komplikovalo ich dôkladné sledovanie (napríklad výskyt onkologických ochorení), ale aj včasné písanie žiadostí tak, aby bola liečba kontinuálna a účinná.

Ako odborný tím sme presvedčení, že veľa neštátnych dermatovenerológov je mimoriadne erudovaných aj v problematike liečby pacientov biologikami a bez akýchkoľvek problémov túto záležitosť profesionálne zvládnu. Tiež veríme, že pre pacientov bude výrazným prínosom, ak budú sledovaní a aj liečení v mieste bydliska a nebudú nútení za odbornou starostlivosťou cestovať, nezriedka hoc aj do niekoľko desiatok kilometrov vzdialeného centra.

Okrem zrušenia centier pre biologickú liečbu v dermatovenerológii nás budú zaujímať aj prvé skúsenosti s liečbou psoriázy, resp. hidradenitis suppurativa biosimilármi, liekmi podstatne lacnejšími ako sú tie s originálnymi molekulami, a dúfame, že to umožní liečbu väčšiemu počtu pacientov.

Ako vidieť, biologická liečba prechádza výraznými zmenami, ktorých benefity aj riziká budeme dôkladne vyhodnocovať a veríme, že získané poznatky posunú celú problematiku biologickej liečby v dermatovenerológii dopredu.

*Za odborný kolektív
Juraj Pěč*

OBSAH

3	Čas na aktualizáciu pravidiel preskripcie biologickej liečby psoriázy? Urbanček, S.
7	Účinnosť omalizumabu v liečbe chronickej spontánnej urtikárie s prejavmi angioedému The Effect of Omalizumab in the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Manifestations of Angioedema Nemilová, Š.
12	Úloha dermatológa pri včasnej diagnostike psoriatickej artritídy The Role of the Dermatologist in the Early Diagnosis of Psoriatic Arthritis Gulánová, B.

Čas na aktualizáciu pravidiel preskripcie biologickej liečby psoriázy?

Urbanček, S.

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

korešpondencia: surbancek@nspbb.sk

Úvod

14 rokov od registrácie prvého antipsoriatického biologika u nás dochádza k významnej zmene pravidiel preskripcie: prvé biologiká sa začínajú „decentralizovať“ a ktoré sú uvoľnené do dermatologických ambulancií mimo centier biologickej liečby. Pre pacientov to znamená zlepšenie dostupnosti liečby, pre dermatológov možnosť pracovať s liekmi, ktoré im indikačné obmedzenie doteraz neumožňovalo.

Biologická liečba prešla počas 14 rokov vývojom smerom k vyššej účinnosti a bezpečnosti pre pacientov. Skúsenosti, veľké počty pacientov, posunutie účinnosti a bezpečnosti liečby do inej galaxie však naznačujú potrebu ďalších zmien.

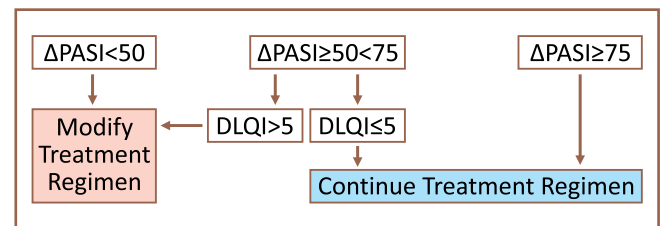
Problém č. 1 • Definícia stredne ťažkej a ťažkej psoriázy

Biologická liečba je indikovaná na liečbu stredne ťažkej a ťažkej psoriázy. Definícia stredne ťažkého respektívne ťažkého postihnutia je v závislosti od nástrojov hodnotenia rozličná. Vo všeobecnosti sa za stredne ťažkú psoriázu považuje pravidlo desiatky: PASI > 10, plocha postihnutia BSA > 10 % a index kvality života DLQI nad 10 [1].

Hodnotenia závažnosti psoriázy indexom PASI je štandardnou súčasťou každého protokolu. Napriek niektorým námietkam je uvedené skóre vhodnou metódou na hodnotenie najčastejšej formy, chronickej ložiskovej psoriázy. Hodnotenie jednotlivých položiek, ako erytém, infiltrácia, deskvamácia a postihnutá plocha odráža iba časť morfolologickej symptomatológie psoriázy. Fyzické, psychické, sociálne a ekonomické vplyvy psoriázy vyúsťujú do kumulatívnej stigmatizácie pacienta [2]. Multidoménový charakter psoriázy však značne presahuje izolované postihnutie kože. Koncept stredne ťažkej a ťažkej psoriázy v talianskych odporúčaniach publikovaných v roku 2017 kalkuluje aj silnými faktormi závažnosti psoriázy, ako lokalizácia ochorenia v problematických lokalitách (tvár, nechty, genitál), kožné symptómy, ako je bolesť a pruritus, vplyv na kvalitu života, vysoká aktivita ochorenia (novotvorba prejavov, či frekvencia relapsov) a výskyt komorbidít [3]. Index kvality života DLQI je súčasťou protokolu na non-biologickú liečbu, v žiadosti na biologickú terapiu zatiaľ absentuje.

Problém č. 2 • Definovanie liečebných cieľov

Dyskordancia je prítomná aj v koncepte liečebných cieľov systémovej liečby. Ideálnym konečným cieľom liečby je čistá, alebo takmer čistá koža (IGA O/1, PASI ≥ 90; [4, 5]. Účinnosť prvých biologík bola významne nižšia v porovnaní so súčasnými. Dolná hranica terapeutického cieľa bola PASI 50. V súčasnosti je všeobecne akceptované PASI 75 ako klinicky významné zlepšenie, ktoré je inkorporované do európskych odporúčaní [6]. Súčasný strategický algoritmus stále kalkuluje s dosiahnutým PASI 50 ako dolnej hranice úspešnosti systémovej terapie. Rozhodovacia schéma však kalkuluje aj s pacientovou perspektívou – kvalitou života (Obr.1).



Obr. 1 • Rozhodovací algoritmus systémovej liečby psoriázy

PASI a kvalita života sú spojenými nádobami, ktoré sú u väčšiny psoriatikov navzájom previazané priamou úmerou. Práca Edson-Heredia et al. porovnávala kvalitu života pacientov podľa dosiahnutého PASI. Bol zistený štatisticky významný rozdiel v hodnote indexu DLQI 0-1 medzi pacientmi s dosiahnutým PASI 50 – 90 a v skupine pacientov s dosiahnutým PASI 90 a 100 (Tabuľka č. 1; spracované podľa Edson-Heredia a spol., 2014)

Tabuľka č. 1 • Hodnota indexu DLQI v závislosti od dosiahnutého indexu PASI. PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*, DLQI = *Dermatology Life Quality Index* (spracované podľa Edson-Heredia a spol., 2014)

PASI	DLQI 0-1 (%)
Skupina 1: ≤75 (N=65)	12,7
Skupina 2: PASI 75 - 90 (N=16)	33,3
Skupina 3: PASI 90 - 100 (N=29)	79,3
Skupina 4: PASI 100 (N=32)	84,4

Inovatívne molekuly, ktoré sa na farmaceutickom trhu nedávno objavili, resp. objavajú sa v blízkej budúcnosti, pritom ponúkajú naozaj vysokú dlhodobú účinnosť pri veľmi

dobrom bezpečnostnom profile (Tabuľka č. 2). Pri uvedených dobre dostupných možnostiach liečby sú PASI 90 a 100 reálne dosiahnuteľnými cieľmi „let’s make PASI 50 passé!“.

Tabuľka č. 2 • Účinnosť novších biologík (PASI = Psoriasis Area and Severity Index, IGA = Investigator Global Assessment; [10, 11, 12, 13])

Liek	Skupina	PASI 90	PASI 100	IGA 0/1	Dĺžka sledovania	Zdroj
Sekukinumab	Anti-IL17	66,4 %	41 %	65,5 %	60 mesiacov	Bisonette
Ixekizumab	Anti-IL17	73,2 %	55,3 %	72,8 %	14 mesiacov	Gordon
Guselkumab	Anti-IL23	82,1%	49 %	82,4 %	48 mesiacov	Griffiths
Risankizumab	Anti-IL23	81 %	60 %		12 mesiacov	Gordon

Problém č. 3 • Biologická terapia ako prvolíniová systémová liečba

Koncept biologickej liečby ako prvolíniovej systémovej terapie nie je v aktuálnych podmienkach na Slovensku v najbližšom období reálny. EMA a FDA pritom zaradila 6 biologických liekov do prvej línie [2]. S prihliadnutím na celkovú záťaž ochorenia medicínske argumenty tento koncept jednoznačne favorizujú, t.z. absencia orgánovej toxicity, vyššia účinnosť, priaznivý vplyv na komorbidity, ako je psoriatická artritída, kardiovaskulárne riziká či psychické dôsledky dlhotrvajúcej nedostatočne kompenzovanej psoriázy [13, 14]. Včasne indikovaná biologická liečba predstavuje teda prevenciu fyzického ireverzibilného

poškodenia, či chronickej psychickej stigmatizácie. Uvidíme, v akom časovom horizonte sa podarí uvedený koncept implementovať do našej legislatívy.

Záver

Zostáva veriť, že presvedčivé klinické údaje a dlhoročné skúsenosti s biologickou liečbou budú dostatočnými argumentami na úpravu indikačných a preskripčných obmedzení. Konečným cieľom je naplnenie lekárovej aj pacientovej perspektívy. Je jasné, že problém má okrem medicínskej stránky aj iné, najmä ekonomické aspekty. Rozhodnutie zostane nakoniec v rukách kompetentných.

Literatúra

- Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 369-375.
- Feldman SR, Goffe B, Rice G, Mitchell M. et al. The Challenge of Managing Psoriasis: Unmet Medical Needs and Stakeholder Perspectives. *American Health & Drug Benefits* 2016; 9: 504-512.
- Gisoni P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchietti A et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J EADV* 2017; 31: 774-790.
- Puig L. PASI 90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 645-648.
- Strober B, Papp KA, Lebwohl M et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 77-82.
- Nast A, Gisoni P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2277-2294.
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J. et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: An European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 1-10.
- Edson-Heredia E, Sterling KL, Alatorre CI, Cuyun Carter G, Paczkowski R, Zarotsky V, Maeda-Chubachi T. Heterogeneity of response to biologic treatment: perspective for psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 18-23.
- Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2016; 375: 345-356.
- Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, Toth D, Lacombe A, Xia S, Mazur R, Patekar M, Charef P, Milutinovic M, Leonardi C, Mrowietz U. 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; 32: 1507-1514.

11. Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB, Randazzo B, Song M, Li S, Shen YK, Blauvelt A. Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *J Drugs Dermatol* 2018; 17: 826-832.
12. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A. et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMA-1 and UltiMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* 2018; 392: 650-661.
13. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, Groenendyk JW, Chung JH, Belur AD, Rodante J. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res* 2019; 115: 721-728.
14. D'Angelo S, Tramontano G, Gilio M, Leccese P, Olivieri I. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders. *Open Access Rheumatol* 2017; 9: 21–28.
15. Frieder J, Kivelevitch D, Fiore CT, Saad S, Menter A. The impact of biologic agents on health-related quality of life outcomes in patients with psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 14: 1- 6.

*Článok je podporený spoločnosťou AbbVie s.r.o.
(SK-SKZ-190003)*

Skyrizi™ (rizankizumab)

INHIBÍTOR IL-23

DÔLEŽITÁ ÚLOHA IL-23 V PATOGENÉZE
POMÁHA NÁJSŤ KORENE PSORIÁZY

Liek Skyrizi je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.¹

84 %

pacientov dosiahlo
SPGA 0/1 v 16. týždni
(UItIMMa-2)^{*2}

74 %

pacientov dosiahlo
PASI 90 v 16. týždni
(UItIMMa-2)^{*2}

Skrátená informácia o lieku • **Názov lieku:** Skyrizi 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, **Zloženie:** 75 mg rizankizumabu v 0,83 ml roztoku. Rizankizumab je humanizovaná monoklonálna imunoglobulínová protilátka (IgG1) produkovaná v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka pomocou technológie rekombinantnej DNA. **Terapeutické indikácie:** stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Skyrizi sa podáva subkutánnou injekciou. Odporúčaná dávka je 150 mg (dve 75 mg injekcie) podávaná subkutánnou injekciou v týždni 0, v týždni 4 a následne každých 12 týždňov. **Starší pacienti (65 rokov a viac), pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene a pacienti s nadváhou:** nie je potrebná úprava dávkovania. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** **Infekcie:** rizankizumab môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neodznie alebo nie je adekvátne liečená. **Tuberkulóza:** pacienti majú byť pred začatím liečby vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Pacienti, ktorí dostávajú rizankizumab, majú byť monitorovaní na prejavy a symptómy aktívnej TBC. Pred začatím liečby rizankizumabom má byť zvážená liečba TBC u pacientov s latentnou alebo aktívnou TBC v anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátnu liečbu. **Imunizácia:** pred začatím liečby sa má zvážiť ukončenie všetkých príslušných očkovaní podľa aktuálnych pokynov pre očkovanie. Ak pacient dostal živú vakcínu (vírusovú alebo bakteriálnu), odporúča sa počkať najmenej 4 týždne pred začatím liečby rizankizumabom. Pacientom liečeným rizankizumabom sa počas liečby a najmenej 21 týždňov po ukončení liečby nesmú podávať živé vakcíny. **Precitlivosť:** ak sa vyskytne ťažká hypersenzitívna reakcia, podávanie rizankizumabu sa má okamžite ukončiť a má sa začať príslušná liečba. **Liekové a iné interakcie:** nepredpokladá sa, že rizankizumab podlieha metabolizácii pečeňovými enzýmami alebo vylučovaniu obličkami. Nepredpokladajú sa liekové interakcie medzi rizankizumabom a inhibítormi, induktormi alebo substrátmi enzýmov metabolizujúcich lieky a nie je potrebná úprava dávky. **Bezpečnosť a účinnosť rizankizumabu v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických liekov, alebo s fototerapiou neboli hodnotené.** **Používanie v gravidite a počas laktácie:** ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a po dobu najmenej 21 týždňov po liečbe. Z bezpečnostných dôvodov sa preferuje nepoužívať rizankizumab počas tehotenstva. Nie je známe, či sa rizankizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby rizankizumabom pre matku pri zvážení rozhodnutia o ukončení/ nezačatí liečby rizankizumabom. **Nežiaduce účinky:** **veľmi časté:** infekcie horných dýchacích ciest; **časté:** infekcie tinea, bolesť hlavy, pruritus, únava, reakcie v mieste vpichu. **Balenie:** 2 naplnené injekčné striekačky. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko. **Registračné číslo:** EU/1/19/1361/001. **Dátum revízie textu:** júl 2019. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. • Pred predpísaním lieku sa oboznámte, prosím, so súhrnom 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.

▼ 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.

Literatúra: 1. SPC lieku Skyrizi. Dátum poslednej revízie textu: júl 2019. 2. Gordon K, et al. The Lancet. 2018 Aug 25; 392(10148): 650–661.

* primárny ukazovateľ v štúdií UItIMMa-2

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

SK-SKZ-190010

abbvie

Účinnosť omalizumabu v liečbe chronickej spontánnej urtikárie s prejavmi angioedému

The Effect of Omalizumab in the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Manifestations of Angioedema

Nemilová, Š.

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

korešpondencia: nemilovas@gmail.com

Súhrn

Chronická spontánna urtikária (ďalej CSU) je pomerne často sa vyskytujúca dermatóza trvajúca 6 týždňov a viac, charakterizovaná tvorbou svrbivých, prchavých pupencov angioedému, alebo obomi hojacich sa *ad integrum*. Prítomnosť angioedému ako jedného z príznakov CSU môžeme vidieť až u 30 % pacientov a jeho prítomnosť potvrdzuje horší priebeh ochorenia. Autorka prezentuje liečbu pacienta s CSU s prejavmi angioedému omalizumabom a jeho pozitívnym efektom.

Kľúčové slová: chronická spontánna urtikária, angioedém, omalizumab

Abstract

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is relatively frequent dermatosis lasting at least 6 weeks. It is characterized by the formation of itchy and volatile hives and/or angioedema, both healing *ad integrum*. The presence of angioedema as one of the symptoms of CSU is present in up to 30% of patients and its presence confirms worse outcome of the disease. The author presents a case report with positive effect of omalizumab in the treatment of CSU patient with the symptoms of angioedema.

Key words: chronic spontaneous urticaria, angioedema, omalizumab

Úvod

Urtikária je jedna z najčastejšie sa vyskytujúcich dermatóz prejavujúca sa prchavými pupencami a/alebo angioedémom. Urtikariálny výsyp je sprevádzaný intenzívnym pruritom. Chronická urtikária má významný negatívny dopad na fyzické fungovanie a psychické zdravie pacienta. Patrí medzi 20 najčastejších kožných ochorení. Výsev urtikárie pripomína typickú reakciu po kontakte so žihľavou (*urtica dioica*). Diagnostikovať samotnú urtikáriu vo väčšine prípadov nie je zložité a podľa anamnézy a typického klinického obrazu možno dospieť pomerne rýchlo k správnej diagnóze. Pri dlhotrvajúcom ochorení, kedy prechádza do chronicity a nezaberá na klasickú antihistamínovú liečbu, musíme pátrať po možnom etiopatogenetickom faktore na základe laboratórnych, fyzikálnych, zobrazovacích metód a v neposlednom rade podrobnou anamnézou pacienta, aby sme dospeli k správnej diagnóze a na základe nej pacienta správne liečili a dosiahli kompletnú remisiu prejavov urtikárie.

Etiológia a patogenéza

Spoločným znakom väčšiny urtikárií je aktivácia a degranulácia mastocytov. Degranuláciou mastocytov dochádza k uvoľneniu v nich obsiahnutých vazoaktívnych

látok – histamínu, prostaglandínu D₂, leukotriénov C₄ a B₄, proteoglykánov – heparínu, chondroitínsulfátu E, hyalorunanu, interleukínov – IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, TNF-alfa, faktor stimulujúci granulocyto-makrofágové kolónie, proteolytické enzýmy – tryptázy, chymázy, karboxyperoxidázy, katepsín [1] Tieto látky sú zodpovedné za vazodilatáciu, zvýšenie permeability cievnej steny a extravazáciu plazmy ako aj prílev buniek do urtikariálnych lézií [2]. Degranulácia môže byť vyvolaná rôznymi mechanizmami. Najčastejšie ide o anafylaktický typ reakcie sprostredkovaný stykom alergénu s IgE, ďalej o reakciu z aktivácie komplementu, z prítomnosti autoimunitných protilátok proti IgE alebo proti vysoko afinitnému receptoru IgE (Fc ϵ RI alfa), mastocytov, či bazofilov, či látok pôsobiacich priamo na mastocyty ako histamínové liberátory (rádiokontrastné látky, potraviny, bakteriálne toxíny, uštipnutie hmyzom, žľčové kyseliny, morfin, kodeín a pod. [3]. Mastocyty po degranulácii nezanikajú, ale sú nejaký čas (hodiny, dni) refraktérne voči ďalšej stimulácii, čo vysvetľuje skutočnosť, že na tom istom mieste po odznení urtiky nejaký čas nevznikajú nové prejavy – refraktérna fáza [4].

Charakteristické črty prejavov urtikárie - urtik a angioedému

Urtika má tri typické črty:

1. je charakterizovaná centrálnym opuchom rôznej veľkosti, takmer vždy obklopená reflexným erytémom;
2. je spojená so svrbením a niekedy pocitom pálenia;
3. má prchavý charakter, vzhľad kože sa normalizuje *ad integrum* na danom mieste do 24 hodín, niekedy morfy ustupujú aj skôr.

Angioedém je charakterizovaný:

1. náhlym výrazným začervenaním, alebo opuchom farby kože v nižšej derme a podkoží, často aj pod mukóznymi membránami;
2. je spojený skôr s bolesťou než svrbením a často zmenami aj pod mukóznymi membránami. Ústup je pomalší než v prípade urtiky, spravidla mizne do 72 hodín [5].

Úloha hormónov pri chronickej urtikárii

Aktivita chronickej urtikárie bola často spájaná so zmenami koncentrácie pohlavných hormónov, ako napríklad s ich cyklickými zmenami u chorých žien. Pozoruhodné je zistenie, že chronická urtikária sa u žien vyskytuje približne dvakrát častejšie než u mužov. Nedávno sa ukázalo, že dehydroepiandrosterón (DHEA) a jeho sulfátová zložka dehydroepiandrosterón sulfát (DHEA S) sú zaujímavé u pacientov s chronickou urtikáriou. DHEA a DHEA S sú hlavnými androgénmi, ktoré secernujú nadobličky človeka, a uvádza sa, že môžu hrať úlohu pri sprostredkovaní zápalovej odpovedi [6]. Pozoruhodné je, že u pacientov s chronickou urtikáriou sa preukázalo generalizované zníženie sekrécie cytokínov Th1 aj Th2. Štúdie, ktoré sa zaoberali účinkom DHEA na tvorbu cytokínov Th1 a Th2, si však vzájomne odporujú [7]. Preukázali, že u pacientov s chronickou urtikáriou bola koncentrácia DHEA S v periférnej krvi v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami významne nižšia. K dispozícii sú niektoré údaje, ktoré poukazujú, že pokles DHEA S môže u chronickej urtikárie vznikáť v dôsledku chronickeho stresu.

Klinický obraz urtikárie

Primárnym prejavom urtikárie sú silne svrbivé edematózne, ploché, ostro ohraničené elevované prejavy - pomfy, ktoré sa vysievajú rýchlo a miznú bez prejavov do 24 hodín, zatiaľ čo sa môžu tvoriť nové [8]. Pupence sú spravidla ružové, ostro ohraničené papuly ružovočervenej farby (*urticaria rubra*), niekedy môžu mať belavú farbu následkom stlačenia povrchových ciev edémom v kóriu (*urticaria porcellanea*). Často býva v okolí urtikie erytém z reflexnej vazodilatácie – axónový reflex. Veľkosť pomfov kolíše od drobných mikropapuliek až po rozsiahle plochy (*urticaria gigantea, geographica*). Výrazná exsudácia a trenie môže viesť až k vzniku pľuzgierov (*urticaria*

vesiculosa, bullosa), prípadne aj s prímiesou krvi (*urticaria hemorrhagica*), niekedy majú tvar krúžku (*urticaria annularis*). Jednotlivé urtiky môžu splývať. Subjektívnym prejavom ochorenia je svrbenie, niekedy až pálenie, či pichanie. Pruritus je najintenzívnejší pri vzniku prejavov, neskôr je miernejší. Svrbenie sa zvyčajne večer so zvyšujúcim sa vagotonickým stavom. Charakteristickým znakom je, že na koži nikdy nevznikajú stopy po škriabaní, s výnimkou urtikárii sprevádzajúcich neoplazmy (napr. hemoblastózy) [9]. Niekedy dochádza k postihnutiu slizníc sprevádzaným sťaženým dýchaním, chraptom, hnačkou, môžu byť prítomné opuchy kĺbov, teplota, celková nevoľnosť, nauzea až anafylaktický šok. Približne v 30 % prípadov je súčasne prítomný angioedém. V miestach s redším podkožným tkanivom (okolie očí, pery, vonkajšie genitálie) a na slizniciach sa tvoria buď izolovane, alebo v kombinácii s výsevom urtik výrazné nesvrbiace opuchy. Opuch slizníc postihuje najmä jazyk, hrtan a hltan, čo ohrozuje chorého zadusením. Na tento životu nebezpečný stav upozorňuje zachrípnutie pacienta [10]. Angioedém môže postihnúť aj submukózu v gastrointestinálnom trakte, kedy sa prejavuje ako bolesť rôznej intenzity, vznikajú hnačky až ileus.

Liekom prvej voľby symptomatickej terapie žihľavky sú antihistaminiká. Používajú sa v tejto indikácii už od 50-tych rokov minulého storočia, ale aj v tejto oblasti sú niektoré nové aspekty. Z farmakologického hľadiska nie je správne naďalej označovať tieto liečivá ako antagonistov histamínových H1- receptorov. Mechanizmus ich pôsobenia je inverzný agonizmus – stabilizujú inaktívnu konformáciu H1- receptorov a posúvajú tak rovnováhu v prospech inaktívneho stavu, väzba histamínu na receptor nie je potom nasledovaná zodpovedajúcou reakciou cieľového orgánu [11]. Najstaršia prvá generácia antihistaminík má však výrazné anticholinergné a sedatívne účinky na centrálny nervový systém, ktoré trvajú viac ako 12 hodín, zatiaľ čo antipruritický účinok trvá len 4 – 6 hodín. Okrem toho môže prvá generácia antihistaminík interferovať s REM fázou spánku a vplývať tak na učenie a výkonnosť [12]. Dnes sa neodporúča používať prvogeneračné antihistaminiká v rutinnom manažmente chronickej urtikárie a ako liek voľby sa odporúčajú druhoгенераčné antihistaminiká, ktoré nielenže nemajú sedatívne vedľajšie účinky, ale majú aj vyššiu účinnosť a trvanie účinku. Pokrok z hľadiska liekovej bezpečnosti zaznamenal vývoj nových moderných antihistaminík druhej generácie – cetirizínu, loratadínu, fexofenadínu, z ktorých niektoré sú úplne nesesatívne metabolity skorších sedatívnych antihistaminík. Medzi moderné antihistaminiká 2. generácie ďalej patria acrivastín, azelastín, bepotasín, bilastín, desloratadín - aktívny metabolitloratadín, ebastín, epinastín, levocetirizín, mequitazín, mizolastín, olopatadín, rupatadín. Len sedem z nich bolo testovaných pri urtikárii (cetirizín, desloratadín, fexofenadín, levocetirizín, loratadín, rupatadín, bilastín) [13]. Dnes moderné druhoгенераčné antihistaminiká je možné považovať za lieky prvej línie symptomatickej liečby urtikárie. V prvej línii liečby urtikárie preto využívame moderné druhoгенераčné antihistaminiká. Nepodávajú sa podľa potreby, ale kontinuálne. U pacientov, ktorí neprofitujú zo štandardnej dávky antihistaminík,

zvyšujeme dávku nesedatívnych antihistaminík až na štvornásobok. Ak príznaky pretrvávajú po jednom až štyroch týždňoch, pristupujeme k tretej línii liečby urtikárie, čo predstavuje terapia omalizumabom [14].

Schéma liečby CSU

1.línia liečby	Moderné druhogeneračné antihistaminiká
2.línia liečby	4-násobná dávka druhogeneračného antihistaminika
3.línia liečby	Pridať omalizumab

Pozn.: Ak došlo k exacerbácii, krátkodobu (max. 10 dní) sa môžu indikovať kortikosteroidy [14].

Kazuistický prípad pacienta s chronickou spontánnou urtikáriou aj s prejavmi angioedému

V októbri roku 2018 sa na našu kliniku dostavil 70-ročný pacient, ktorý bol odoslaný na hospitalizáciu spádovým ambulatným dermatológom s diagnózou chronická spontánnu urtikária s prítomným angioedémom. Prvé prejavy urtikárie a recidivujúcich prejavov angioedému udával od mája 2017. Na základe anamnézy a preštudovania zdravotnej dokumentácie sme zistili, že sa jedná o pacienta s duplicitným nádorovým ochorením – acinárny adenokarcinóm prostaty (diagnostikovaný v 11/2017) a *renal cell carcinoma* (diagnostikovaný v 5/2018). V objektívnom náleze v deň prijatia pacienta popisujeme symetrický opuch horných mihalníc, edém hornej pery, generalizované urtikariálne prejavy, obrovské, splyývajúce do veľkých geografických plôch predilekčne na stehnách sprevádzané intenzívnym pruritom. Pacient mal okrem základného kožného ochorenia prítomné prejavy vitiliga na dorzách rúk.

Anamnéza pacienta:

Rodinná anamnéza – bez pozoruhodností.

Osobná anamnéza – v sledovaní onkológa, v terapii triptoreliom 11,25 mg i.m. každé tri mesiace, v sledovaní hematológa z dôvodu anémie z nedostatku vitamínu B12 na substitučnej liečbe, arteriálna hypertenzia v liečbe.

Lieková anamnéza – triptorelín 11,25 mg i.m. á 3 mesiace, vit. B 12, desloratdín 5 mg 2x1 tbl. p.o., telmisartan 80 mg denne.

Alergická anamnéza – negatívna.

Sociálna a pracovná anamnéza – dôchodca, sociálne podmienky vyhovujúce.

V čase prijatia mal pacient za sebou mesačnú, kontinuálnu, dennú liečbu 4-násobnou dávkou antihistaminikami, ktorá však nebola ani čiastočne efektívna. Počas hospitalizácie pre prítomné prejavy angioedému a generalizáciu urtikariálnych prejavov sprevádzanú intenzívnym až neznesiteľným pruritom sme podávali kortikosteroidy v bolusoch – hydrokortizón denne 200 mg i.m. celkovo 5 dní po sebe, na noc bol pridaný bisulepín i.m. Pri uvedenom terapeutickom postupe sme zaznamenali zaujímavý jav. U pacienta nedošlo ani len k zmierneniu urtikariálnych prejavov, ani

k regresii prejavov angioedému. Pacient počas hospitalizácie absolvoval škálu vyšetrení: defokizačné ORL bez nálezu patológie, výter z tonzíl negatívny, stomatologické vyšetrenie negatívne, kolonoskopické vyšetrenie poukázalo na prítomnosť prianálnaj leukoplakie, v.s. vzniknutej postradiačne. Gastrofibroskopické vyšetrenie so záverom: chronická atrofická gastritída tela žalúdka. V laboratórnom obraze pri vyšetrení krvného obrazu, mineralogramu, imunoglobulínov v triede IgM, G, A, pri vyšetrení diamnooxidázy, celkových IgE, hormónov a protilátok proti štítnej žľaze sme nezaznamenali žiadnu odchýlku. Moč kultivačne, stolica na antigén *helicobacter pylori* a parazity bola negatívna. Zo zobrazovacích vyšetřovacích metód (RTG vyšetřenie hrudníka a USG vyšetřenia abdomenu) sme taktiež nedokázali žiadnu patologickú odchýlku. Urtikária aktivity – skóre (UAS7) zaznamenávané počas hospitalizácie dosiahlo najvyššiu možnú hodnotu a to 42 + denné prejavy angioedému. Diagnosticky bolo ochorenie uzavreté ako chronická spontánnu urtikária v.s. paraneoplastická etiológia pri duplicitnom nádorovom ochorení. Otázka znela, aké sú terapeutické možnosti, keďže liečba antihistaminikami ani kortikoterapia počas celého obdobia trvania ochorenia nebola efektívna. Rozhodli sme sa pre požiadanie príslušnej zdravotnej poisťovne o možnosť terapie omalizumabom. V novembri 2018 sme súhlas obdržali a pacientovi dňa 21.11.2019 bola podaná prvýkrát biologická liečba omalizumabom v štandardnej dávke 2x150 mg omalizumabu s.c. Terapeuticky sme ponechali desloratadín v dávke 2x5 mg denne. Po mesiaci sa pacient dostavil na kontrolu na druhé podanie omlizumabu, kedy nám povedal, že po prvom podaní biologika došlo k úplnej regresii prejavov angioedému, no len k čiastočnej regresii prejavov urtikárie. Dňa 19.12.2018 bol podaný omalizumab druhýkrát, v januári 2019 tretíkrát. Pacient sa dostavil na kontrolu s vypísanou kontrolnou UAS7 škálou, ktorá nadobudla hodnotu 9, bez prejavov angioedému, a teda došlo k podstatnej regresii urtik. Vo februári sme v terapii pokračovali ďalej, kedy nám pacient oznámil, že od podania omalizumabu v januári nemal žiadne urtikariálne prejavy a žiadne prejavy angioedému, nadobudol silu, energiu, kvalitný spánok a významne sa zmenila celkovo kvalita života pacienta. Do dnešného dňa pretrváva plný efekt liečby. Vzhľadom na závažnosť ochorenia sme žiadali zdravotnú poisťovňu o možnosť kontinuálneho podávania liečby, čo napokon zdravotná poisťovňa schválila.

Záver

Uvedeným kauzistickým prípadom poukazujeme, že k liečbe omalizumabom v prípade chronickej spontánnej urtikárie s prítomným angioedémom sa netreba obávať a je vhodné pristúpiť k nej aj u pacientov s onkologickou anamnézou. Omalizumab považujeme na základe vlastných skúseností na odliečených pacientoch s CSU za liek s vynikajúcim terapeutickým efektom a s veľmi priaznivým bezpečnostným profilom.

Chceme povzbudiť kolegov lekárov k tomu, aby liečba bola vhodnému pacientovi umožnená čo najskôr a zlepšila tak v krátkom čase kvalitu jeho života a rovnako aj spokojnosť lekára s výsledkom liečby.

Literatúra

1. Štork J, et al. Dermatovenerologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2008, 131.
2. Haas, Schadendorf, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reaction. *Int.ArchAllergyImmunol* 1998, 210-214.
3. Štork J, et al. Dermatovenerologie. 1. vydání. Praha: Galén, 2008, 131.
4. Hein R. Chronicurticaria: impactofallergic inflammation. *Allergy* 2002; 57, Suppl. 75: 19-24.
5. Liečba dermatovenerologických ochorení, Ročník 2, 01/2014, 23.
6. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z., Rogala B. 2006. Sérová koncentrácia dehydroepiandrosterónsulfátu u pacientiek s chronickou idiopatickou urtikáriou. *Journal of Dermatological Science* 41: 80–81, 141–145.
7. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z., Rogala B. 2006. Sérová koncentrácia dehydroepiandrosterónsulfátu u pacientiek s chronickou idiopatickou urtikáriou. *Journal of Dermatological Science* 41: 80–81, 141–145.
8. Štork J, et al. Dermatovenerologie. 1. vydání. Praha: Galén, 2008, 132.
9. Buchvald J, Buchvald D. Dermatovenerológia, SAP, Bratislava 2002.
10. Štork J, et al. Dermatovenerologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2008 2008, 133.
11. Leurs R, Church MK, Tagliabata. MH1-antihistamíny: inverzný agonizmus, protizápalové účinky a srdcové účinky. *ClinExpAllergy* 32: 489-498.
12. Church, Maurer, Simons, Bindslev-Jensen, van Cauwenberge, Bousquet, et al. 2010, p. 459-466.
13. Kubo, Senda, Ohsumi, Sakamoto, Matsumoto, Tashiro, et al. Brain histamine H1 receptor occupancyofloratadine; 2011, 133-139.
14. Zuberbier T, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 júl; 73(7):1393-1414.

*Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o.
(SK1910742856)*



PACIENTI SI ZASLŮŽIA ŽIŤ

BEZ SVRBenIA

A

BEZ PUPENCov¹

NASTAL ČAS ICH

VYSLOBODIŤ

Xolair 75 mg injekčný roztok
Xolair 150 mg injekčný roztok

Prezentácia: Omalizumab 75 mg alebo 150 mg; injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Indikácie: Alergická astma:** Xolair je indikovaný 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 akútnej exacerbácie astmy, akútneho bronchospazmu alebo status asthmaticus. Xolair môže vyvolať miestne alebo systémové alergické reakcie vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby a niekedy viac ako 24 hodín po injekcii. Anafylaxia v anamnéze nesúvisiaca s omalizumabom môže byť rizikovým faktorom pre anafylaxiu po podaní Xolairu. U malého počtu pacientov v klinických skúšaní boli zistené protilátky proti omalizumabu. Klinická významnosť protilátok proti Xolairu nie je celkom objasnená. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytovať systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná 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 skúšaní u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásené nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sinusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. **Vybrané nežiaduce reakcie: Anafylaxia:** Anafylaktické reakcie boli zriedkavé v klinických skúšaní. Na základe odhadovanej expozície lieku po jeho uvedení na trh je frekvencia hlásení približne 0,20 %. **Arteriálne tromboembolické príhody (ATE):** V kontrolovaných klinických skúšaní a v pokračujúcej observačnej štúdii sa pozorovala nerovnováha v počtoch ATE, ktoré zahŕňali cievnú mozgovú prírodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (poměr výskytu ATE oproti placebo 1,13). **Infekcie parazitmi:** U pacientov s chronicky vysokým rizikom infekcie červami ukázalo klinické skúšanie kontrolované 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

Úloha dermatológa pri včasnej diagnostike psoriatickej artritídy

The Role of the Dermatologist in the Early Diagnosis of Psoriatic Arthritis

Gulánová, B.

Dermatovenerologická klinika LF UK a UNB Bratislava

korešpondencia: barbora.gulanova@gmail.com

Súhrn

Psoriatická artritída (PsA) je chronická zápalová artropatia periférnych kĺbov, chrbtice a entéz (entéza je miesto úponu šľachy alebo ligamentu na kostný povrch a jedna zo základných štruktúr pohybového systému). PsA postihuje až jednu tretinu pacientov so psoriázou a je najčastejšou komorbiditou psoriázy. Hodnoty reumatoidného faktora (RF) a anticyklického citrulínového peptidu (anti-CCP) v sére sú zvyčajne negatívne. Postihnutie kĺbov môže predchádzať alebo sprevádzať kožné prejavy, častejšie ale nasleduje až po prejavení sa psoriatických zmien na koži. PsA sa môže objaviť v akomkoľvek veku, najčastejší nástup kĺbových ťažkostí je medzi 20 – 40 rokom. Napriek liečbe, redukcii zápalu v oblasti kĺbu ako aj úrovne poškodenia, psoriatická artritída môže byť progredujúce a deformujúce ochorenie. Ak je liečba ochorenia začatá neskoro, môže dôjsť k nezvratnému poškodeniu funkcie kĺbov až invalidizácii pacienta. Dermatológ pri včasnej diagnostike PsA zohráva kľúčovú úlohu.

Kľúčové slová: psoriatická artritída, entezitída, psoriáza

Abstract

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory arthropathy of the peripheral joints, spine, and entheses (entheses is the insertion site of tendon and ligaments to the bone surface and essential structure for locomotion). It affects one third of patients with psoriasis and is the major comorbidity of psoriasis. Rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) measurements are usually negative. It may precede, accompany, or, more often, follow the skin manifestations. Peak occurrence is between ages 20-40, women and men are equally affected. The heterogeneity of clinical presentation and course makes PsA difficult to classify and differentiate from other forms of inflammatory arthropathies. Despite the active treatment and reduction of the joint inflammation and rate of damage, psoriatic arthritis may be progressively deforming arthritis. The loss of function and permanent disability can develop if the treatment is delayed. Therefore the dermatologist can be the first healthcare professional to detect PsA in patients with psoriasis and the disease can be treated appropriately.

Key words: psoriatic arthritis, enthesitis, psoriasis

Úvod

Definovanie psoriatickej artritídy

Rodina spondyloartritíd zahŕňa PsA, ankylozujúcu spondylitídu (AS), juvenilnú spondyloartritídu, nediferencovanú spondyloartritídu, artritídu spojenú s akútnou prednou uveitídou, reaktívnu artritídu a enteropatickú artritídu. PsA je charakterizovaná ojedinelou séropozitívou na reumatoidný faktor a anti-CCP a je asociovaná s HLA-B27 pozitívou obzvlášť u pacientov s axiálnym postihnutím [1]. Medzi ďalšie znaky patrí entezitída, daktylitída, iritída, periférna artritída (oligoartikulárna asymetrická a polyartikulárna symetrická), spondylitída. Klinický priebeh býva variabilný. Heterogenita klinického obrazu a priebehu spôsobuje ťažkosti pri klasifikácii a odlíšení PsA od ostatných foriem spondyloartritíd a zápalových artropatií. Daktylitída sa prejavuje ako tzv. „párkovité prsty“ (*sausage-like digits*) – difúzny opuch celého prsta. Entezitída (zápal v oblasti úponu šľachy alebo ligamentu)

je charakteristická pre všetky HLA-B27 asociované spondyloartropatie a je významným diferenciálnym faktorom odlišujúcim PsA a iné spondyloartritídy od reumatoidnej artritídy. Najčastejšie sa vyskytuje asymetrická artritída postihujúca jeden alebo viac drobných kĺbov rúk a nôh, a toproximálne interfalangeálne (PIP), distálne interfalangeálne (DIP), metatarsofalangeálne alebo metakarpofalangeálne (MCP) kĺby. Počas akútnej fázy je kĺb červený, horúci a bolestivý. Dlhšie trvajúci zápal spôsobuje opuch mäkkých tkanív na oboch stranách kĺbu („párkovitý prst“) a obmedzuje pohyblivosť. U týchto pacientov s periférnou artritídou býva signifikantne zvýšená hladina HLA-DR7 [2]. Vo všeobecnosti klinické prejavy zápalovej artritídy zahŕňajú predĺženú rannú stuhnutosť, bolesti kĺbov, citlivosť kĺbov, opuch kĺbov, bolesť v oblasti entéz, opuchnuté prsty a bolesti chrbta. Pri nezápalovej artritíde sú zápalové parametre nízke, krepitus, asymetrické postihnutie kĺbov, postihnutie distálnych interfalangeálnych kĺbov, chýba prolongovaná ranná stuhnutosť a kostné výrastky

okolo kĺbov. Pre diagnostiku psoriatickej artritídy sú aktuálne používané CASPAR klasifikačné kritéria (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*). Podľa týchto kritérií

má pacient PsA, ak trpí zápalovým muskuloskeletálnym ochorením (kĺby/chrbtica/šľachy) a pritom dosiahne 3 a viac bodov podľa nasledovných kritérií:

Kritérium	Bodová hodnota	Popis
Psoriáza		
Aktuálne prítomná	2	Na koži alebo vlasatej časti – reumatológ/dermatológ
V osobnej anamnéze	1	Údaj – pacient, praktický lekár, reumatológ, dermatológ
V rodinnej anamnéze	1	1st./2st. príbuzný
Psoriáza nechtov	1	Onychodystrofia/lýza, bodkovanie, hyperkeratóza pri objektívnom vyšetrení
RF negatívny	1	ELISA, nefelometria (nie LATEX)
Daktylitída	1	Aktuálne globálny opuch prsta alebo podľa reumatológa
Rádiologické zmeny	1	Paraartikulárne osifikácie na RTG snímkach rúk, nôh, nie osteofyty

Na včasnú diagnostiku PsA sú v praxi používané 3 nástroje/dotazníky:

- PEST - *The Psoriasis Epidemiology Screening Tool*
- PASE - *The Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation*
- ToPAS - *The Toronto psoriatic arthritis screening*

PEST dotazník je validovaný skríningový nástroj pre PsA aj v slovenskom jazyku. Odporúča sa, aby pacienti so psoriázou a ktorí nemajú stanovenú diagnózu PsA vyplnili každoročne dotazník PEST. Skóre 3 alebo viac znamená, že treba zvážiť konzultáciu u reumatológa. Súčasťou dotazníka je kresba, na ktorej pacient vyznačí kĺby, ktoré mu spôsobujú alebo v minulosti spôsobovali bolesť alebo boli opuchnuté.

PASE sa skladá z 15 bodov zameraných na psoriatických pacientov s muskuloskeletálnym ochorením.

ToPAS je 12 bodový dotazník, kde pacienti používajú obrázky psoriatických ložísk, ochorenia nechtov, zapálených kĺbov a daktylitídy. Na porovnanie, najdostupnejší nástroj/dotazník je PEST, ToPAS má mierne vyššiu senzitivitu ako PASE pri identifikovaní PsA u pacientov so psoriázou, ale všetky tieto dotazníky majú vysokú mieru falošne pozitívnych odpovedí, a tým je ich špecifická nízka [3, 4].

Asociácia medzi výskytom psoriázy na tele a psoriatickou artritídou

Aj keď sa psoriáza môže objaviť na akejkolvek oblasti tela, sú isté manifestácie psoriázy, ktoré by mohli slúžiť ako prediktor PsA. Viaceré štúdie potvrdili, že PsA je častejšia u pacientov so psoriázou kapilícia, psoriázou v oblasti intergluteálnej ryhy a psoriázou nechtov. CASPAR kritériá spĺňalo 83 % pacientov s postihnutím kapilícia a nechtov, 40 % pacientov s perianálnymi alebo intergluteálnymi ložiskami a 40 % pacientov s izolovaným postihnutím kapilícia [3]. Aj keď nechtová psoriáza je častá u stredne závažnej a závažnej psoriázy aj bez PsA, je ešte častejšia u pacientov so PsA (až 80 %). Udáva sa, že postihnutie nechta súvisí s postihnutím distálneho falangu prsta pri PsA. Je to

dané fyziologickým korelátom medzi nechtom a entézou. Šľacha extenzora prsta, ktorá sa upína na distálny phalanx, je spojená s nechtovým lôžkom, čo vlastne znamená, že fascia nechtového lôžka je entéza. Tým sa vysvetľuje, že zápal tejto oblasti umožňuje vznik nechtového jamkovatenia (*pitting*) [3].

Diferenciálna diagnostika psoriatickej artritídy odreumatoidnej artritídy

PsA postihuje ženy a mužov v rovnakom pomere, reumatoidná artritída (RA) má vyšší výskyt u žien. RA postihuje skôr metakarpofalangeálne a proximálne interfalangeálne kĺby, PsA postihuje distálne interfalangeálne kĺby minimálne u 50 % pacientov. RA má tendenciu k symetrickému postihnutiu kĺbov, PsA má skôr asymetrickú distribúciu, hoci časom sa môže vyvinúť aj polyartikulárne symetrické postihnutie. PsA často postihuje všetky kĺby daného prsta, vedie k tzv. lúčovému postihnutiu. Pri RA nebýva postihnutá chrbtica, naproti tomu pri PsA až 40 – 50% pacientov má postihnutie chrbtice, ktoré sa prejavuje ako unilaterálna sakroiliitída a/alebo objemné paramarginálne a vertikálne syndezmofyty. Entezitídy a daktylitídy sú príznaky PsA. Kožné prejavy psoriázy sú symptómom, ktorý napomáha diagnostike PsA. Pri PsA býva postihnutie nechtov častejšie ako pri samotnej kožnej forme psoriázy [1].

Odlíšenie psoriatickej artritídy od osteoartritídy (OA) a dny

Pri postihnutí distálnych interfalangeálnych kĺbov je nutné odlíšiť PsA od osteoartritídy. PsA má charakter zápalovej artritídy, pri OA nebýva kĺb zapálený. Na pohmat je pri PsA opuch kĺbu mäkký, pri OA sú zhrubnutia kĺbov tuhé, v dôsledku vytvorených osteofytov. Nechtové postihnutie – jamkovanie (*pitting*) sa vyskytuje len pri PsA, nie pri OA. Psoriatická monoartritída najmä pri prstoch na nohách sa ľahko môže zameniť na dnu. Hladina kyseliny močovej v sére býva často zvýšená aj u pacientov so PsA, pretože metabolický syndróm a obezita je u pacientov so psoriázou veľmi častou komorbiditou. Pri dne býva zapálené aj periartikulárne tkanivo, čo pri PsA nie je [1].

Odlíšenie PsA od ostatných spondyloartropatií

Spondylitída pri PsA nie je taká ako pri ankylozujúcej spondylitíde (AS). Pacienti so PsA bývajú pohyblivejší a unilaterálna sakroiliitída býva nižšieho stupňa než u pacientov s AS, kde je sakroiliitída typicky bilaterálna a paramarginálne syndezmofyty sú zriedkavé. Periférna artritída je častejšia pri PsA. Iba 2 % pacientov s PsA majú izolované postihnutie chrčtice, kým 10 % pacientov s AS má psoriázu. AS začína koncom druhej dekády života alebo začiatkom tretej dekády, kým PsA sa zvyčajne objavuje v štvrtjej dekáde života.

Laboratórne vyšetrenia

Špecifický marker na určenie PsA neexistuje, preto zostáva diagnózou *per exclusionem*. Pacienti s PsA majú zápalové parametre v norme, 4,6 % pacientov má pozitívny reumatoidný faktor, 7,6 % pacientov má pozitívne anti-CCP. HLA-B27 pozitívita je prítomná asi u 25 % pacientov s PsA. Zvýšenie C-reaktívneho proteínu v sére a zvýšená sedimentácia erytrocytov, resp. oba tieto zápalové parametre sú prítomné iba u 40 % pacientov [1].

Zobrazovacie metódy

CASPAR klasifikačné kritériá určili juxtaartikulárnu novotvorbu kosti ako jedinú rádiologickú črtu na odlíšenie PsA od RA. Pacienti s PsA majú menej závažné rádiologické zmeny než pacienti s AS. PsA vykazuje na röntgenovom obraze zúženie kĺbnej štrbiny, excentrické erózie kĺbu a proliferáciu novej kosti, charakterizovanú periostitídou, kostnými ankylozami a entezofytmi (abnormálne kostné štruktúry pri úpone šľachy alebo ligamenta). V axiálnej kostre sú pri PsA prítomné zmeny ako unilaterálna sakroiliitída a objemné paramarginálne a vertikálne syndezmofyty. Pri diagnostikovaní entezitídy a synovitídy je zobrazovacou metódou voľby magnetická rezonancia alebo ultrasonografia [1, 2, 3].

Liečba

Liečba PsA je komplikovaná heterogenitou klinického obrazu a jej priebehom, čo často vedie k oneskoreniu stanovenia správnej diagnózy. Dôležité je stanoviť aktivitu ochorenia a zabrániť zhoršovaniu prejavov. Európska liga proti reumatizmu (*The European League Against Rheumatism* – EULAR) a Skupina pre výskum a hodnotenie psoriázy

a psoriatickej artritídy (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* – GRAPPA) vypracovali odporúčania na liečbu PsA a účelné používanie nesteroidných protizápalových liečiv (*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* – NSAIDs) a tradičných chorobu modifikujúcich liečiv (*Disease modifying antirheumatic drugs* – DMARDs): metotrexát, sulfasalazín, leflunomid, cyklosporín). NSAIDs sú odporúčané na liečbu bolesti a zápalu u pacientov s periférnou artritídou, axiálnym poškodením a entezitídami. DMARDs sú odporúčané na liečbu periférnej artritídy, daktylitídy a kožného či nechtového postihnutia.

U pacientov s miernym oligoartikulárnym postihnutím môžu byť efektívne nesteroidné protizápalové lieky v kombinácii s intraartikulárnymi injekciami kortikosteroidov. U pacientov so závažnejšími príznakmi sú ako začiatočná liečba predpisované DMARDs. Leflunomid je efektívny na periférnu artritídu ale nie na psoriázu. Preparáty blokujúce TNF α : (adalimumab, certolizumab, etanercept a golimumab) potláčajú kožný a kĺbový zápal a spomaľujú progresiu, dokázateľnú zobrazovacími metódami. Efektívne sú aj na entezitídy, daktylitídy a AS. Ustekinumab, blokátor p40 podjednotky IL-12 a IL-23 je efektívny na liečbu psoriázy a PsA, aj keď liečba kožnej formy ochorenia je presvedčivejšia ako liečba PsA. Ustekinumab nie je efektívny v liečbe AS. Na liečbu PsA a AS je na Slovensku schválená a kategorizovaná liečba inhibítorom IL-17A sekukinumabom. Sekukinumab preukázal významné potlačenie kožného a kĺbového zápalu, spomaľuje rádiografickú progresiu, je účinný v liečbe entezitídy a daktylitídy a takisto je účinný v liečbe AS [1, 2, 3]. Popri medikamentóznej liečbe by mal byť pacient poučený aj o režimových opatreniach pri kontrole zápalu. Zmena životného štýlu, ukončenie fajčenia, zníženie hmotnosti, primeraná fyzická aktivita, cvičenie a zvládanie stresových podnetov sú takisto dôležitou súčasťou manažmentu psoriatickej artritídy.

Záver

Psoriatická artritída je závažná forma artritídy, kde sa u mnohých pacientov vytvárajú deformity a v dôsledku kĺbneho postihnutia dochádza k strate funkcie kĺbu. Erózie kostí sú prítomné u 47 % pacientov v priebehu dvoch rokov napriek užívaniu tradičných chorobu modifikujúcich liekov. Spontánny ústup PsA je extrémne zriedkavý [1]. Dermatológ má často jedinečnú šancu vysloviť podozrenie na psoriatickú artritídu ako prvý, odoslať pacienta k reumatológovi, aby sa primeraná liečba mohla začať čo najskôr.

Literatúra

1. Habif T, et al. *Clinical Dermatology: a color guide to diagnosis and therapy*, 6. vydanie. St. Louis, Missouri: Elsevier [2015], ISBN: 9780323261838.
2. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017, 376: 957-970.
3. Gottlieb A, Merola JF: Psoriatic arthritis for Dermatologists. *J Dermatolog Treat* 2019, 1-18. doi: 10.1080/09546634.2019.1605142 [Epub ahead of print].
4. Šteňová E, Kozub P. PEST-dotazník na skrining psoriatickej artritídy u pacientov so psoriázou. *LDVO* 2018, (6)1: 9-11.

POKYNY PRE AUTOROV

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

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

Požiadavky na rukopisy

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

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

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

Obrazové prílohy odosielajte v elektronickej podobe vo formáte „tiff“, „eps“ alebo „jpg“, číslojte v poradí, v akom sú citované v texte, ukladajte 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).

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

Druhá strana má obsahovať súhrn (nie dlhší ako 150 slov pri neštrukturovanom súhrne a 250 slov pri štrukturovanom súhrne, ktorý je vyžadovaný pri Pôvodných prácach). Súhrn musí zoznámiť s cieľom štúdie, základnými postupmi, hlavnými zistenými faktami (pokiaľ možno, uvádzajte konkrétne údaje a ich štatistickú signifikáciu) a so základnými závermi. Musí zdôrazniť nové a dôležité aspekty práce. Štrukturovaný súhrn musí obsahovať nasledujúce súčasti: Cieľ, Súbor a metodika, Výsledky, 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.



Ložisková psoriáza

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

Psoriatická artritída (nehradená indikácia)

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

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:

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

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere. **Účinná látka:** ixekizumab 80 mg v 1 ml. **Indikácie:** liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Liečba aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD). **Kontraindikácie:** závažná precitlivosť na liečivo alebo na pomocné látky, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Opatrnosť u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou. Ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu alebo ak sa infekcia stane závažnou, podávanie Taltzu prerušte, kým sa infekcia nevylieči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvážte protituberkulóznou liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivenosti. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivenosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní Taltzu pacientom so zápalovým črevným ochorením vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy a pacienti majú byť dôkladne sledovaní. Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. Taltz obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie a infekcie horných dýchacích ciest. Ďalej boli hlásené: tinea, herpes simplex, chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, neutropénia, trombocytopenia, angioedém, anafylaxia, orofaryngeálna bolesť, nevoľnosť, žihľavka, vyrážka, ekzém. Približne u 1 % pacientov s ložiskovou psoriázou sa potvrdili neutralizačné protilátky súvisiace so zníženou klinickou odpoveďou. Približne u 8 % pacientov s PsA boli potvrdené neutralizačné protilátky bez pozorovaného vplyvu na koncentráciu alebo účinnosť lieku. **Interakcie:** Neuvádza sa. **Dostupné liekové formy:** Balenie s 2 naplnenými perami (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkovanie a spôsob podávania:** **Ložisková psoriáza:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. **PsA:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. Dávkovanie pre pacientov s PsA so súčasne stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou. U pacientov vo veku \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:** uchovávajte v chladničke (2°C–8°C). Neuchovávajte 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:** júl 2019.

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 3129.

Referencia: 1. SPC Taltz

Eli Lilly Slovakia s. r. o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, tel.: +421 220663111, fax: +421 220663129



Moja pacientka mi volala, že to stále funguje

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

To je Cosentyx

Cosentyx[®]
sekukinumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

Názov lieku: Cosentyx 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere. **Prezentácia:** Sekukinumab (rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka, selektívna proti interleukínu 17A). Každé naplnené pero obsahuje 150 mg sekukinumabu v 1 ml. **Indikácie:** ● Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátni 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 sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. **Psoriatická artritída:** U pacientov so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu anti-TNF α (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 zvoliť antituberkulóza liečba. * **Zápalové ochorenie čriev:** U pacientov, ktorí sa liečia Cosentyxom a majú zápalové ochorenie čriev, vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolititídy, 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 súbežne s Cosentyxom. Pacienti, ktorí dostávajú Cosentyx, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podať súbežne s Cosentyxom. V klinických skúšaní sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní Cosentyxu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. V skúšaní u pacientov s ložiskovou psoriázou sa nepozorovala žiadna interakcia medzi sekukinumabom a midazolamom (substrát CYP3A4). **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití sekukinumabu u gravidných žien. Ženy v plodnom veku majú počas liečby a najmenej 20 týždňov po skončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na sekukinumab u dojčených detí treba rozhodnúť, či ukončiť liečbu, alebo ukončiť dojčenie počas liečby a do 20 týždňov po skončení liečby. **Nežiaduce účinky:** Profily bezpečnosti pozorované u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, alebo ankylozujúcou spondylitídou liečených Cosentyxom sa zhodujú. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek boli infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída a 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 sekukinumabom) sa pozorovala neutropénia, vo väčšine prípadov bola mierna, prechodná a reverzibilná. V klinických skúšaní sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na Cosentyx. Protilátky proti sekukinumabu sa vytvorili u menej ako 1 % pacientov liečených Cosentyxom počas liečby trvajúcej do 52 týždňov. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku.

* Všimnite si, prosím, zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Dostupné veľkosti balenia: 2 naplnené perá alebo multibalenie obsahujúce 6 naplnených pier (3 balenia po 2). **Registračné čísla:** EU/1/14/980/005, EU/1/14/980/007. **Dátum poslednej revízie:** Marec 2019

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

* Až 5 rokov sa zachovalo takmer 100 % mieru odpovede PASI.
1. Bissouette 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]