

4/2019

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

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Redakčná rada

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc.

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe

MUDr. Peter Kozub, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. Soňa Málišová

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Prof. MUDr. Martin Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Pěčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

MUDr. Lenka Turoňová, PhD.

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Vydavateľ

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

Adresa pre korešpondenciu:

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

Návrh obálky, grafická úprava:

Mgr. Art. Eva Brezinová, ARTD; BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, e-mail: beriss@beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

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

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

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

Dátum vydania: 4. štvrtrok 2019

©2019, B E M E R, s.r.o.

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



OBSAH

3	Skúsenosti so sekukinumabom v našej praxi The Experience with Secukinumab in our Practice Kampe, T., Baloghová, J., Baranová, Z.
7	Klinická účinnosť guselkumabu u biologicky naivných pacientov Clinical Efficacy of Guselkumab in Biologically Naive Patients Breznická, M.
13	Heterogenita klinických fenotypov juvenilnej psoriatickej artritídy a podstata rozdielov oproti psoriatickej artritíde dospelých The Heterogeneity of Juvenile Psoriatic Arthritis Clinical Phenotypes and the Nature of Differences from Adult Form of Psoriatic Arthritis Turoňová, L., Pěč, J.
20	Zmeny štvrtej edície Klasifikácie tumorov mäkkých tkanív ktoré sa týkajú aj biopsie kože Changes of the Fourth Edition of the Classification of the Soft Tissue Tumours, Concerning also Biopsy of Bones Adamicová, K., Fetisovová, Ž.



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 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 cievnou 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

Skúsenosti so sekukinumabom v našej praxi

The Experience with Secukinumab in our Practice

Kampe, T., Baloghová, J., Baranová, Z.

Klinika dermatovenerológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice a LF UPJŠ

korešpondencia: tomaskampe@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú súbor 25 pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou ložiskovou psoriázou liečených sekukinumabom. Sekukinumab v reálnej klinickej praxi potvrdil vysokú mieru účinnosti a dlhodobé udržanie na liečbe.

Kľúčové slová: psoriáza, sekukinumab

Abstract

The authors present collection of 25 moderate to severe chronic plaque psoriasis patients treated with secukinumab. Secukinumab confirmed high efficiency and long term drug survival in real world setting.

Key words: psoriasis, secukinumab

Úvod

V klinickej praxi nie sú zriedkavé závažné prípady psoriázy a psoriatickej artritídy s relabujúcim priebehom, kritickým zhoršením kvality života a dlhodobým postihnutím u pacientov bez ohľadu na vek a pohlavie. Konvenčná systémová terapia týchto foriem ochorenia sa vyznačuje protizápalovými a imunosupresívnymi účinkami. Avšak aj pri použití dostupných možností liečby stále existujú pacienti, u ktorých psoriáza nie je kontrolovateľná. Identifikácia nových patogenetických cieľov a nové ciele inibítory, ako napríklad sekukinumab, inibítor interleukínu IL-17A s vysokou účinnosťou a dobrým bezpečnostným profilom predstavujú posun v liečbe závažných foriem ochorenia a umožňujú dosiahnuť klinickú remisiu, zmierniť príznaky, ale tiež výrazne zlepšiť kvalitu života pacientov.

Ciele

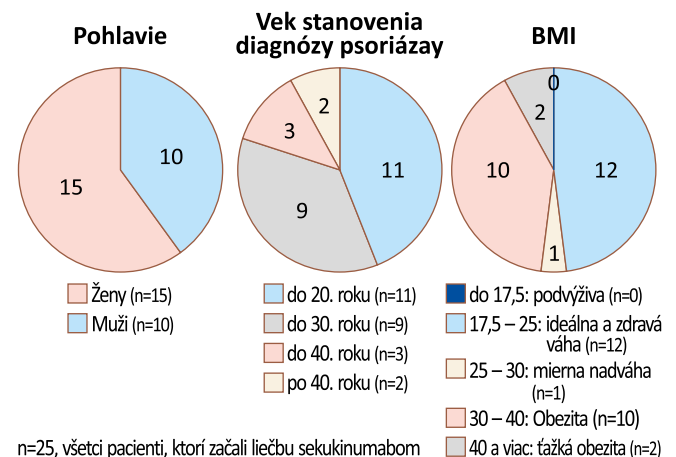
Popísať naše skúsenosti, vzorce liečby a účinnosť sekukinumabu v našej praxi.

Metódy

Do retrospektívnej analýzy bolo zahrnutých 25 po sebe idúcich pacientov vo veku nad 18 rokov liečených sekukinumabom, ktorí začali terapiu v období od júla 2016 do júna 2019. Sekukinumab sa podával v dávke 300 mg jedenkrát týždenne počas piatich týždňov a potom jedenkrát mesačne formou podkožnej injekcie. Účinnosť sa hodnotila podľa stupňa zlepšenia indexu závažnosti psoriázy PASI, zaznamenávali sa aj nepriaznivé udalosti a dôvody prerušenia.

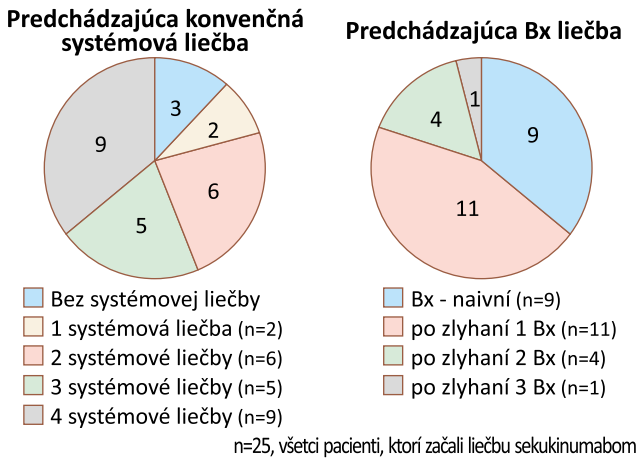
Výsledky

Celkom bolo hodnotených 25 pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou, 60 % žien a 40 % mužov. Ochorenie sa manifestovalo u 44 % pacientov do 20. roku, u 36 % do 30. roku, u 12 % do 40. roku a u dvoch pacientov po 40. roku života. Až 52 % pacientov malo miernu nadváhu, obezitu alebo ťažkú obezitu podľa Body Mass Indexu (BMI) (Graf 1). Jeden pacient mal závažné palmoplantárne postihnutie, 17 pacientov (68 %) postihnutie kapilícia, 10 pacientov (40 %) závažné postihnutie nechtov a 6 pacientov (24 %) malo súčasne psoriatickú artritídu.

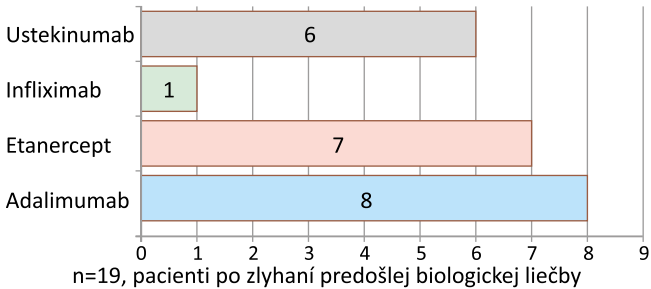


Graf 1 • Demografické údaje pacientov

U väčšiny pacientov (88 %) predchádzala biologickej liečbe konvenčná systémová liečba cyklosporínom A, metotrexátom, acitretínom alebo fototerapia, u 3 pacientov bola táto liečba kontraindikovaná. U 15 pacientov (60 %) bola dôvodom nastavenia na liečbu sekukinumabom strata účinnosti predošlého biologika, u jedného pacienta to boli nežiaduce účinky počas liečby predošlým biologikom, deväť pacientov boli biologicky naivní (Graf 2). Predchádzajúcu biologickú liečbu zobrazuje Graf 3.

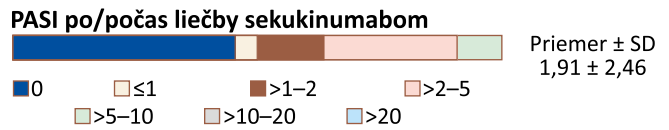
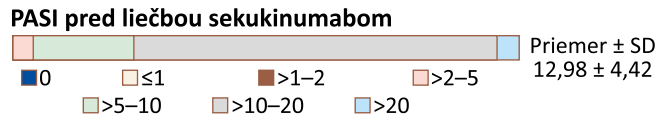


Graf 2 • Predchádzajúca systémová liečba

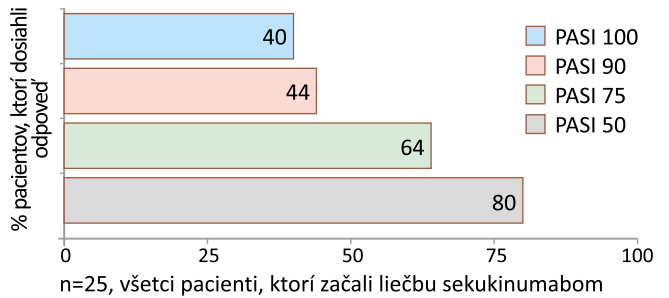


Graf 3 • Predchádzajúca biologická liečba

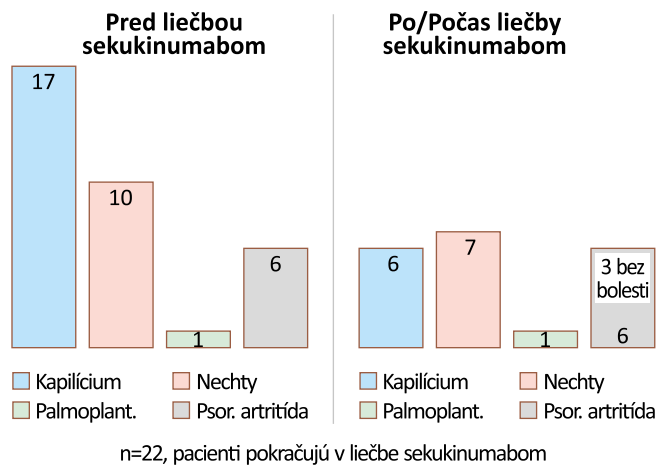
Účinnosť liečby sekukinumabom bola hodnotená indexom PASI. Priemerný pokles PASI indexu bol $10,6 \pm 3,98$ (Obr. č. 1), 11 pacientov (44 %) dosiahlo odpoveď PASI 0 – 1 (Obr. č. 2). Päť pacientov (20 %) vyžadovalo kombinovanú liečbu metotrexátom, 3 pacienti (12 %) z dôvodu nedostatočnej účinnosti, 2 pacienti (8 %) z reumatologickej indikácie pre pridruženú psoriatickú artritídu. Úplné vymiznutie psoriázy vlasovej pokožky bolo zaznamenané u 11 pacientov (50 %), nechtového postihnutia u 3 pacientov (13,6 %), výrazné zlepšenie až úplné vymiznutie bolesti kĺbov u 3 pacientov s pridruženou psoriatickou artritídou (Obr. č. 3). Miera perzistencie bola odhadnutá podľa Kaplan-Meierovej metodiky. Po 2 rokoch liečby bola pravdepodobnosť zotrvania na liečbe viac ako 80 % (Obr. č. 4). 3 pacienti (12 %) liečbu ukončili pre sekundárne zlyhanie, u žiadneho pacienta sa nevyskytli závažné nežiaduce účinky.



Obr. č. 1 • Závažnosť psoriázy pred liečbou a zmena PASI počas liečby sekukinumabom

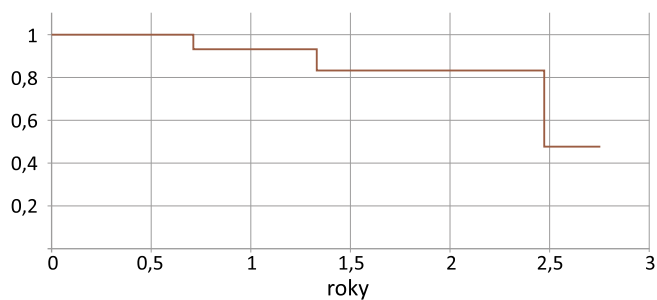


Obr. č. 2 • Podiel pacientov dosahujúcich odpovede PASI 50, PASI 75, PASI 90 a PASI 100



Obr. č. 3 • Odpoveď na liečbu ťažko liečiteľných foriem a psoriatickej artritídy

Kaplan – Meierova krivka



n=25, všetci pacienti, ktorí začali liečbu sekukinumabom

Obr. č. 4 • Dlhodobá liečba: pravdepodobnosť zotrvania na liečbe

Záver

Sekukinumab v monoterapii preukázal u našich pacientov v podmienkach reálnej klinickej praxe vysokú mieru účinnosti. 44 % pacientov dosiahlo úplné alebo takmer úplné vyliečenie kožných prejavov, vrátane ovplyvnenia postihnutia ťažko liečiteľných oblastí. Neboli pozorované žiadne významné rozdiely v účinnosti medzi pacientami podľa predošlej biologickej liečby. Kombinovanú terapiu vyžadovali väčšinou pacienti s pridruženou psoriatickou artritídou. Počas liečby neboli zaznamenané závažné nežiaduce účinky a liečba bola dobre tolerovaná. Dlhodobá liečba vykazovala vysokú mieru perzistencie.

Literatúra

u autora

Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o.
SK2001786654

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

 **Tremfya**TM
(guselkumab)

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

Nový mechanizmus
účinku^{2,3}

**PRVÝ SELEKTÍVNY
IL-23 INHIBÍTOR**

Vyššia účinnosť
v porovnaní
s adalimumabom^{2,3}



Preukázaný dlhodobý
terapeutický efekt⁴



Pohodlný
dávkový režim
(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 dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky závažná aktívna infekcia. **Zvláštne upozornenie:** Tremfya môže zvýšiť riziko infekcie. Pred začatím liečby Tremfyou sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulóza liečba sa má zaväziť pred začatím liečby Tremfyou u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivenosti, podávanie Tremfye sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby Tremfyou sa má zvážiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným Tremfyou sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba Tremfyou prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. 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 Tremfye 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 súčasne so substrátmi CYP450. Bezpečnosť a účinnosť Tremfye v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa nehodnotili. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka Tremfye je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby. Podrobné info v SmPC. **Ťarchovosť 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 Tremfye počas gravidity. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť liečbu Tremfyou alebo sa vyhnúť jej začatiu so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Tremfyou pre ženu. **Možná lieková závislosť:** Nevyvoláva závislosť. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke, chrániť pred mrazom a svetlom. **Dátum poslednej revízie textu:** 10/2019. **Spôsob výdaja lieku:** Liek je viazaný na lekársky predpis. Skôr, ako liek predpíšete, oboznáňte 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)2/3240 8400, <https://www.janssen.com/slovakia/>
*aktuálne zmeny v SmPC

Referencie: 1. Súhrn charakteristických informácií o lieku Tremfya 100 mg injekčný roztok, dátum revízie textu: 10/2019. 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: 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology; September 13-17, 2017; Geneva, Switzerland.

janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

CP-122772

Klinická účinnosť guselkumabu u biologicky naivných pacientov

Clinical Efficacy of Guselkumab in Biologically Naive Patients

Breznická, M.

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

korešpondencia: mbreznicka@nspbb.sk

Súhrn

Konvenčná systémová liečba psoriázy je pre pacienta nielen obmedzujúca, ale prináša so sebou množstvo nežiaducich účinkov, interakcií a dĺžka užívania je limitujúca. Pri liečbe stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy biologickou liečbou sa dosiahol významný pokrok; tieto látky však nemusia fungovať rovnako u všetkých pacientov. Za posledných 15 rokov sa dosiahol významné zlepšenie účinnosti aj bezpečnosti biologických molekúl pri liečení stredne ťažkej až ťažkej psoriázy [1]. Novou skupinou biologík sú anti-IL-23 inhibítory. Guselkumab je prvý selektívny inhibítor anti-IL-23, ktorý je na Slovensku hrađený od 01.01.2019 ako prvolíniová biologická liečba stredne závažnej až závažnej psoriázy, a od 01.10.2019 je hrađený ako decentralizované biologikum. Autorka prezentuje prípad úspešnej liečby psoriázy guselkumabom u mladej pacientky po zlyhaní antipsoriatickej liečby metotrexátom a cyklosporínom A.

Kľúčové slová: psoriáza, IL-23 inhibítor, guselkumab

Abstract

Conventional systemic treatment of psoriasis is not only restrictive for the patient, but it also brings a number of side effects, interactions, and the duration of use is limiting. Significant advances have been made in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with biological therapies; however, these agents may not work equally in all populations. Over the past 15 years, significant improvements in the efficacy and safety of biologics to treat moderate-to-severe psoriasis have been achieved [1]. A new class of biologics is anti-IL-23 inhibitors. Guselkumab is the first selective inhibitor of anti-IL-23 that has been reimbursed in Slovakia since 1 January 2019 as a first-line biological therapy, and since 1 October 2019 as a decentralized biological. The author presents a case report of successful treatment of psoriasis with guselkumab in a young patient after failure of antipsoriatic therapy with methotrexate and cyclosporin A.

Key words: psoriasis, IL-23 inhibitor, guselkumab

Úvod

Psoriáza je chronické imunitne sprostredkované ochorenie, postihujúce viac ako 125 miliónov ľudí na celom svete, nielen fyzicky, ale aj spoločensky, emočne a finančne [2]. Hoci charakteristika psoriázy sa vyznačuje kožným zápalom a hyperproliferáciou keratinocytov, nedávne štúdie ukazujú, že patologické pochody pozorované v psoriatických ložiskách vznikajú v dôsledku vrodenej a adaptačnej imunitnej aktivácie u geneticky predisponovaných jedincov [3]. V súčasnosti sa psoriáza zaraďuje medzi chronické zápalové systémové choroby (CISDs – Chronic Inflammatory Systemic Diseases), vznikajúce v dôsledku imunologicky mediovaneho zápalu, ktorého dôsledkom je spektrum vzájomne prepojených chorôb - komorbidít [4]. Psoriáza je spojená s viacerými komorbiditami, vrátane metabolického syndrómu, kardiovaskulárnych, metabolických, onkologických ochorení, ako aj psychiatrických porúch a zvýšeným abúsom alkoholu. Ochorenie má významný vplyv na ich kvalitu života, ktorá je oproti bežnej populácii u psoriatikov výrazne znížená. Štúdie ukázali, že až 42 % pacientov so psoriázou trpí súčasne psoriatickou artropatiou (PsA) [5].

Nedávne epidemiologické štúdie naznačujú, že liečenie systémového zápalového stavu spojeného so psoriázou vedie k zníženiu kardiovaskulárnych príhod, ako je infarkt myokardu a mozgová príhoda [6]. Okrem toho psoriáza zvyčajne postihuje ťažko liečiteľné oblasti, ako sú nechty, kapilícium, dlane a chodidlá, ktoré môžu byť spojené s funkčným postihnutím a výrazne zhoršujú kvalitu života pacienta. Je veľmi dôležité týchto pacientov včas liečiť vhodnou a účinnou terapiou, ktorá zabezpečí potlačenie príznakov ochorenia a zlepšenie kvality života pacienta.

Na liečbu ľahkej formy psoriázy máme k dispozícii lokálnu terapiu (kortikoidné externá, keratolytiká, kalcipotriol, takalcitol, emolienciá) a fototerapiu. V prípade stredne ťažkej až ťažkej psoriázy využívame štandardnú systémovú terapiu (acitretín, metotrexát, cyklosporín A), non-biologickú liečbu malou molekulou - apremilastom a skupinu injekčných prípravkov biologickej liečby. Odlišnosti v štruktúre, mechanizme účinku, účinnosti, nežiaducich účinkov i tolerabilite jednotlivých antipsoriatick nám umožňujú manažovať liečbu psoriázy s ohľadom na komorbiditu pacienta. Vďaka intenzívnemu výskumu

v posledných rokoch sa neustále rozširuje skupina biotechnologicky vyrábaných systémových liekov, modifikujúcich biologickú odpoveď na molekulárnej úrovni - tzv. biologík. Na Slovensku prvú líniu biologických liečiv predstavujú inhibítory TNF α (adalimumab, infliximab, etanercept), inhibítor interleukínu 12/23 (ustekinumab) a selektívny inhibítor interleukínu 23 - guselkumab. Po zlyhaní prvej línie biologickej liečby (nedostatočný efekt, strata efektu, kontraindikácie, intolerancia) sú indikované biologické preparáty druhej línie zo skupiny anti-IL-17A inhibítorov (sekukinumab a ixekizumab) [17].

Guselkumab

Najnovší pokrok v porozumení patofyziológie psoriázy sa zaznamenal na osi IL-23/ Th17, ktorá sa podieľa na idiopatických črevných zápaloch (IBD), roztrúsenej skleróze a tiež je kľúčovým prispievateľom ku psoriáze [7]. V súčasnom patofyziologickom modeli psoriázy aktivujú prozápalové cytokíny, ako sú IL-1 β , IL-6 a TNF- α , myeloidné dendritické bunky, ktoré následne uvoľňujú IL-12 a IL-23 [8]. IL-12 indukuje diferenciáciu pomocných Th1 buniek, ktoré vylučujú prozápalové cytokíny TNF- α a IFN- γ , zatiaľ čo IL-23 indukuje diferenciáciu pomocných T buniek typu 17 (Th17), ktoré vylučujú prozápalové cytokíny IL-17A, IL-17F a IL-22. Tieto cytokíny nakoniec podporujú sekreciu prozápalových cytokínov aktivovanými keratinocytmi, čím sa vytvára pozitívna spätná väzba vedúca ku konštitutívnemu zápalu [9].

Guselkumab je plne humánna imunoglobulín G1 λ (IgG1 λ) monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na p19 podjednotku IL-23, následkom čoho je blokovanie iniciácie dráhy IL-23 a následné uvoľňovanie ďalších prozápalových cytokínov [10]. Klinickú účinnosť guselkumabu potvrdili štúdie fázy I, II a III. Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia **fázy I** preukázala významnú klinickú odpoveď po podaní jednorazovej dávky guselkumabu (10 mg, 30 mg, 100 mg alebo 300 mg guselkumabu) v porovnaní s placebo, pričom klinické zlepšenie vyjadrené vo forme percentuálneho zlepšenia PASI (Psoriasis Area and Severity Index) bolo priamoúmerné podanej dávke guselkumabu. Biopsia vzoriek kože z postihnutých oblastí u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou v porovnaní s nepostihnutou kožou, pred a po jednej dávke guselkumabu ukázala, že liek je zodpovedný za významné ($p < 0,05$) zníženie počtu zápalových dendritických buniek, T-buniek a hrúbky epidermy v 12. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou [11].

Fáza II X-PLORE bola randomizovaná, dvojito zaslepená kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila účinnosť guselkumabu v porovnaní s placebo a adalimumabom na súbore 293 pacientov. Štúdia preukázala superioritu guselkumabu voči adalimumabu. 86 % pacientov, ktorí dostávali 100 mg guselkumabu dosiahlo podľa celkového hodnotenia lekárom PGA (Physician Global Assessment, primárny cieľový

ukazovateľ) úplné alebo takmer úplné vymiznutie príznakov psoriázy (PGA 0/1), kým v skupine s adalimumabom to bolo 58 % ($p < 0,05$). Percento pacientov s aspoň 75 % zlepšením PASI skóre v 16. týždni (oproti východiskovým hodnotám) bolo v každej skupine s guselkumabom signifikantne vyššie oproti placebo [12].

Fáza III bola tvorená tromi randomizovanými, dvojito zaslepenými, aktívne kontrolovanými štúdiami s dospelými pacientmi so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu. Cieľom fázy III registračných štúdií VOYAGE 1 a 2 bolo zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti guselkumabu voči placebo a adalimumabu u 1829 dospelých pacientov.

VOYAGE 1 hodnotil účinnosť ročnej kontinuálnej liečby, kde guselkumab bol signifikantne účinnejší ako adalimumab a placebo. V 16. týždni liečby guselkumabom v porovnaní s placebo dosiahlo IGRA 0/1 signifikantne viac pacientov (85,1 % vs. 6,9 %) a rovnako aj zlepšenie PASI o 90 % (73,3 % vs. 2,9 %). Porovnateľne vyšší počet pacientov liečených guselkumabom dosiahlo v 16. týždni úplné alebo takmer úplné vymiznutie príznakov psoriázy (PGA 0/1) v porovnaní s adalimumabom (85,1 % vs. 65,9 %), PASI 75 dosiahlo 91,2 % vs. 73,1 % a PASI 90 dosiahlo 73,3 % vs. 49,7 %. Výskyt nežiaducich účinkov a závažných nežiaducich účinkov v ramene guselkumabu a adalimumabu bol porovnateľný. Najčastejšími nežiaducimi účinkami bola nazofaryngitída a infekty horných dýchacích ciest [13].

VOYAGE 2 hodnotil rovnako účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s adalimumabom a placebo, pričom guselkumab znovu preukázal svoju superioritu. Táto štúdia sa od VOYAGE 1 líšila tým, že liečba bola prerušovaná a umožňovala zmenu liečby z adalimumabu na guselkumab. V 28. týždni boli pacienti s PASI 90 opätovne randomizovaní na guselkumab alebo placebo, a následne pri strate účinku o 50 % nastavení na guselkumab. Priemerný čas udržania PASI 90 bol 15,2 týždňa, pričom prejavy sa začali zhoršovať v 5. týždni po vynechaní lieku. 66 % pacientov, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90 v 28. týždni liečby adalimumabom dosiahlo odpoveď PASI 90 po 20-tich týždňoch po zmene liečby na guselkumab [14].

Tretia randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III - **NAVIGATE** potvrdila, že guselkumab je významne účinný aj v liečbe stredne závažnej až závažnej psoriázy u pacientov, ktorí zlyhali na liečbe ustekinumabom (anti-IL-12/23) [15].

Na Slovensku hradenú liečbu guselkumabom môže indikovať dermatológ u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí neodpovedali na inú systémovú liečbu, vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo PUVA, alebo u ktorých je táto liečba kontraindikovaná alebo ju netolerujú. Dávkovacia schéma je jednoduchá: odporúčaná dávka guselkumabu 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-tich týždňoch liečby [16].

Kazuistika

19-ročná pacientka (výška 178 cm, hmotnosť 85 kg, BMI 26,8) so stredne ťažkou psoriázou (absolútne PASI 17,3), so psoriatickou onychodystrofiou, s výrazným postihnutím kapilícia, s pozitívnou rodinnou anamnézou psoriázy u strýka a starého otca z matkovej strany. V detstve bola sledovaná pre defekt komorového septa, časté infekty nemá, v súčasnosti sa okrem psoriázy nelieči na žiadne choroby. Opakované stomatologické a ORL vyšetrenia boli bez nálezu fokusov. Prvé prejavy psoriázy začali v r. 2011, najskôr v kapilícium, potom s progresiou na lakty, predkolenia, trup a nechty na rukách aj nohách. Pacientka absolvovala kúpeľnú liečbu 2-krát v Smrdádoch s prechodným krátkodobým efektom. Lokálna liečba kortikoidnými a keratolytickými externami ako aj fototerapia mali len minimálny efekt na prejavy psoriázy. Pacientka užívala cyklosporín A v dávke 2,5 mg/kg/deň (od januára do septembra 2018), liečba však bola pre nedostatočný efekt ukončená. Od januára 2019 bola zahájená liečba metotrexátom 7,5 mg týždenne, avšak vzhľadom na gastrointestinálnu intoleranciu bola liečba po troch týždňoch ukončená. Liečba acitretínom bola vzhľadom na fertilitný vek pacientky kontraindikovaná. Pacientka absolvovala ORL, stomatologické a gynekologické vyšetrenie, ktoré fokusy vylúčili, pľúcne vyšetrenie vylúčilo tuberkulóznú infekciu.

Vzhľadom na výrazný rozsah psoriázy (PASI 17,3) a výrazný dopad na kvalitu života mladej pacientky hodnotenej dotazníkom DLQI 25 (extrémne veľký vplyv na kvalitu života), prítomnosť psoriázy na viditeľných miestach (uši, čelo, kapilícium, horné končatiny, nechty) sme indikovali biologickú liečbu. Od mája 2019 bola zahájená biologická liečba guselkumabom v odporúčanej dávkovacej schéme. Pri nasledujúcej kontrole po štyroch týždňoch pozorujeme u pacientky postupné znižovanie a vyhladzovanie psoriatických ložísk na celom tele. Pri kontrole po 12-tich týždňoch hodnotíme klinickú regresiu psoriatických prejavov na tele (prejavy psoriázy vyhojené pozápalovými hyperpigmentáciami, PASI 0) a v neposlednom rade výrazné zlepšenie kvality života mladej pacientky (DLQI 1).

Diskusia

Vysokú účinnosť guselkumabu prezentovanú randomizovanými, dvojito zaslepenými, placebom kontrolovanými klinickými štúdiami fázy I, II a III nám potvrdila aj vlastná klinická prax prezentovaná v tomto článku vo forme kazuistiky. Guselkumab ako prvotíniové biologikum zabezpečil 19-ročnej pacientke so psoriázou (biologicky naivnej) čistú kožu a navrátil jej plnohodnotný život.



Obr.1 • Pacientka pred zahájením biologickej liečby (máj 2019)



Obr. 2 • Pacientka po troch mesiacoch liečby guselkumabom (august 2019)

Záver

Terapie zamerané na IL-23 sú najnovším farmakologickým vývojom vyplývajúcim z nášho rýchlo sa rozvíjajúceho chápania imunopatofyziológie psoriázy. Guselkumab je monoklonálna protilátka, ktorá sa selektívne zameriava

na IL-23, a ako prvá vo svojej triede bola schválená na liečbu stredne závažnej až závažnej chronickej ložiskovej psoriázy. Jeho profily účinnosti a bezpečnosti boli posilnené nedávnymi štúdiami, ktoré preukazujú veľký potenciál pre dlhodobú liečbu psoriázy.

Literatúra

1. Furue K, Ito T, Furue M. Differential efficacy of biologic treatment targeting the TNF- α /IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis. *Cytokine* 2018; 111: 182-188.
2. International Federation of Psoriasis Associations. World Psoriasis Day 2015. Available from: <https://ifpa-pso.com/our-actions/world-psoriasis-day>. Accessed 7 April 2019.
3. Ariza ME, Williams MV, Wong HK. Targeting IL-17 in psoriasis: from cutaneous immunobiology to clinical application. *ClinImmunol.* 2013;146(2):131-139.
4. Egeberg A, Skov L. Management of cardiovascular disease in patients with psoriasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2016, DOI: 10.1080/14656566.2016.1190336.
5. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs.* 2014;74(4): 423-441.
6. Wu JJ, Poon KYTY, Channual JC, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *ArchDermatol.* 2012;148(11):1244-1250.

7. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*. 2006 May; 116(5):1218-1222.
8. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009 Jul 30; 361(5): 496-509.
9. Eric J Yang, et al. Evaluating guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 1993-2000.
10. European Medicines Agency. Tremfya 100 mg: product in formation and public assessment report. Accessed 1 March 2019, Available from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>. Published 2017.
11. Sofen H, Smith S, Matheson RT, et al. Guselkumab (an IL-23 – specific Ab) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1032-1040. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.01.025>.
12. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, et al. *N Engl J Med*. 2015 Jul 09; 373 (2): 136-144.
13. Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis - evidence to date. *Drugs in Context* 2019; 8: 212594. DOI: 10.7573/dic.212594 3 of 11 ISSN: 1740-4398.
14. Reich K, Armstrong AW, Foley P. Efficacy and safety of guselkumab, an antiinterleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate-to-severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Dermatology*. 2017;76(3):418-431. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.042.
15. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial, *Br J Dermatol*. 2018 Jan; 178(1):114-123.
16. SPC TREMFYA Október 2019, Available from: http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovanych-liekov?page_id=242.
17. Zoznam kategorizovaných liekov 1.12.2019-31.12.2019; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201912>

*Tento článok vznikol s podporou spoločnosti Johnson & Johnson s.r.o., divízia Janssen.
EM-22711*

Meníme životy pacientov k lepšiemu

Pokračujeme v inováciách pre zlepšenie kvality života pacientov...



Transforming lives¹



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- α), ATC kód: L04AB01. **Terapeutické indikácie:** Reumatoidná artritída, juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu, psoriáza s plakmi, pediatrická psoriáza s plakmi. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Enbrel sa podáva subkutánne. Odporúčaná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne, v liečbe psoriázy možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov a následne 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná kontinuálna liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov. Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. **Deti a dospievajúci:** juvenilná idiopatická artritída (vek ≥ 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 ≥ 6 rokov): 0,8 mg/kg (max. 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne do 24 týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Sepsa, riziko sepsy. Aktívna infekcia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pred začatím liečby sa má vyhodnotiť prítomnosť aktívnej, neaktívnej TBC a HBV infekcie. Po uvedení lieku na trh sa hlásili rôzne typy malignít. V kontrolovaných častiach klinických štúdií sa pozorovalo viac prípadov lymfómu v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov na liečbe TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných malignít. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s anamnézou malignity, alebo ak sa malignita rozvinula. V sledovaniach po uvedení lieku na trh u detí a dospievajúcich boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica boli lymfómy. U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu 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 rekonstitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rozpuštený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania predchádzajúce použitiu zodpovedá používateľ a normálne by nemali presiahnuť 6 hodín pri teplote do 25 °C, pokiaľ sa zriedenie vykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Informácia je určená pre odbornú verejnosť. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Dátum aktualizovania skrátenej informácie o lieku: Január 2016. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká 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



Heterogenita klinických fenotypov juvenilnej psoriatickej artritídy a podstata rozdielov oproti psoriatickej artritíde dospelých

The Heterogeneity of Juvenile Psoriatic Arthritis Clinical Phenotypes and the Nature of Differences from Adult Form of Psoriatic Arthritis

Turoňová, L.^{1,2}, Pěč, J.³

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

²Detská reumatologická ambulancia pri Klinike detí a dorastu UNM a Centrum pre indikáciu a aplikáciu biologickej liečby pediatrickým pacientom s rezistentnými formami zápalových reumatických chorôb

³Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: lenosko@centrum.sk

Súhrn

Podskupina detí s juvenilnou psoriatickou artritídou (JPsA) je významne klinicky heterogénna [10]. Zdá sa, že asociácia psoriázy s artritídou vedie k identifikácii viacerých klinických fenotypov. Z týchto minimálne jedna veľká podkategória má rovnaké charakteristiky ako skupina ANA (antinukleárne protilátky) pozitívnych detí so včasným začiatkom JIA (juvenilná idiopatická artritída), ktorá klinicky viac zodpovedá iným, klasicky autoimunitným formám JIA a k spondyloartropatiám detského veku vôbec nepatrí [9]. Na druhej strane sa zdá byť, že podskupina detí s JPsA s charakteristickými znakmi pravých juvenilných spondyloartropatií je značne minoritná. Z tohto dôvodu sa objavuje tendencia pediatrických reumatológov jasne identifikovať rozdiely medzi JPsA a psoriatickou artritídou dospelého typu, nakoľko väčšina pacientov s JPsA sa od dospeléj formy PsA (psoriatická artritída) značne odlišuje a aj sa podstatne rozdielne lieči.

V článku sme zamerali svoju pozornosť na podskupinu detí s JPsA, ktoré znaky juvenilných spondyloartropatií vôbec nevykazujú a vyžadujú si skôr terapeutický prístup klasických autoimunitných JIA artritíd. Z tohto dôvodu zároveň prezentujeme pomerne rozsiahly súbor detí s JPsA úspešne liečených etanerceptom.

Kľúčové slová: juvenilná psoriatická artritída, heterogenita fenotypov, terapia

Abstract

The subgroup of children with juvenile psoriatic arthritis (JPsA) is significantly clinically heterogeneous [10]. The association of psoriasis with arthritis appears to lead to the identification of several clinical phenotypes. Of these, at least one large subcategory has the same characteristics as the group of ANA (antinuclear antibody) positive children with an early onset of JIA (juvenile idiopathic arthritis) that clinically belongs more to other, classic autoimmune forms of JIA and does not belong to childhood spondyloarthropathies [9]. The subgroup of children with JPsA with the characteristics of true juvenile spondyloarthropathies, on the other hand, appears to be quite minor. For this reason, there is a tendency of pediatric rheumatologists to clearly identify the differences between JPsA and adult-type of psoriatic arthritis, since most patients with JPsA differ significantly from the adult form of PsA (psoriatic arthritis) and they are also treated significantly differently. In this article, we focused our attention on the subset of JPsA children who do not show signs of juvenile spondyloarthropathies and require therapeutic approach of classical autoimmune JIA subtypes.

For this reason, we also present a relatively large group of JPsA children successfully treated with etanercept.

Key words: juvenile psoriatic arthritis, phenotypic heterogeneity, therapy

Úvod

Juvenilná psoriatická artritída (JPsA) je pravdepodobne najviac diskutovanou a najkontroverznejšou formou spomedzi juvenilných artritíd [9, 10]. Polemizuje sa tak o tom, či má termín JPsA ostať (napriek heterogénnej povahe artritíd, ktoré združujeme pod týmto spoločným názvom)

samostatnou klinickou entitou a tiež sa intenzívne diskutuje, či má termín JPsA naďalej predstavovať samostatnú podkategóriu JIA (juvenilná idiopatická artritída), nakoľko skupina nepredstavuje ani samostatný typ artritídy a ani sa ako jediné ochorenie nelieči. Nejasnosti vo vývoji koncepcie tejto choroby už v minulosti vyústili do opakovaných zmien definície a klasifikácie JPsA.

Evolúcia konceptu JPsa

Začiatkom 70. rokov minulého storočia sme termín JPsa spoločne s juvenilnou ankylozujúcou spondylitídou, reaktívnou artritídou a artropatiami detí pri nešpecifických zápalových ochoreniach čriev mylne klasifikovali podľa „dospelého ekvivalentu“ na základe koncepcie tzv. **séronegatívnych spondyloartropatií** [6]. Výsledkom toho bolo, že American College of Rheumatology (ACR) jednotku JPsa nezačlenila do klasifikácie tzv. juvenilnej reumatoidnej artritídy (JRA), nakoľko tá juvenilné spondyloartropatie vylučuje [1]. Naproti tomu, termín juvenilná chronická artritída (JCA) podľa European League for Rheumatology (EULAR) juvenilné spondyloartropatie zahŕňal [18]. V roku 1997 boli termíny JRA a JCA zlúčené pod jediný názov juvenilná idiopatická artritída (JIA), ktorý má charakterizovať chronickú artritídu s akýmkoľvek artikulárnym priebehom so vznikom po 16. roku života v trvaní najmenej 6 týždňov po vylúčení iných príčin. ILAR (International League of Associations for Rheumatology) kritériá pre JPsa boli následne revidované v roku 2001 [8]. Zaradenie JPsa k spondyloartropatiám detského veku bolo však spochybňované už od roku 1994 napríklad v recenzii, ktorú uviedol Ross Petty, ktorý na základe analýzy dostupnej literatúry nekompromisne argumentoval, že zoskupenie JPsa so spondyloartropatiami detského veku nemožno považovať za prínosné [7]. Dôvodov bolo hneď niekoľko:

- 1) JPsa je predovšetkým ochorením malých dievčatiek, naproti tomu juvenilná ankylozujúca spondylitída (JAS) reprezentuje prevažne ochorenie adolescentných chlapcov;

- 2) antinukleárne protilátky (ANA) sa u pacientov s JAS nevyskytujú, naproti tomu ich frekventne dokumentujeme u pacientov s JPsa;
- 3) HLA-B27 (Human Leukocyte Antigen) antigén sa vyskytuje u cca 90 % pacientov s JAS alebo Reiterovým syndrómom, naproti tomu, u pacientov s JPsa ho zachytávame omnoho menej frekventne;
- 4) axiálne postihnutie detí s entezitídou je pre pacientov s JAS síce typické, avšak u detí s JPsa ho dokumentujeme len veľmi zriedkavo;
- 5) predná uveitída je významnou komplikáciou oboch ochorení, avšak je charakteristicky akútna u detí s JAS a naproti tomu, u pacientov s JPsa sa vyskytuje skôr chronická forma, typická pre klasické autoimunitné JIA podtypy [7].

Zdá sa teda, že väčšia časť pacientov s JPsa nevykazuje základné klinické rysy konceptu spondyloartropatií a v priebehu skôr pripomína iné klasické autoimunitné (ANA pozitívne) podtypy JIA. Ukazuje sa, že u časti týchto pacientov môže byť výskyt artritídy a psoriázy len koincidentálny. Na druhej strane existuje aj minoritná časť pacientov s JPsa, kde je vzor artritídy charakterizovaný asymetrickým postihnutím veľkých i malých kĺbov, postihnutím entéz a/alebo axiálnym postihnutím. Tá sa od klasickej autoimunitnej periférnej oligo- či polyartikulárnej formy JIA skutočne významne odlišuje a reprezentuje tzv. pravú juvenilnú spondyloartropatiu v takom koncepte, ako ju vnímajú naši kolegovia, ktorí sa venujú liečbe PSA u dospelých. V dôsledku týchto klinických pozorovaní prirodzene vzniká otázka, kam vlastne možno deti s JPsa zaradiť.

Tabuľka č. 1 • Vancouverské a ILAR diagnostické kritériá pre JPsa (podľa [8, 12])

Vancouverské kritériá pre JPsa	ILAR kritériá pre JPsa
Definitívna JPsa a) artritída a psoriáza alebo b) artritída a minimálne 3 zo 4 malých kritérií: 1. daktylitída 2. psoriatická onychopatia 3. psoriasiformný rash 4. familiárna záťaž na psoriázu Pravdepodobná JPsa Artritída a dve z malých kritérií uvedených vyššie	a) artritída a psoriáza alebo b) artritída a najmenej dve z nasledujúcich: 1. daktylitída 2. psoriatická onychopatia 3. familiárna záťaž na psoriázu u prvostupňových príbuzných
Vylučujúce kritériá pre JPsa 1) artritída u HLA-B27 pozitívneho chlapca so začiatkom artritídy po 6. roku života 2) ankylozujúca spondylitída, JIA ERA, sakroileitída asociovaná s IBD, Reiterov syndróm, akútna uveitis anterior u prvostupňového príbuzného 3) pozitívita na reumatoidný faktor 4) systémová JIA	

JPsa – Juvenilná Psoriatická Artritída; ILAR – International League of Associations for Rheumatology; HLA – Human Leukocyte Antigen; JIA – Juvenilná Idiopatická Artritída; JIA ERA – JIA asociovaná s entezitídou; IBD – Inflammatory Bowel Diseases

Podľa klasifikácie ILAR musia mať pacienti s JPsA chronickú artritídu, ktorá má vzniknúť pred 16. rokom života a má trvať dlhšie ako 6 týždňov za súčasnej prítomnosti psoriázy. V prípade neprítomnosti psoriázy sa vyžaduje prítomnosť minimálne 2 z 3 tzv. malých kritérií, ktorými sú:

- 1) familiárna záťaž na psoriázu u prvostupňových príbuzných,
- 2) psoriatická onychopatia,
- 3) daktylitída [8].

Pred dnešnou klasifikáciou (ILAR) sme tiež používali tzv. Vancouverské kritériá pre JPsA [11], ktoré sa odlišovali v definícií tzv. malých kritérií. Definitívna diagnóza JPsA bola postavená vtedy, ak súčasne boli prítomné artritída i psoriáza. Pri absencii psoriázy na koži bolo potrebné naplniť minimálne 3 zo 4 malých kritérií, ktoré predstavovali:

- a) daktylitída,
- b) psoriatická onychopatia,
- c) rodinná záťaž (pripúšťala sa familiárna záťaž na psoriázu aj u druhostupňových príbuzných),
- d) prítomnosť psoriasiformného rash.

Pre diagnózu pravdepodobnej JPsA stačilo naplniť iba dve malé kritériá [12] (Tabuľka č. 1). Žiaľ, vzhľadom ku kontroverzii klasifikačných kritérií JPsA sa doposiaľ len veľmi malý počet štúdií venoval ohodnoteniu dlhodobých následkov tejto choroby. Navyše, vzhľadom k nejednotným klasifikačným systémom výstupy týchto štúdií v priebehu času často ani nebolo možné vzájomne porovnávať.

Pacienti a metódy

Retrospektívne sme ohodnotili 37 detských pacientov s JPsA, ktorí naplnili Vancouverské kritériá definitívnej alebo pravdepodobnej JPsA alebo ILAR kritériá pre JPsA a boli vyšetrení v našej ambulancii v rokoch 2000 až 2019. Pri každej návšteve pacienta bola zaznamenávaná jeho výška, váha, typ artikulárneho postihnutia, prítomnosť psoriatickej onychopatie, daktylitídy, psoriatického alebo psoriasiformného rash, či uveitídy a komorbidít [17]. Rovnako sme zaznamenali každý typ medikácie vrátane intraartikulárnej aplikácie kortikosteroidov. Nálezy sme hodnotili v prvom, treťom, šiestom a dvanástom mesiaci po stanovení diagnózy a následne jedenkrát ročne počas obdobia sledovania minimálne piatich rokov. Pacientov, ktorí boli v sledovaní menej ako 5 rokov, sme do štúdie nezradili. Zo štúdie boli vylúčení HLA-B27 pozitívni chlapci so začiatkom artritídy po šiestom roku života, pacienti so systémovou JIA a reumatoidný faktor (RF) pozitívni pacienti (vylučujúce kritériá pre JPsA podľa ILAR). ANA pozitívita bola hodnotená nepriamou imunofluorescienciou. Ako pozitívny výsledok prezentujeme, ak boli ANA pozitívne minimálne 2-krát po sebe s odstupom 3 mesiacov. Výsledok bol dostupný u 100 % pacientov. Rovnako sme zaznamenávali prítomnosť/neprítomnosť antigénu HLA-B27. Výsledok bol dostupný u 100 % pacientov. Ohodnotenie aktivity choroby a funkčnej disability (funkčnej neschopnosti) pomocou

CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) [11] bolo z retrospektívneho ohodnotenia zdravotnej dokumentácie dostupné u 100 % pacientov.

Diagnóza choroby a charakter kĺbového postihnutia

Diagnóza pravdepodobnej alebo definitívnej JPsA bola stanovená reumatológom. Diagnóza psoriasis alebo psoriasiformného rash bola stanovená dermatovenerológom. Za polyartikulárny začiatok choroby bolo považované postihnutie 5 alebo viac ako 5 kĺbov na začiatku ochorenia. Za oligoartikulárny začiatok choroby bolo považované postihnutie 4 a menej kĺbov na začiatku choroby. Ďalej sme oligoartikulárny priebeh hodnotili ako:

- a) perzistentný - ak sa po šiestich mesiacoch počet postihnutých kĺbov nerozšíril,
- b) extendovaný, ak sa po šiestich mesiacoch počet postihnutých kĺbov rozšíril na 5 a viac.

Zaznamenávali sme prítomnosť enteazitídy. Daktylitída bola definovaná ako digitálny opuch mäkkých tkanív presahujúci okraje postihnutých kĺbov. Postihnutie drobných kĺbov korešpondujúcich s daktylitídou bolo zaznamenávané ako aktívna artritída iba vtedy, ak tak bolo špecificky dokumentované.

Definícia subtypov artikulárneho priebehu JPsA

Pacientov sme podľa artikulárneho postihnutia zoradili do týchto podskupín:

- 1) perzistentne oligoartikulárny priebeh choroby;
- 2) polyartikulárny priebeh choroby s podskupinami;
 - a) extendovaná oligoartritída
 - b) polyartikulárny začiatok;
- 3) periférna alebo axiálna spondyloartropatia (boli použité ILAR kritériá pre JIA asociovanú s enteazitídou (JIA ERA), s modifikáciou, kedy mohla byť prítomná psoriáza a/alebo rodinná záťaž [8].

Skupina pacientov so spondylorysom ochorenia bola minoritná a títo pacienti boli ďalej manažovaní ako spondyloartropatia detského veku so zvolením iného anti-TNF-alfa preparátu, ako etanercept.

Štatistická analýza

Deskriptívne údaje sú prezentované ako mean±SD. Porovnanie medzi jednotlivými skupinami boli realizované Chi-Square testom s Bonferroniho korekciou, ak bolo aplikovateľné, alebo ANOVA analýzou. Porovnanie pokračujúcich premenných bolo realizované párovým t-testom.

Výsledky

Iniciálna skupina vyšetovaných pacientov pozostávala z 37 pacientov. Dvaja pacienti boli následne zo sledovania vylúčení pre insuficientné follow-up dáta. 32 pacientov naplnilo Vancouverské kritériá [12] pre definitívnu JPsA,

traja pacienti pre pravdepodobnú JPsa, 30 pacientov súčasne napĺňalo kritériá ILAR [8] pre JPsa, z tých pacientov, u ktorých bola prítomná psoriáza na koži, u ôsmich psoriáza predchádzala artritíde (median, mean \pm SD: 2,7, 3,6 \pm 3,1

roka), u dvanástich artritída predchádzala psoriáze (median, mean \pm SD: 2,9, 4,0 \pm 4,1 roka) a u troch detí bolo kožné a artikulárne postihnutie pri vzniku ochorenia dokumentované súčasne (Tabuľka č. 2).

Tabuľka č. 2 • Vybrané charakteristiky súboru detí s JPsa

	ERA N=4	Perzistentne oligoartikulárny priebeh N=9	Extendovaná oligoartritída N=5	Polyartikulárny začiatok N=7	Celkovo N=25	p
Dievčatá:chlapci	1:3	3,5:1	1:1,5	2,5:1	2,1:1	0,005 ¹
Vek pri stanovení diagnózy, mean \pm SD	11,8 \pm 2,4	7,2 \pm 4,2	6,6 \pm 5,1	7,0 \pm 4,1	7,9 \pm 4,2	0,004 ²
ANA pozit., n (%)	0/4 (0)	5/9 (55)	4/5 (80)	2/7 (28)	11/25 (44)	0,07 ²
HLA-B27, n (%)	4/4 (100)	0/9 (0)	0/5 (0)	1/7 (14)	5/25 (20)	0,001 ¹
Chronická uveitída	0/4 (0)	2/9 (22)	1/5 (20)	0/7 (0)	3/25 (12)	0,6 ¹
Akútna uveitída	2/4 (50)	0/9 (0)	0/5 (0)	0/7 (0)	2/25 (8)	0,8 ¹
Sakroiliakálne kĺby	3/4 (75)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3/25 (12)	<0,001 ¹

¹ANOVA; ²CHI - SQUARE; JPsa – Juvenilná Psoriatická Artritída; ILAR ANA – Antinuclear Antibodies; HLA – Human Leukocyte Antigen; JIA – Juvenilná Idiopatická Artritída; ERA – Artritída s entezitídou

Demografické údaje

Priemerný vek pri stanovení diagnózy JPsa bol 7,8 \pm 4,2 rokov. Z uvedeného počtu detí (n=35) sme diagnózu definitívnej alebo pravdepodobnej JPsa stanovili u 25 dievčat (71,4 %) a 10 chlapcov (28,6 %) (Tabuľka č. 2). Priemerný vek pri stanovení diagnózy bol významne nižší u dievčat v porovnaní s chlapcami (median 6,4 vs. 9,6 roka, mean \pm SD: 7,0 \pm 4,3 vs. 9,5 \pm 4,1 roka) (p=0,02). Najbežnejším typom nájdenej artritídy bola artritída s oligoartikulárnym začiatkom nástupu u 19 pacientov (54 %), z nich 12 pacientov (63 %) malo perzistentne oligoartikulárny priebeh a 7 (37 %) malo rozšírenú oligoartritídu (polyartikulárny priebeh). Celkovo malo polyartikulárny priebeh choroby (polyartikulárny začiatok alebo extendovaná oligoartritída) 19 pacientov (54 %). Štyria pacienti (11,5 %) vykazovali známky modifikovanej JIA ERA (JIA ERA plus psoriáza). 19 pacientov (54 %) malo rodinnú záťaž na psoriázu, z toho 14 u prvostupňových príbuzných (73,6 %) a 5 u druhostupňových (26,4 %) (Tabuľka č. 2).

Kĺbové postihnutie

- Veľké a stredne veľké kĺby.** Najčastejšie postihnuté veľké a stredne veľké kĺby pri nástupe ochorenia ako aj počas sledovania boli kolenné kĺby (68 %) a členok (24 % pacientov). Bedrový kĺb bol postihnutý najčastejšie pri vzplanutí JIA ERA (p=0,011), členok najčastejšie u JPsa s polyartikulárnym priebehom (p=0,04).
- Drobné kĺby.** Pri vzplanutí ochorenia sme zaznamenali štatisticky významne vyššiu frekvenciu postihnutia všetkých drobných kĺbov u JPsa s polyartikulárnym začiatkom (p=0,005), pričom najväčšie rozdiely sme voči ostatným formám zaznamenali pri postihnutí

metakarpofalangeálnych kĺbov (MCP) (p=0,004) a proximálnych interfalangeálnych kĺbov (PIP) ruky (p=0,001) pri vzplanutí ochorenia. Pri ďalšom sledovaní sme u formy s polyartikulárnym začiatkom nezaznamenali štatisticky signifikantný rozdiel v postihnutí distálnych interfalangeálnych kĺbov pri vzplanutí ochorenia a počas ďalšej periódy sledovania.

- Sakroiliakálne kĺby.** Postihnutie sakroiliakálnych kĺbov sme zaznamenali len v skupine JIA ERA u 3 zo 4 pacientov. Z toho u 2 pacientov (50 %) bolo postihnutie prítomné pri vzplanutí ochorenia a u jedného pacienta (25 %) sa rozvinulo v priebehu ďalšieho obdobia sledovania.
- Symetrická/asymetrická artritída.** Symetrická artritída bola prítomná u 16 pacientov (45,7 %) pri vzplanutí choroby a celkovo u 20 pacientov (57 %) v ďalšom sledovaní. Symetrické postihnutie dominovalo u polyartikulárneho začiatku ochorenia a JPsa extendovanej oligoartritídy.

Ostatné znaky JPsa. Nezaznamenali sme štatisticky signifikantný rozdiel vo výskyte daktylitídy medzi jednotlivými skupinami (p=0,15). Psoriatická onychopatia bola prítomná u 17 (48,6 %) detí s JPsa a jej výskyt štatisticky veľmi významne koreloval s postihnutím distálnych interfalangeálnych kĺbov (p=0,003).

Laboratórne znaky. ANA pozitivita bola významne asociovaná so včasným začiatkom choroby (R²=0,07; p=0,001). Zaznamenali sme štatisticky veľmi významné rozdiely medzi jednotlivými podskupinami v súvislosti s prítomnosťou antigénu HLA-B27 (p=0,002).

Uveitída. Chronická uveitída sa vyskytovala u 4 pacientov (11,4 %). V skupine JIA ERA sme pozorovali u 2 pacientov uveitídu akútnu (50 %).

Liečba. Všetci pacienti užívali NSA (nesteroidové antireumatiká) pri stanovaní diagnózy a/alebo v priebehu ďalšieho sledovania. Najčastejším voleným DMARDS (chobu modifikujúcim liekom) bol metotrexát 10-15 mg/m² u všetkých podtypov s výnimkou JIA ERA, kde bol pri sakroiliakálnom postihnutí zvolený sulfasalazín. 20 pacientov bolo po zlyhaní konvenčnej liečby indikovaných na liečbu preparátmi anti-TNF-alfa, z toho 8 si aplikovalo adalimumab 40 mg 14 dní s.c. (pokiaľ bolo ochorenia asociované s uveitídou alebo šlo o tzv. pravú juvenilnú spondyloartróziu) a dvanásť pacientov boli liečení etanerceptom v dávke 0,4 mg/kg 2-krát týždenne alebo 0,8 mg/kg 1-krát týždenne s.c. ako klasické periférne artritídy nevykazujúce žiaden spondylors. 16 pacientov vyžadovalo v priebehu sledovania nízke dávky p.o. kortikosteroidov. 15 pacientov v priebehu sledovania vyžadovalo minimálne raz lokálne intraartikulárne ošetrenie postihnutého kĺbu, avšak poruchy rastu ani zmenu dĺžky končatín ako následok artritídy sme nepozorovali.

Dosiahnutie remisie. Všeobecný výsledok liečby našich pacientov v tejto štúdií bol excelentný. 91,4 % detí (32 z 35) v piatom roku sledovania dosiahlo kompletnú remisiu ochorenia na liečbe, 11,4 % detí (4 pacienti) mali plne vysadenú bazálnu medikáciu. V skupine klasických autoimunitných JPAs detí bez periférneho či axiálneho spondylorsu artritídy, ktoré sme liečili etanerceptom (n=12) sme dosiahli ACR 75 v 12-tom týždni liečby u 100 % pacientov a ACR 90 u 83,33 % pacientov (n=10).

Diskusia

Je dobre poznanou skutočnosťou, že pacienti s JPAs môžu vykazovať klinické znaky celkom odlišných JIA podtypov [3-5, 9, 13-16]. Naša štúdia podporuje recentné názory viacerých autorov, že v rámci JPAs nachádzame klinicky rôznorodé podskupiny pacientov v závislosti na priebehu choroby, type artikulárneho postihnutia a tiež podľa veku pri vzplanutí ochorenia [3, 9, 13-16]. Heterogenita priebehu JPAs býva často príčinou toho, že diagnóza JPAs môže byť nezriedka stanovená i dodatočne, po prehodnotení u pacientov, ktorí boli pôvodne klasifikovaní a aj úspešne liečení ako celkom odlišný JIA subtyp. Stáva sa to najmä v prípadoch, keď artritída predchádza vzniku psoriázy a pacient nemá rodinnú zaťaž na psoriázu, nakoľko klinický obraz artritídy často plne zodpovedá inému klasickému autoimunitnému typu artritídy. Časový horizont latencie objavenia sa psoriázy na koži za vzplanutím artritídy môže pritom predstavovať celé mesiace aj roky (podľa niektorých zdrojov v priemere 4,2 roka) [2]. Klinicky sa však napríklad priebeh JPAs oligoartrítid, ktorý je celkovo najčastejší, vo svojej perzistentnej i rozšírenej podobe omnoho väčšmi približuje klasickej JIA oligoartrítide, než psoriatickej artritíde dospelého typu. Nie viac ako jedna štvrtina pacientov s JPAs, podľa väčšiny autorov i menej [2, 14]

(z našej skúsenosti približne 11,5 %) vykazuje klinické známky tzv. pravej periférnej alebo axiálnej spondyloartrózie, ktoré sa približujú v priebehu JIA ERA. Podľa nášho názoru, táto relatívne malá podskupina pacientov s JPAs skutočne reprezentuje klasické spondyloartrózie patogeneticky založené na transmisii HLA-B27 antigénu tak, ako ich vnímajú reumatológovia pre dospelých. Len táto minoritná časť pacientov teda môže skutočne progredovať do juvenilnej ankylozujúcej spondylitídy. Táto podskupina sa dotýka predovšetkým postihnutia adolescentných chlapcov, artritída je viac asymetrická, s postihnutím entéz, reálne u nej vidáme tendenciu progresie do axiálneho postihnutia a pozorujeme u nej laboratórne znaky (nízka zápalová aktivita, HLA-B27 pozitivita), či extraartikulárne manifestácie (akútna uveitída) typické pre pravé spondyloartrózie. Túto podskupinu ako tzv. juvenilné spondyloartrózie skutočne manažujeme. V ostatných podskupinách JPAs dominantne nachádzame skôr klasické JIA subtypy, často ANA pozitívne deti s charakterom artikulárneho aj extraartikulárneho postihnutia (chronická predná uveitída) a laboratórnym nálezom, ktoré vidáme aj u iných typov JIA z autoimunitného spektra (klasická JIA oligo- či polyartrítida). V týchto skupinách dominuje skôr postihnutie dievčat so vzplanutím JPAs v nižšom veku. U polyartikulárneho priebehu pozorujeme viac symetrickú artritídu [2-5, 13-16]. Tieto podskupiny JPAs k spondyloartróziám detského veku vôbec nepatria a vyžadujú si terapeutický management, zodpovedajúci iným, tzv. klasickým autoimunitným JIA subtypom. Z tohto dôvodu ako pediatri volíme etanercept v terapeutickej škále JPAs omnoho častejšie, ako to vidáme u dospelého „ekvivalentu“ choroby, pretože JPAs a PSA dospelého typu sú ochorenia genotypovo aj fenotypovo významne sa odlišujúce.

Záver

Vo všeobecnosti možno povedať, že JPAs klinicky nepredstavuje homogénnu skupinu artritíd a ani sa ako jediné ochorenie nelieči. Podobne ako aj iní autori [2-5, 9, 13-16], sme v sledovanej skupine pozorovali, že v rámci JPAs možno pozorovať viacero klinických nezrovnalostí a identifikovať minimálne dva klinické fenotypy. Jeden z nich charakterizuje včasný začiatok a postihnutie skôr malých dievčat. Veľká časť detí z tejto skupiny je ANA pozitívna, má polyartikulárne, skôr symetrické postihnutie kĺbov, časť má daktylitídu. Tieto deti nemajú extraartikulárne manifestácie typické pre spondyloartrózie a ani neprogredujú do axiálneho postihnutia. Podskupina má omnoho menej časté postihnutie entéz. Priebeh tohto ochorenia väčšmi pripomína klasickú JIA a jej terapeutický management sa od liečby spondyloartrózií významne odlišuje. Druhú, avšak minoritnú skupinu, reprezentujú staršie deti, najmä chlapci. Tu môžeme skutočne hovoriť o tzv. pravej spondyloartrózií s periférnym alebo axiálnym postihnutím a príslušnými extraartikulárnymi manifestáciami [2-5, 9, 13-16].

Literatúra

1. Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum* 1977, 20 (Suppl. 2), 195-199.

2. Butbulaviel Y, Tyrrell P, Scheider R, Dhillon S, Feldman BM, Laxer R, et al. Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatric Rheumatology* 2013, 11, s. 11.
3. Coates LC, Helliwell PS. Classification and categorisation of psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2008, 27, 1211-1216.
4. Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barker M, Wright V. A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991, 30, 339-345.
5. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, Fitzgerald O. A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis—DIP or not DIP revisited. *Rheumatology (Oxford)* 2003, 42, 1469-1476.
6. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973, 3, 55-78.
7. Petty RE. Juvenile psoriatic arthritis, or juvenile arthritis with psoriasis? *Clin Exp Rheumatol* 1994, 12 (Suppl. 10), 55-58.
8. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J. et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004, 31, 390-392.
9. Ravelli A, Consolaro B, Schiappapietra, A, Martini A. The conundrum of juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015, 33 (Suppl. 93), 40-43.
10. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007, 369, 767-778.
11. Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994, 37, 1761-1769.
12. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, Delgado EA, Hunt DW, Wood B. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 32, 1989, 1007-1013.
13. Stoll ML, Nigrovic PA. Subpopulations within juvenile psoriatic arthritis: a review of the literature. *Clin Dev Immunol* 2006, 13, 377-380.
14. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 3564-3572.
15. Truckenbrodt H, Hafner R. Psoriatic arthritis in childhood. A comparison with subgroups of chronic juvenile arthritis]. *Z Rheumatol* 1990, 49, 88-94.
16. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994, 33, 133-138.
17. Vojtková J, Čiljaková M. Diabetes mellitus typu 1 a endokrinný systém. *Pediatrics*, 2013, 8(2), 103-107.
18. Wood P. Special Meeting on: nomenclature and classification of arthritis in children. In: Munthe E (Ed.) *The Care of Rheumatic Children*. EULAR Publisher, Basle, 1987, 47-50.

SIGNIFIKANTNÝ POČET PACIENTOV S POKROČILOU SYSTÉMOVOU MASTOCYTÓZOU NIE JE DIAGNOSTIKOVANÝCH VÔBEC ALEBO SÚ DIAGNOSTIKOVANÍ NESPRÁVNE ^{1,2}



VIETE ROZPOZNAŤ POKROČILÚ SYSTÉMOVÚ MASTOCYTÓZU NA PRVÝ POHĽAD?

RYDAPT®

midostaurín

Indikácia: Rydapt je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s agresívnou systémovou mastocytózou (ASM), systémovou mastocytózou spojenou s hematologickou neopláziou (SM-AHN), alebo mastocytovou leukémiou (MCL).

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania: **Rydapt 25 mg mäkké kapsuly.**

Prezentácia: mäkké kapsuly. Každá mäkká kapsula obsahuje 25 mg midostaurínu. **Indikácie:** Rydapt je indikovaný: • v kombinácii so štandardnou indukčnou chemoterapiou daunorubicinom a cytarabínom a konsolidačnou chemoterapiou vysokými dávkami cytarabínu, pre pacientov s kompletnou odpoveďou s následnou monoterapiou Rydaptom ako udržiavacou liečbou a u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloidnou leukémiou (AML), s pozitívnou mutáciou FLT3 • ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s agresívnou systémovou mastocytózou (ASM), systémovou mastocytózou spojenou s hematologickou neopláziou (SM-AHN), alebo mastocytovou leukémiou (MCL). **Dávkovanie a spôsob podávania:** • **AML:** Odporúčaná dávka Rydaptu je 50 mg perorálne dvakrát denne. Rydapt sa dávkuje 8-21. deň cyklov indukčnej a konsolidačnej chemoterapie a potom pre pacientov s kompletnou odpoveďou každý deň v monoterapii ako udržiavacia liečba až do relapsu po dobu 12 cyklov pozostávajúcich z 28 dní. • **ASM, SM-AHN a MCL:** Odporúčaná úvodná dávka Rydaptu je 100 mg perorálne dvakrát denne. Liečba má pokračovať, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevykysytne neprijateľná toxicita. **Úprava dávkovania:** Manažment nežiaducich reakcií (ADR) môže vyžadovať prerušenie liečby, redukcii dávky alebo ukončenie liečby. **U pacientov s mierne alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek** nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú klinické skúsenosti obmedzené a nie sú žiadne údaje u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek. **U pacientov s mierne alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene** nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa neuskutočnila žiadna štúdia. **U pacientov starších ako 65 rokov** nie je potrebná úprava dávkovania. **U detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov** nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť Rydaptu. **Kontraindikácie:** • Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Súbežné podanie silných induktorov CYP3A4, napr. rifampicín, lubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), karbamazepín, enzalutamid, fenofibrín. **Upozornenia:** • **Neutropénia a infekcie:** Rydapt môže spôsobovať ťažkú neutropéniu. Je na zväzovanie možné prerušenie liečby. Pravidelne sa majú sledovať počty bielych krviniek najmä na začiatku liečby. Akákoľvek aktívna závažná infekcia má byť zvládnutá pred začatím liečby Rydaptom. Pacienti užívajúci Rydapt musia byť sledovaní a okamžite manažovaní v prípade prejavov infekcie. • **Porucha funkcie srdca:** V štúdiách ASM, SM-AHN a MCL sa pozorovali prechodné zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory a kongestívne zlyhávanie srdca u pacientov liečených Rydaptom. Rydapt sa má používať opatrne u rizikových pacientov a pacienti sa majú starostlivo sledovať na začiatku aj počas liečby. • **Plúcna toxicita:** Intersticiálna choroba pľúc (ILD, Interstitial Lung Disease) a pneumonitída, sa vyskytli u pacientov liečených Rydaptom. Pacienti sa majú sledovať kvôli pľúcny príznakom svedčiacim o ILD alebo pneumonitíde a liečba Rydaptom sa má prerušiť u pacientov s ≥ 3 stupňom (NCI CTCAE). • **Embryofetálna toxicita, gravidita, dojčenie, ženy v reprodukčnom veku.** Gravidita: Rydapt môže spôsobiť poškodenie plodu. Gravidné ženy musia byť informované o možnom riziku pre plod. Dojčenie: Dojčiace ženy musia prerušiť dojčenie počas liečby Rydaptom a najmenej 4 mesiace po ukončení liečby. Ženy v reprodukčnom veku: Ženy v reprodukčnom veku musia byť poučené o vykonaní tehotenského testu počas 7 dní pred začatím liečby. Sexuálne aktívne ženy v reprodukčnom veku majú užívať účinnú antikoncepciu počas liečby Rydaptom a najmenej po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby. **Interakcie:** • **Silné inhibitory CYP3A4:** Opatrnosť je potrebná pri podávaní midostaurínu súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 ako napríklad, ale nie výhradne, sú ketokonazol, ritonavir, klaritromycín a nefazodón, pretože silné inhibitory CYP3A4 môžu významne zvyšovať expozíciu midostaurínu. Je potrebné zvážiť alternatívne lieky alebo sa majú pacienti starostlivo sledovať kvôli toxicite súvisiacej s midostaurínom. • **Silné indukory CYP3A4:** Súbežné použitie Rydaptu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. karbamazepín, rifampicín, enzalutamid, fenofibrín, lubovník bodkovaný) je kontraindikované. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu Rydaptu so silnými induktormi CYP3A4. • **Účinok Rydaptu na iné lieky:** Farmakokinetika midazolamu (skúmaná citlivosť CYP3A4) nebola ovplyvnená po trojdňovom podávaní midostaurínu zdravým jedincom. Lieky s úzkym terapeutickým rozsahom, ktoré sú substrátmi CYP2A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4/5, CYP2B6, P-gp, BCRP alebo OATP1B1, sa majú používať opatrne, keď sa podávajú súbežne s midostaurínom, a môže byť potrebná úprava dávkovania pre udržanie optimálnej expozície. **Nežiaduce účinky:** • **AML:** Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek Rydapt boli febrilná neutropénia, nauzea, exfoliatívna dermatitída, vracanie, bolesť hlavy, petchie a pyrexia. Najčastejšími ADR 3./4. stupňa boli febrilná neutropénia, lymfopénia, infekcia súvisiaca s použitím zdravotníckej pomôcky, exfoliatívna dermatitída, hyperglykémia a nauzea. Najčastejšími abnormálnymi laboratornými hodnotami boli znížený hemoglobín, znížený ANC, zvýšená ALT, zvýšená AST a hypokaliémia. Najčastejšími abnormálnymi laboratornými hodnotami 3./4. stupňa boli znížený ANC, znížený hemoglobín, zvýšená ALT a hypokaliémia. • **ASM, SM-AHN a MCL:** Najčastejšími ADR boli nauzea, vracanie, hnačka, periférny edém a únava. Najčastejšími ADR 3./4. stupňa boli únava, sepsa, pneumónia, febrilná neutropénia a hnačka. Najčastejšími nehematologickými laboratornými abnormálnymi hodnotami boli hyperglykémia, zvýšená celková hladina bilirubínu, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT), zatiaľ čo najčastejšími hematologickými laboratornými abnormálnymi hodnotami boli zníženie absolútneho počtu lymfocytov a ANC. Najčastejšími laboratornými abnormálnymi hodnotami 3./4. stupňa boli zníženie absolútneho počtu lymfocytov, zníženie ANC, hyperglykémia a zvýšená hladina lipázy. Úplný zoznam nežiaducich účinkov, pozri SPC. **Veľkosť balenia:** 56 (2 balenia po 28) a 112 (4 balenia po 28) mäkkých kapsúl. **Registračné číslo:** EU/V17/1218/001-002. **Dátum poslednej revízie informácie:** Október 2017. **Poznámka:** Výdaj lieku 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.: 02/5070 6111, fax: 02/5070 6100.

Literatura: 1. Brossby-Olsen S, Dybedal I, Gulen T, et al. Multidisciplinary management of mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. *Acta Derm Venereol* 2016;96(5):602-612. 2. Jawhar M, Schwaab J, Horny HP, et al. Impact of centralized evaluation of bone marrow histology in systemic mastocytosis. *Eur J Clin Invest* 2016;46(5):392-397.

 **NOVARTIS**

Novartis Slovakia s.r.o.
Žitkova 22B, 811 02 Bratislava, tel.: 02/5070 6111, fax: 02/5070 6100

Zmeny štvrtej edície Klasifikácie tumorov mäkkých tkanív ktoré sa týkajú aj biopsie kože

Changes of the Fourth Edition of the Classification of the Soft Tissue Tumours, Concerning also Biopsy of Bones

Adamicová, K., Fetisovová, Ž.

Ústav patologickej anatómie Univerzity Komenského v Bratislave Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine
korešpondencia: adamicova@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Pre potreby biopтической praxe vydáva Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) sériu tzv. modrých knižiek, ktorých obsahom sú aktuálne informácie o nádoroch, podľa jednotlivých orgánov a systémov. V roku 2013 bola vydaná nová klasifikácia nádorov mäkkých tkanív a kostí. Toto vydanie patrí do štvrtej série „modrých kníh“. Súčasná klasifikácia nadväzuje na predchádzajúce tretie vydanie, od ktorého sa líši v niekoľkých aspektoch. Prevažná väčšina zmien sa týka časti nádoru mäkkých tkanív, ktorá bola obohatená o tri nové kapitoly, niektoré entity alebo pojmy boli odstránené, boli zavedené nové diagnózy a niekoľko nádorov bolo prerozdelených do iných kategórií. V porovnaní s predchádzajúcim vydaním boli do súčasného čísla zahrnuté podrobnejšie údaje o molekulách a cytogenetikách. Bohaté údaje o molekulách a cytogenetikách však poukazujú na rastúci problém rastúceho počtu genetických prekrývaní aj medzi celkom odlišnými nádormi. V súčasných príspevkoch platia najmä určité informácie v kategórii nádorov s neurčitým rozlíšením a nediferencovaného/nezaradeného sarkómu. Vzhľadom na fakt, že nádory mäkkých tkanív sa často diagnostikujú z kožných excízií, pri ich prerastaní pod kožu a do kože, je táto téma aktuálna aj pre dermatopatológov.

Kľúčové slová: tumory mäkkých tkanív, biopsia, klasifikácia

Abstract

For the needs of biopsy practice, the World Health Organization (WHO) issues a series of the so called “blue books” containing up-to-date information on tumours by organs and systems. In 2013, a new classification of soft tissue and bone tumours was published. This edition belongs to the fourth series of the “blue books”. The current classification is a follow-up to the previous third edition from which it differs in several aspects. The vast majority of changes concerns the part of the soft tissue tumour. It has also been enriched with three new chapters, and some entities or concepts have been removed. New diagnoses have been introduced, and several tumours have been redistributed to other categories. Compared to the previous edition, more detailed molecule and cytogenetics data have been included in the current issue. However, abundant data on molecules and cytogenetics point to a growing problem of increasing numbers of genetic overlaps even among quite different tumours. In particular, certain information in the category of the tumours with indeterminate resolution and undifferentiated / non-classified sarcoma applies to the current contributions. Due to the fact that the soft tissue tumours are often diagnosed from the skin excision, as they grow under the skin and into the skin, this topic is also relevant for dermatopathologists.

Key words: tumours of the soft tissue, biopsy, classification

Úvod

WHO klasifikácie tumorov mäkkých tkanív a kostí prekonala v ostatných deceniách značné zmeny. Tie najpodstatnejšie boli diskutované už v predchádzajúcej edícii v treťom vydaní (2002) [1]. Ku kľúčovým pokrokom v kategórii „soft tissue tumours“ patrí zistenie, že niektoré morfológicky jednoznačne benígne nádory (napr. benígný fibrózny histiocytóm alebo difúzny typ obrovskobunkového tumoru šľachových pošiev, môžu veľmi vzácne metastázovať. Túto prognózu nemožno stanoviť na základe morfológického či iného charakteru [2, 3, 4].

Niektoré všeobecné zmeny v novej klasifikácii

V našom príspevku sa chceme venovať najmä zmene jednotky historicky nazývanej malígný fibrózny histiocytóm (MFH). Tento nádor bol v predchádzajúcom vydaní diskutovaný a synonymicky označovaný za nediferencovaný pleomorfný sarkóm. Zdokonaľovaním vyšetrovacích metód v patológii, je možné väčšinu pleomorfných nádorov, pri podrobnom vyšetrení ďalej subklasifikovať a nádor správne zaradiť ako pleomorfný leiomyosarkóm, high-grade myxofibrosarkóm, dediferencovaný alebo pleomorfný liposarkóm, alebo pleomorfný rabdomyosarkóm.

Tzv. pleomorfny MFH bol v minulosti najcastejšie diagnostikovaným sarkómom u dospelých pacientov, pri dôslednej aplikácii kritérií WHO klasifikácie, by však jeho početnosť nemala prekročiť 5 % zhubných nádorov mäkkých tkanív [2]. Štvrté vydanie WHO zastaraný názov MFH úplne vypustilo. Táto kategória nádorov je v súčasnosti zaradená do samostatnej, novej kategórie nediferencovaných/ neklasifikovaných sarkómov.

Kategória nádorov s neistou diferenciáciou sa tak postupne rozrastá o nádory, ktoré boli pôvodne zaradené do inej skupiny alebo o novo uvedené jednotky [2, 4]. Neoddeliteľnou súčasťou oboch posledných klasifikácií WHO klasifikácie mezenchýmových nádorov sú rýchlo sa rozrastajúce informácie o genetických dátach, ktoré na jednej strane robia diagnózu presnejšou, no na druhej strane generujú jednotky, u ktorých sa vyskytujú rovnaké genetické zmeny ale histogeneticky boli dodnes zaraďované do iných skupín, čo pôsobí pri ich diagnostike zavádzajúco [4].

Histologicky „grade“ sarkómov tkanív je považovaný za najvýznamnejší prognostický faktor. Ani v súčasnosti však neexistuje jednotná a univerzálne akceptovaná gradingová schéma týchto nádorov. Medzi v súčasnosti najviac používané schémy patria dva trojstupňové tzv. NCI

(National Cancer Institute) a FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre la Cancer) gradingové systémy. Obe dva systémy sú založené na kvantifikácii mitotickej aktivity a rozsahu koagulačnej nekrózy. Ich hlavným komponentom je histologický typ nádoru [5]. Hlavnými slabosťami oboch schém je správne určenie histologického typu, prípadne subtypu sarkómu, sporne aplikované kritériá počtu mitotických štruktúr u hypocelulárnych (myxoidných) nádorov a stanovenie rozsahu intralezionálnej nekrózy u nádorov s veľkými rozmermi, pri ktorých je vyšetovaná iba malá časť nádorového tkaniva. Veľmi problematické je tiež hodnotenie nekrózy u nádoru, ktorý bol pred vyšetrením liečený chemoterapiou, prípadne rádioterapiou [5]. V najnovšej WHO klasifikácii je uvedený tzv. molekulový gradingový systém založený na identifikácii expresívneho profilu 67 génov súvisiacich s komplexitou chromozómov a riadiacich mitóz (CINSARC, Complexity Index in SARComas), ktorý bol opísaný na veľkom súbore sarkómov s komplexným genómovým profilom. Tento molekulárny gradingový systém u high-grade sarkómov, gastrointestinálnych stromálnych tumorov (GIST), ale napr. aj u karcinómu mammy a difúzneho veľkobunkového B-lymfómu prognosticky prekonáva histologický grading [6, 7].

Tabuľka 1 • Výpočet kategórii tumorov mäkkých tkanív v 3. a 4. edícii WHO klasifikácie

Kategoríe tumorov mäkkých tkanív	
WHO 2002	WHO 2013
Adipocytárne tumory	Adipocytárne tumory
Fibroblastické/myofibroblastické tumory	Fibroblastické/myofibroblastické tumory
Tzv. "fibrohistiocytárne" tumory	Tzv. "fibrohistiocytárne" tumory
Pericytické (perivaskulárne) tumory	Pericytické (perivaskulárne) tumory
Hladkosvalové tumory	Hladkosvalové tumory
Tumory kostrového svalu	Tumory kostrového svalu
Vaskulárne tumory	Vaskulárne tumory
Chondrooseózne tumory	Chondrooseózne tumory
Tumory neistej diferenciácie	GISTy
	Tumory nervových obalov
	Tumory neistej diferenciácie
	Nediferencované/ neklasifikované sarkómy

Nádory neistej diferenciácie

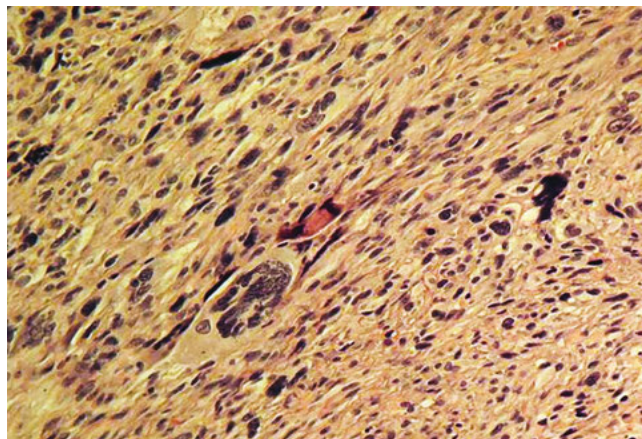
U nádorov zaradených do tejto kategórie nie je známa línia diferenciácie, ktorú nádory rekapitulujú. Tieto nádory sú vymedzené histochemicky alebo molekulovo-geneticky. Táto skupina nádorov bola rozšírená o štyri jednotky. Akrálny (digitálny) fibromyxóm patrí medzi benígne nádory dospelých, takmer vždy lokalizovaný v blízkosti nechťového lôžka. Pozostáva z uniformných vretenovitých buniek, ktoré sú obklopené myxoidnou matrix. Druhým, novo uvedeným nádorom je atypický fibroxantóm (AFX), ktorý bol pôvodne

zaradený medzi WHO klasifikáciu kožných nádorov, ktorý sa v takmer všetkých prípadoch správa benígne a to napriek svojej „jednoznačne malignej“ morfológii. Extrémne vzácne však môže založiť vzdialené metastázy. Tretím, úplne novo zaradeným nádorom je hemosiderotický fibrolipomatózny tumor (HFLT), niekedy označený ako hemosiderotická fibrohistiocytárna lipomatózna lézia. Ide o vzácnu afekciu postihujúcu dospelých pacientov. Pozostáva z neostro ohraničenej proliferácie zrelého tukového tkaniva a uniformných fibroblastov s depozitami hemosiderínu.

Lokálne recidivuje až v 1/3 prípadov a má potenciál k malígnej progresii. V HFLT bola identifikovaná rovnaká translokácia ako u myxoinflamatorného fibroblastického sarkómu (alebo atypického myxoinflamatorného fibroblastického tumoru), teda (1;10) (p22; q24). Obe afekcie sa klinicky podobne prezentujú a v súčasnosti boli opísané so zmiešanými morfológickými charakteristikami. Posledným novopredstaveným nádorom v tejto skupine je fosfaturický mezenchýmový tumor, ktorý sa objavuje u dospelých osôb stredného veku v ľubovoľnej lokalizácii a prostredníctvom fibroblastického rastového faktoru 23 (FBGF23). Pozostáva z morfológicky charakteristických buniek vzhľadu a usporiadania myofibroblastov alebo myopericitov, ktoré sú obklopené hyalinizovanou matrix, miestami s granulárnymi kalcifikáciami. Ide o intermediárny vzácné metastázujúci tumor [4]. V súčasnej klasifikácii už nie je pre Ewingov sarkóm používaný synonymický termín primitívny neuroektodermálny tumor (PNET), a to z dôvodu možnej zámeny s podobne označovanými léziami v CNS a v ženskom genitálnom trakte. Tiež je kriticky diskutovaná diagnóza malígneho mezenchymómu, ktorý je vylúčený zo zoznamu kódov MKN-0. Väčšina v minulosti opísaných prípadov malígneho mezenchymómu pravdepodobne predstavuje heterológnu líniu diferenciácie v konkrétnych sarkónoch, najčastejšie v myxoidnom liposarkóme, ALT alebo dediferencovanom liposarkóme [3].

Nediferencované/neklasifikované sarkómy

Tieto sa o novo včlenenú skupinu malígnych nádorov, ktorá obsahuje lézie, pôvodne označované za tzv. malígny fibrózny histiocytóm (MFH) (Obr. 1). Do tejto kategórie sa zaraďujú sarkómy, u ktorých sa žiadnou dostupnou metódou nepodari zistiť líniu diferenciácie. Ich ďalšia subklasifikácia je založená na bunkovej morfológii. V súčasnosti sa teda rozlišuje 5 variantov nediferencovaných sarkómov: nediferencovaný vretenobunkový, pleomorfný, guľatobunkový a epitelooidný sarkóm ako aj nediferencovaný sarkóm bližšie nešpecifikovaný. Približne štvrtina nediferencovaných/neklasifikovaných sarkómov vzniká v súvislosti s predchádzajúcim ožiarením. Za pomoci molekulovo-genetických metód boli odhalené mnohé chromozomálne prestavby, prevažne translokácie, pomocou



Obr. 1 • Nediferencovaný pleomorfný sarkóm, ktorý v predchádzajúcej edícii mohol byť diagnostikovaný ako malígny fibrózny histiocytóm (HE, 240x)

ktorých sú medzi guľatobunkovými sarkómami vyčleňované niektoré genetické podskupiny. U časti pediatrických pacientov bol napr. identifikovaný fúzny gén CIC-DUX4, ktorý kóduje chimerický proteín deregulujúci gény podtriedy PEA3 rodiny ETS. Podobné gény sú vo zvýšenej miere exprimované aj v klasickom Ewingovom sarkóme. Tak je vysvetľovaná napr. morfológická podobnosť guľatobunkového variantu nediferencovaného sarkómu s Ewingovým sarkómom. Genetické údaje v tejto kategórii sarkómov rýchlo pribúdajú. Z tohto dôvodu možno očakávať, že v budúcej dobe dôjde k reorganizácii celej kapitoly nediferencovaných/neklasifikovaných sarkómov.

Záver

Aj keď od vydania štvrtej edície Nádorov mäkkých tkanív zo série WHO uplynulo pár rokov, v texte uvedené aktualizácie u nás ešte nevošli do rutínnej práce vo všetkých odboroch a na všetkých pracoviskách. Aj z tohto dôvodu je vhodné na tieto upozorniť. Ďalej je možné očakávať, že s pokračujúcimi úspechmi molekulových a genetických štúdií budú definované ďalšie neoplastické jednotky a tie súčasne budú presnejšie subklasifikované a tým aj špecificky liečiteľné.

Literatúra

1. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon 2002.
2. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 2006; 48: 3-12.
3. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th Ed, IARC Press: Lyon, 2013.
4. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology* 2014; 64(1): 2-11.
5. Deyrup ET, Weiss SW. Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world. *Histopathology* 2006; 48: 42-50.
6. Chibon F, Lagarde P, Salas S, et al. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med* 2010; 16: 781-787.
7. Zambo I, Veselý K. WHO klasifikace nádoru měkkých tkaní a kostí 2013: hlavní změny oproti 3. vydání. *Čes.-slov. Patol.*, 50, 2014, No. 2, 64-70.

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

POKYNY PRE AUTOROV

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

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

Požiadavky na rukopisy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

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

Text článku

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

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

Literatúra

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

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

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

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

Poznámky

Poznámky

Poznámky



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 nevyliči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvážte protituberkulóznú liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivosti. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní Taltzu pacientom so zápalovým črevným ochorením vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy a pacienti majú byť dôkladne sledovaní. Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. Taltz obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie a infekcie horných dýchacích ciest. Ďalej boli hlásené: tinea, herpes simplex, chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, neutropénia, trombocytopenia, angioedém, anafylaxia, orofaryngeálna bolesť, 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 súčasnou 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:** uchovávajúte v chladničke (2°C–8°C). Neuchovávajúte 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

Dátum schválenia: November 2019

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

PP-IX-SK-0142



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 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 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 precitlivenosti 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 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 precitlivenosti:** Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie Cosentyxu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba. **Osoby citlivé na latex:** Snimateľný kryt naplneného pera Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s Cosentyxom. Pacienti, ktorí dostávajú Cosentyx, môžu súčasne dostať inaktívované alebo neživé vakcíny. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s Cosentyxom. V klinických skúšaní sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní Cosentyxu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. V skúšaní u pacientov s ložiskovou psoriázou sa nepozorovala žiadna interakcia medzi sekukinumabom a midazolamom (substrát CYP3A4). **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní sekukinumabu u gravidných žien. Ženy v plodnom veku majú počas liečby a najmenej 20 týždňov po skončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na sekukinumab u dojčených detí treba rozhodnúť, či ukončiť liečbu, alebo ukončiť dojčenie počas liečby a do 20 týždňov po skončení liečby. **Nežiaduce účinky:** Profily bezpečnosti pozorované u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, alebo ankylozujúcou spondylitídou liečených Cosentyxom sa zhodujú. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek boli infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída a rinitída). Zvyšil sa výskyt kandidózy slizníc alebo kože (vrátane kandidózy ezofágu), ale zaznamenané prípady boli väčšinou ľahké až stredne ťažké, nie závažné, reagovali na štandardnú liečbu a nevyžadovali prerušenie liečby. Menej často (u 0,5 % pacientov liečených sekukinumabom) sa pozorovala neutropénia, vo väčšine prípadov bola mierna, prechodná a reverzibilná. V klinických skúšaní sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na Cosentyx. Protilátky proti sekukinumabu sa vytvorili u menej ako 1 % pacientov liečených Cosentyxom počas liečby trvajúcej do 52 týždňov. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku.

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