

2/2020

Ročník 8

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

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

Dátum vydania: 2. štvrtrok 2020

©2020, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Prvú a predpokladáme, že najsilnejšiu vlnu choroby COVID - 19 máme za sebou, aj keď s otvorením hraníc je nutné očakávať nárast ďalších prípadov infekcie SARS-CoV-2, čo nás núti stále zachovávať všetky bezpečnostné opatrenia. Okrem samotnej infekcie nám pandémie COVID-19 priniesla nemalé kožné problémy na miestach povinného nosenia ochranných prostriedkov (ruky = ochranné rukavice, masky na tvár, ochranné štíty, ...), ktoré okrem rôznych prejavov alergie a kontaktnej dermatitídy môžu spôsobovať aj rôzne bakteriálne a vírusové infekcie.

Okrem problémov s chorobou COVID-19 sa do našich zemepisných širok blíži ďalšia závažná choroba – mor, ktorého pôvodcom je na rozdiel od vírusovej pandémie COVID-19 baktéria *Pasterella pestis*. Výskyt tejto choroby bude závisieť od dodržiavania hygienických pravidiel

a opatrení v niektorých marginalizovaných oblastiach Slovenska, kde sú, bohužiaľ, premnožené hľadavce, a blchy.

Napriek tomu, že na Slovensku nie je práve lichotivá situácia kvôli prítomnosti týchto závažných ochorení, podarilo sa nám napísať prvý článok o novej molekule - risankizumabe, o ktorej veríme, že rozhodne skvalitní liečbu psoriázy našim pacientom. Taktiež sa v týchto dňoch dostala na náš farmaceutický trh aj nová biosimilárna molekula - etanercept.

Keďže nám graduje leto so všetkými jeho benefitmi a radovánkami, ktoré doprajme predovšetkým svojim deťom, za redakčnú radu Vám všetkým, našim čitateľom, v mene celej redakčnej rady prajeme všetko najlepšie, radosť z posledných dní leta, a aby ste si ho užili v pokoji, pohode a plnom zdraví.

*prof. MUDr. Juraj Pěč, CSc.
šéfredaktor*

OBSAH

3	Zlepšenie kvality života pacientov liečených guselkumabom Improvement of the Quality of Life in the Patients Treated with Guselkumab Part, M.
8	Modifikácia ochorenia sekukinumabom Modification of the Disease by Secukinumab Gulánová, B.
12	Príspevok k molekulovej biológii malígneho melanómu A Contribution to the Molecular Biology of Malignant Melanoma Burjanivová, T., Malicherová, B., Pěčová, T., Fetisovová, Ž., Konderla, T., Adamicová, K.
17	Risankizumab v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy – od klinických štúdií k dermatologickej praxi Risankizumab in the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis – from Clinical Studies to Dermatological Praxis Pěčová, T.

21	Madaróza Madarosis Adamicová, K., Kullová, M., Fetisovová, Ž., Bartoš, V.
----	---

Zlepšenie kvality života pacientov liečených guselkumabom

Improvement of the Quality of Life in the Patients Treated with Guselkumab

Part, M.

Dermatovenerologická klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského
a Univerzitná nemocnica Bratislava

korešpondencia: martina.part@icloud.com

Súhrn

Psoriáza je chronické, imunitne mediované ochorenie, ktorým trpí celosvetovo asi 125 miliónov jedincov [1]. Postupné objasňovanie molekulárnej patogenézy tohto ochorenia napomáha charakterizovať psoriázu ako systémové ochorenie, ktoré je asociované s mnohými komorbiditami. Klinická manifestácia ochorenia signifikantne negatívne ovplyvňuje kvalitu života pacienta. Kvalita života je subjektívnym ukazovateľom vlastnej životnej situácie a v medicíne sa hodnotí približne od 70-tych rokov 20. storočia [2].

Na hodnotenie kvality života sa používajú rôzne metódy na báze dotazníkov. Existujú všeobecné dotazníky, ale aj dotazníky špeciálne vyvinuté za účelom zhodnotenia dopadu kožného ochorenia na kvalitu života. Pokrok v oblasti poznania patogenézy psoriázy a vo vývoji nových liekov umožňuje terapeuticky cielene zasiahnuť na molekulárnej úrovni blokovaním špecifických imunologických kaskád. Guselkumab, inhibítor interleukínu 23 (IL-23), preukázal v klinických štúdiách vysokú účinnosť a bezpečnosť v liečbe psoriázy. Dosiahnutie klinickej remisie ochorenia pri liečbe guselkumabom viedlo k výraznému zlepšeniu kvality života pacienta.

V klinických skúšaní VOYAGE 1 a 2 bola v 16. týždni u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s pacientmi v ramene s placebom pozorovaná významne vyššia kvalita života súvisiaca so zdravím meraná pomocou DLQI. Preukázalo sa aj výrazne zlepšenie pacientom hlásených príznakov a prejavov psoriázy hodnotených pomocou *Psoriasis Symptoms and Signs Diary* (PSSD). Toto zlepšenie kvality života pacientov sa udržalo do 24. týždňa (VOYAGE 1 a 2) a do 48. týždňa (VOYAGE 1) [3].

Kľúčové slová: interleukín, IL-23, guselkumab, kvalita života, DLQI

Abstract

Psoriasis is a chronic, immune-mediated disease affecting approximately 125 million people worldwide [1]. The gradual clarification of the molecular pathogenesis of this disease leads to the characterization of psoriasis as a systemic disease that is associated with many comorbidities. The clinical manifestation of the disease significantly negatively affects the patient's quality of life.

The quality of life is a subjective indicator of one's personal life situation and has been assessed in medicine approximately since the 1970s [2]. The quality of life is assessed by questionnaire-based methods. There exist general questionnaires, and also questionnaires specially developed to assess the impact of a skin disease on the quality of life. Advances in knowing the pathogenesis of psoriasis and the development of new drugs lead to the targeted therapy at the molecular level within individual immunological cascades.

In clinical studies, Guselkumab, an inhibitor of Interleukin 23 (IL-23), has revealed not only high efficacy and favorable safety profile, but also a positive effect on the patient's quality of life. Clinical remission of the disease in the treatment by guselkumab has led to a significantly improved quality of the patient's life.

In VOYAGE 1 and 2 clinical trials, in the 16th week, the guselkumab-treated patients had a significantly higher health-related quality of life (measured by DLQI) compared to the patients in the placebo arm, as well as a significant improvement in the patient-reported symptoms and signs of psoriasis as assessed by *Psoriasis Symptoms and Signs Diary* (PSSD). This improvement in the patients quality of life was maintained until week 24 (VOYAGE 1 and 2) and week 48 (VOYAGE 1) [3].

Key words: interleukin, IL-23, guselkumab, psoriasis, quality of life, DLQI

Guselkumab je prvý špecifický inhibítor interleukínu 23, ktorý bol na základe klinických štúdií schválený na liečbu pacientov so stredne závažnou až závažnou formou ložiskovej psoriázy. Guselkumab svojim mechanizmom účinku blokuje cytokínovú dráhu IL-23/IL-17, ktorá je považovaná za kľúčovú v patogenéze psoriázy.

Interleukín 23 je regulačný prozápalový cytokín produkovaný bunkami myeloidnej rady. Ide o heterodimerný cytokín zložený z podjednotky p40 (IL12B), ktorá je spoločná aj pre IL-12 a podjednotky p19 (IL23A). IL-23 zohráva dôležitú funkciu v regulácii vrodenej a získanej imunity. Je zapojený v procesoch obrany voči extracelulárnym

patogénom. Zároveň sa však podieľa aj v patogenéze imunitne podmienených ochorení, medzi ktoré patrí aj psoriáza [4]. Guselkumab je plne humánna monoklonálna protilátka IgG1 λ namierená cielene proti podjednotke p19 interleukínu 23. Guselkumab je schopný inhibovať biologickú aktivitu IL-23 blokováním jeho interakcie s receptorom na povrchu bunky. Práve touto inhibíciou, pri ktorej bola dokázaná vysoká afinita a špecificita, dochádza k narušeniu aktivácie a priebehu celej signálnej dráhy [1]. V dôsledku inhibície kaskády IL-23 nedochádza k uvoľňovaniu prozápalových cytokínov. Tento efekt bol potvrdený analýzou biopsií z lezionálnej a perilezionálnej kože pred a po podaní jednej dávky guselkumabu, kde sa ukázalo, že liek je zodpovedný za signifikantnú ($p < 0,05$) redukciu množstva zápalových dendritických buniek a T-buniek, tiež došlo k redukcii hrúbky samotnej epidermy [1]. Guselkumab preukázal efekt na zníženie expresie mRNA IL-17F a IL-22 za súčasného zvýšenia hladín INF- γ produkovaného T-pomocnými bunkami (Th1). Účinok guselkumabu je zabezpečený inhibíciou osi IL-23/Th17, pričom imunologická dráha IL-12/Th1 ostáva neporušená [1]. Práve zachovanie funkčnej dráhy IL-12 je potrebné pre adekvátnu odpoveď Th1 buniek proti intracelulárnym patogénom [5].

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu bola hodnotená v randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných štúdiách fázy III u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou formou ložiskovej psoriázy. Klinické skúšania VOYAGE 1 a VOYAGE 2 hodnotili účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s placebom a adalimumabom, ako aktívnym komparátorom, v celkovej kohorte 1829 dospelých pacientov.

V štúdií VOYAGE I boli pacienti boli randomizovaní do 3 ramien. V prvom ramene s dávkou 100 mg guselkumabu podaného pacientom v týždni 0 a 4, a následne podávaného každých 8 týždňov ($n = 329$). V druhom ramene bolo pacientom podávané placebo po dobu 16 týždňov s následnou zmenou terapie na guselkumab v dávke 100 mg podanej v 16. a 20. týždni, a následne každých 8 týždňov ($n = 174$). V treťom ramene boli pacienti liečení adalimumabom v iniciálnej dávke 80 mg a následne dávkou 40 mg v 1. týždni, a potom 40 mg každé 2 týždne až do ukončenia skúšania v 47. týždni ($n = 334$) [6].

V klinickom skúšaní VOYAGE 2 bola hodnotená účinnosť a bezpečnosť guselkumabu u pacientov ($n = 496$) so stredne závažnou až závažnou formou psoriázy v porovnaní s ramenom placebo ($n = 248$) a adalimumabu ($n = 248$). V 28. týždni boli respondéri, ktorí dosiahli PASI 90 re-randomizovaní a zaradení do ramena placebo. Pri strate účinku o 50 % boli následne znovu nastavení na liečbu guselkumabom. Dávkovanie guselkumabu bolo rovnaké ako v prípade klinickej štúdie VOYAGE 1 [6].

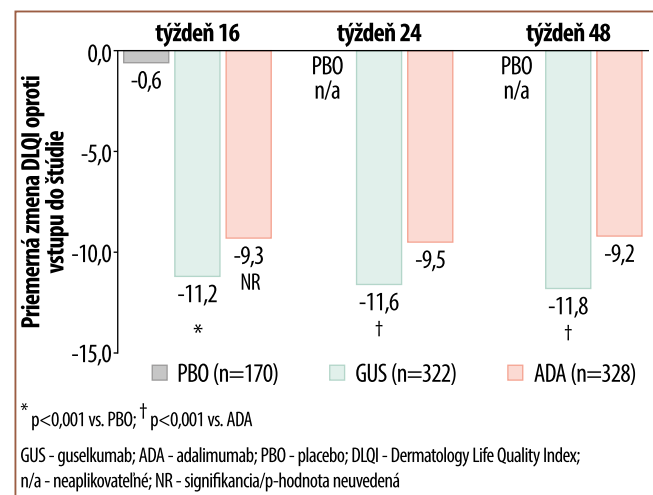
Jedným z dôležitých parametrov sledovaných v oboch skúšaniach bolo hodnotenie kvality života pacientov v ko-relácii s liečbou guselkumabom. Kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQoL – *Health Related Quality of Life*) sa hodnotila na základe výsledkov hlásených pacientmi. Hodnotenie bolo realizované pomocou indexu DLQI – *Dermatologic Index Quality of Life* (Dermatologický

Index kvality života) a skórovacieho systému PSSD – *Psoriasis Symptoms and Signs Diary* (Denník symptómov a príznakov psoriázy) [6].

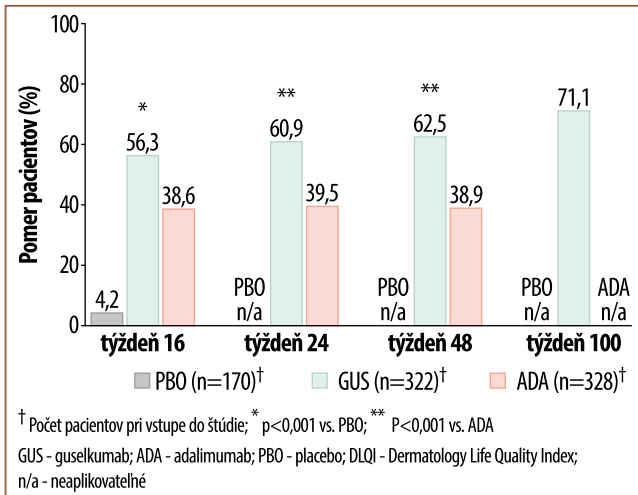
Cieľom dotazníku DLQI je zhodnotiť do akej miery ovplyvnilo kožné ochorenie kvalitu pacienta za posledný týždeň. Pozostáva z 10-tich otázok zameraných na subjektívne vnímanie pacienta dopadu ochorenia na rôzne oblasti jeho života. Každá otázka je bodovo hodnotená a indikuje intenzitu dopadu ochorenia (0: vôbec neovplyvňuje, 3: významne ovplyvňuje). Otázky sa týkajú symptómov a subjektívnych pocitov pacienta, intenzity ovplyvnenia jeho denných a voľnočasových aktivít, ako veľmi ochorenie zasahuje do práce a štúdia a osobných vzťahov. Obsahuje aj otázku týkajúcu sa subjektívnej spokojnosti so samotnou liečbou [3]. Celková hodnota DLQI predstavuje stupeň dopadu na kvalitu života súvisiacu so zdravím. Hodnota 0 znamená, že kožné ochorenie vôbec neovplyvňuje pacientov život. Bodový zisk 30 predstavuje maximálny dopad ochorenia [3].

V klinickom skúšaní VOYAGE 1 bol iniciálny medián DLQI konzistentný a dosahoval v každej zo skupín hodnotu 14 [3]. V skupine pacientov, ktorí dostávali guselkumab v porovnaní s placebom ($-11,2 \pm 7,2$ oproti $-0,6 \pm 6,4$; $p < 0,001$) bolo zaznamenané významné zlepšenie DLQI oproti východiskovým hodnotám. Už v 16. týždni dosiahlo 56,3 % pacientov liečených guselkumabom DLQI 0/1 v porovnaní s ramenom placebo, kde dosiahlo rovnaké DLQI iba 4,2 % ($p < 0,001$) [1].

Údaje z uvedených klinických skúšaní preukázali štatisticky signifikantné zlepšenie hodnôt DLQI pri liečbe guselkumabom v porovnaní s adalimumabom v 24. týždni [$-11,6 \pm 7,6$ oproti $-9,5 \pm 7,9$; $p < 0,001$] aj v 48. týždni [$-11,8 \pm 7,9$ oproti $-9,2 \pm 8,3$; $p < 0,001$]. DLQI 0/1 dosiahlo v 24. týždni 60,9 % pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s 39,5% na adalimumabe ($p < 0,001$). V 48. týždni dosiahlo DLQI 0/1 ešte vyššie percento pacientov. V prípade pacientov na guselkumabe to bolo 62,5 %, pričom v skupine s adalimumabom to bolo 38,9 % pacientov ($p < 0,001$) [1]; (Obr. 1 a 2).



Obr. 1 • Priemerná zmena DLQI oproti vstupu do štúdie (do 48. týždňa) [3]

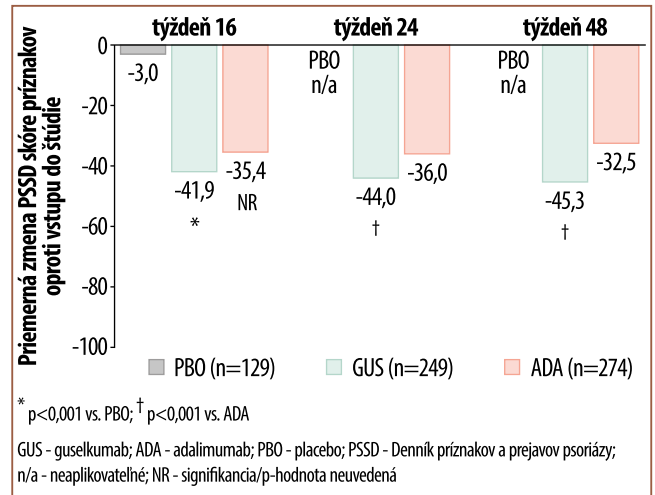


Obr. 2 • Pomer pacientov, ktorí dosiahli hodnoty skóre DLQI 0/1 (do týždňa 100) v štúdiu Voyage 1 u pacientov, ktorí mali pri vstupe do štúdie DLQI > 1 [3]

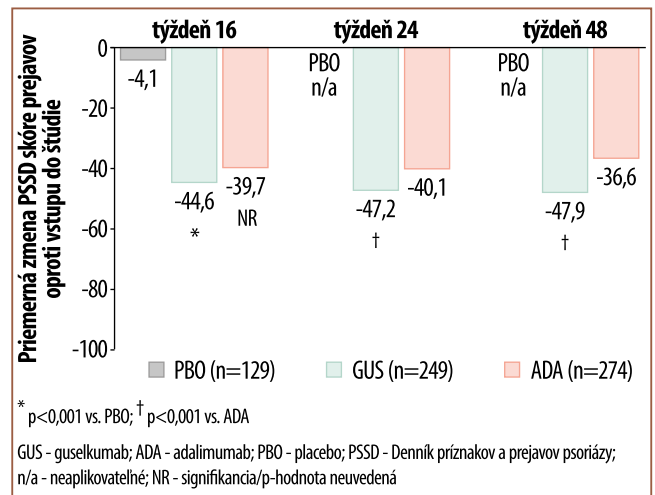
Skórovací systém PSSD – *Psoriasis Symptoms and Signs Diary* (Denník príznakov a prejavov psoriázy) hodnotí príznaky psoriázy: svrbenie, bolesť, pálenie, pichanie, pocit napätia. Do tohto skórovacieho systému sa tiež zahŕňajú prejavy psoriázy ako suchosť, praskanie kože s tvorbou ragád, ošupovanie, začervenanie a krvácanie. Hodnotenie prebieha individuálne s možnosťou hodnotiť od 0, kedy príznaky a prejavy psoriázy nie sú prítomné. Hodnota 10 vyjadruje najzávažnejšie postihnutie.

Pri analýze výsledkov klinického skúšania VOYAGE 1 sa preukázalo signifikantné zlepšenie skóre PSSD oproti iniciálnej hodnote v 16. týždni v skupine pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom a signifikantné zlepšenie v 24. a 48. týždni v porovnaní s adalimumabom ($p < 0,001$) [1]; (Obr. 3 a 4).

Na základe výsledkov VOYAGE 2 bolo možné zhodnotiť vplyv psoriázy na pracovné aktivity pacientov a vyhodnotiť ich zmenu pod vplyvom terapie. Hodnotenie bolo realizované dotazníkovou metódou pomocou Dotazníka o pracovných obmedzeniach (WLQ – *Work Limitations Questionnaire*) [7], ktorý hodnotí pracovné, psychické, mentálne, fyzické, medziľudské vzťahy a schopnosť podávať požadované pracovné výstupy. Nižší dopad ochorenia na pracovný výkon bol zaznamenaný už v 8. týždni u pacientov liečených guselkumabom s postupným zlepšovaním v priebehu liečby až do 16. týždňa, kedy hodnoty dosiahli signifikantné zlepšenie. Signifikantné zlepšenie bolo tiež pozorované v 24. týždni u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s pacientmi liečených adalimumabom. Zlepšovanie pracovných schopností pokračovalo až do 48. týždňa u pacientov, ktorí po re-randomizácii pokračovali v liečbe guselkumabom. Guselkumab signifikantne zvýšil schopnosť výkonu práce u pacientov so psoriázou v porovnaní s pacientmi liečených adalimumabom a placebom (7).

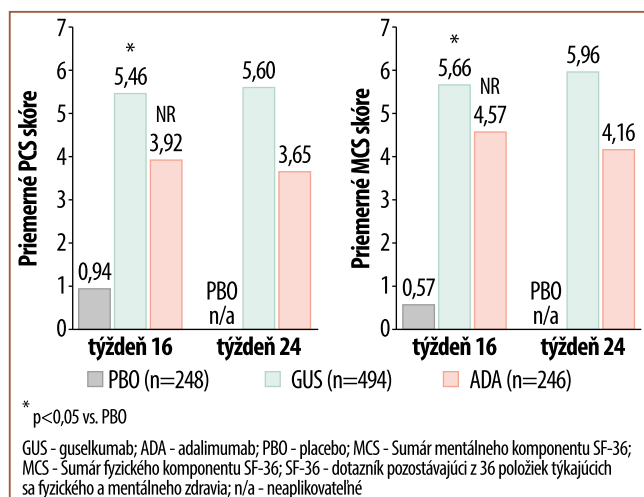


Obr. 3 • Priemerné zlepšenie PSSD skóre príznakov psoriázy (do 48. týždňa) [3]



Obr. 4 • Priemerné zlepšenie PSSD skóre prejavov psoriázy (do 48. týždňa) [3]

Kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQoL) sa hodnotila vo VOYAGE 2 aj pomocou Štandardizovaného dotazníka SF-36 určeného na výskum subjektívneho hodnotenia kvality života. Dotazník obsahuje 36 položiek rozdelených do 8 oblastí týkajúcich sa fyzických obmedzení, bolesti, všeobecného zdravia, vitality, sociálneho fungovania, emočných problémov a duševného zdravia. Výrazné zlepšenie kvality života bolo na základe uvedeného dotazníka zaznamenané v 16. týždni v skupine pacientov liečených guselkumabom a adalimumabom v porovnaní s placebom. V ramene s guselkumabom bolo v 24. týždni zaznamenané výraznejšie zlepšenie kvality života v porovnaní s adalimumabom [6] (Obr. 5).



Obr. 5 • SF-36 skóre v týždňoch 16 a 24 [6]

Literatúra

1. Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis – evidence to date. *Drugs in Context* 2019; 8: 212594. DOI: 10.7573/dic.212594
2. https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/psoriaza-a-vliv-nemoci-na-kvalitu-zivota-9/psoriaza_a_vliv_nemoci_na_kvalitu_zivota-5. (stiahnuté 11.7.2020).
3. Blauvelt A, Papp KA, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparatore controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017, 76(3):405-417.
4. Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C. Interleukin-17 and Innate Immunity in Infections and Chronic Inflammation. *J Autoimmun* 2015; 60: 1-11.
5. Gaspari AA, Tying S: New and Emerging Biologic Therapies for Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis: Mechanistic Rationales and Recent Clinical Data for IL-17 and IL-23 Inhibitors. *Dermatol Ther* 2015 Jul-Aug; 28 (4): 179-193.
6. Reich K, Armstrong AW, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017, Vol.76, Nr. 3, 418-431.
7. Reich K, Foley P, Gordon K, et al. Guselkumab Decreases Physical Demand, Time management, Mental- interpersonal, and output Demand Scores from the Work Limitations Questioannaire in Patients With Moderate-to severe Psoriasis: Results from VOYAGE 2. Poster prezentovaný na Kongrese EADV 2017.

Tento článok vznikol s podporou spoločnosti Johnson & Johnson, s. r. o., divízia Janssen.
EM-36881

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}

**PRVÝ
SELEKTÍVNY
IL-23
INHIBÍTOR**

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



**Preukázaný dlhodobý
terapeutický efekt⁴**



**Pohodlný
dávkovací 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:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky závažná aktívna infekcia. **Zvláštne upozornenie:** Tremfya môže zvýšiť riziko infekcie. Pred začatím liečby Tremfyou sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulózna liečba sa má zvážiť pred začatím liečby Tremfyou u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivosti, podávanie Tremfye sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby Tremfyou sa má 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 precitlivosti vrátane anafylaxie. Niektoré vážne reakcie z precitlivosti sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivosti, 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 súbežne so substrátmi CYP450. Bezpečnosť a účinnosť Tremfye v kombinácii s imunosupresivami, vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa nezhodnotili. **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. **Ťarchavosť a dojčenie:** Ženy vo fertílilnom 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 dojené 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:** Nevytvorila závislosť. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke, chrániť pred mrazom a svetlom. **Dátum poslednej revízie textu:** 06/2020. **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: 12/2019. 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 Dermatology. 2017;76(3):418-431. doi:10.1016/j.jaad.2016. 11. 042. 4. Griffiths CEM, Papp K, Kimball AB, et al. Two -year efficacy and safety of guselkumab for treatment of moderate to severe psoriasis: phase 3 VOYAGE 1 trial. Oral presentation presented at: 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology, September 13-17, 2017; Geneva, Switzerland.

Janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

CP-165945

Modifikácia ochorenia sekukinumabom

Modification of the Disease by Secukinumab

Gulánová B.

Dermatovenerologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

korešpondencia: barbara.gulanova@gmail.com

Súhrn

Biologická liečba sa podáva u pacientov s dlho trvajúcou psoriázou, u ktorých zlyhali iné možnosti lokálnej a celkovej liečby. Pri reumatoidnej artritíde a iných imunitne mediovaných zápalových ochoreniach včasná a intenzívna systémová liečba predlžuje remisiu, v ktorej liečba nie je nutná. Existuje hypotéza, že včasná efektívna systémová liečba psoriázy môže významne zlepšiť klinické výsledky pacienta a prirodzený priebeh ochorenia.

Kľúčové slová: psoriáza, biologická liečba, sekukinumab, T_{RM} pamäťové bunky, modifikácia ochorenia

Abstract

Biological treatments have been assessed in subjects with a long-term history of psoriasis and previous failures to systemic and topical therapies. In rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases, early intensive systemic treatment prolongs treatment-free remission. There is a hypothesis that by treating patients with psoriasis early with an effective systemic therapy, we may be able to alter the clinical outcome and the natural course of the disease.

Key words: psoriasis, biological treatment, secukinumab, T_{RM} tissue memory cells, disease modification

Úvod

Psoriáza je časté ochorenie s odhadovanou prevalenciou 2 – 4 % v západných krajinách. Má podstatný vplyv na fyzickú a psychickú kvalitu života. Zaraďuje sa medzi imunitne podmienené zápalové ochorenia, kde hrá úlohu vrodená aj získaná (adaptívna) imunita. Úzkospektrálne UVB žiarenie vie navodiť indukciu apoptózy T-lymfocytov a keratinocytov v koži a premenu imunitnej odpovede z osi Th1/Th17 smerom k Th2 osi v postihnutej koži. Možnosti liečby v priebehu času pokročili, kedy sa používajú protilátky zacielené priamo na špecifické cytokíny, ako je napr. TNF-alfa. Špecifickejšími modulátormi psoriázy sú IL-12/23 alebo IL-17A a ich zodpovedajúce signálne dráhy. Indukcia dráhy IL-23/IL-17 v rôznych bunkách vrátane T-lymfocytov, neutrofilov a dendritických buniek hrá v patogenéze psoriázy kľúčovú úlohu. IL-17A je prozápalový cytokín, v kaskáde nasledujúci až za IL-23, je vylučovaný T-lymfocytmi, aj inými bunkami psoriatického ložiska. Aktivuje epidermálne keratinocyty, ktoré podporujú vylučovanie chemokínov a iných prozápalových mediátorov, čím sa aktivujú zápalové bunky, vrátane neutrofilov, IL-17A⁺ efektorových T buniek, dendritických buniek a vrodených lymfoidných buniek do postihnutej kože. Lieky, ktoré selektívne blokujú IL-17, ako sekukinumab, vedú k signifikantnému klinickému zlepšeniu miernej až stredne ťažkej psoriázy.

Psoriatické ložiská sa často vracajú na miesta, kde bola koža postihnutá psoriázou už pred liečbou. Tento fenomén „molekulárnej jazvy“ je posilnený zistenými rozdielmi v génovej expresii v psoriatickom ložisku oproti vzorke v normálnej nepostihnutej koži. Tian et al. objavil 20 génov,

ktoré sú zodpovedné za zmeny v psoriatickom ložisku a okolitej zdanlivo nepostihnutej koži [2]. Z týchto 20 génov je 6 génov, u ktorých zmena v expresii spôsobí rôzne rozdiely v polohách metylových skupín v psoriatickom ložisku a normálnej koži. Štyri z týchto 20 génov boli identifikované ako časť genomického profilu reziduálnej choroby, tzv. molekulárna jazva, napriek liečbe blokátormi TNF-alfa. Týmto sa dokázalo, že koža, ktorá vyzerá byť zdravá pri liečbe, subklinicky stále vykazuje zápal a perzistujú v nej zápalové cytokíny a chemokíny. Aj keď množstvo zápalových dendritických buniek v zhojených ložiskách klesá, Langerhansove bunky majú stále zvýšenú génovú expresiu IL-23 a tým si zachovávajú „spomienky na chorobu“ v koži bez viditeľnej psoriázy. Pamäťové T-lymfocyty (*Tissue resident memory T cells* - T_{RM}), ktoré perzistujú v tkanive, sa vyvíjajú v periférnych tkanivách pri odpovedi na infekciu a zápal a predstavujú rýchlu imunitnú bariéru pred opakovanými infekciami aj roky po objavení sa primárneho patogénu. Tieto T_{RM} sú schopné iniciovať zápal *in situ*, ak sú vystavené antigénu, ktorý je prezentovaný lokálnymi dendritickými bunkami. Zvýšené množstvo T_{RM} buniek, produkujúcich IL-17A sú prítomné v *epidermis* aj *dermis* psoriatického ložiska a zotrávajú aj v prípade, keď ložisko vyzerá byť zhojené. Sú zodpovedné za chronický priebeh ochorenia a znovu objavenia ložiska na tých istých miestach po vynechaní liečby, ktorá prejavy tlmila.

Pri psoriáze je zvýšený výskyt IL-17A produkujúcich buniek v zapálenom ložisku. IL-17A indukuje popri iných zápalových mediátoroch expresiu CCL20, chemokínu, ktorý sa viaže na CCR6. CCR6 sa vyskytuje na bunkách

produkujúcich IL-17A, ako sú IL-17A⁺ efektorové a pamäťové T bunky, $\gamma\delta$ T a ILC3 bunky. IL-17A aktivuje keratinocyty, následne dochádza k produkcii IL-23, IL-6 a IL-1 β , ktoré podnecujú *de novo* diferenciaciu IL-17A produkujúcich T-lymfocytov v sekundárnych lymfoidných orgánoch. Sekukinumabom liečení pacienti vykazujú veľmi rýchlu klinickú odpoveď, ktorá je asociovaná so znížením zápalových mediátorov v koži, vrátane CCL20 a IL-1 β . Preto sekukinumab v liečbe včasnej fázy psoriázy môže prerušiť hromadenie IL-17A produkujúcich buniek v zápalovom tkanive a takto potenciálne modifikovať ochorenie. Predpokladá sa, že včas začatou liečbou, ktorá zasahuje kľúčové zápalové cesty, ako IL-17A neutralizujúca protilátka sekukinumab, je možné získať dobré klinické výsledky a ovplyvniť priebeh ochorenia. To by mohlo znamenať dlhšie obdobia bez potreby liečby, limitované šírenie psoriatických ložísk do nových anatomických lokalizácií, či dokonca úplné vymiznutie psoriatickej choroby.

Skúsenosti s liečbou iných imunitne mediových zápalových ochorení ako je reumatoidná artritída, Crohnova choroba a sclerosis multiplex ukázali, že včasná intenzívna liečba môže signifikantne ovplyvniť ochorenie v dlhodobom meradle. Pacienti liečení do dvoch rokov od vzniku reumatoidnej artritídy vykazovali signifikantné zlepšenie funkcie pri liečbe oproti pacientom, u ktorých liečba začala dva roky po začiatku ochorenia. Bol pozorovaný rozdiel aj pri pacientoch, ktorí začali liečbu do troch mesiacov od začiatku ochorenia a pacientoch, ktorí boli zaradení do 12 mesiacov od vzniku reumatoidnej artritídy [1].

Výsledky štúdie STEPIn

Štúdia STEPIn je zameraná na porovnanie klinických výsledkov včasnej liečby sekukinumabom a úzkospektrálneho UVB (nb-UVB) u pacientov so skorým nástupom liečby po začatí ochorenia pri stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriáze, ktorí doposiaľ systémovú liečbu ani fototerapiu nemali (naivní pacienti). Konečným výsledkom je preukázať, že včasná liečba sekukinumabom môže dosiahnuť čistú alebo takmer čistú kožu bez psoriázy, ovplyvniť chronicitu ochorenia a modifikovať priebeh ochorenia v porovnaní so súčasným štandardom úzkospektrálnej UVB fototerapie. STEPIn je prebiehajúca, randomizovaná multicentrická štúdia fázy IV, ktorá zahŕňa 196 dospelých pacientov vo veku 18 – 50 rokov. Pacienti boli rozdelení do dvoch skupín, a to pacienti s novovzniknutou ložiskovou psoriázou (≤ 1 rok) a pacienti s chronickou psoriázou (≥ 5 rokov).

Primárny cieľ štúdie je zhodnotiť superioritu sekukinumabu 300 mg v porovnaní s nb-UVB v miere odpovede PASI 90 v 52. týždni. Ako sekundárny cieľ sa bude hodnotiť superiorita sekukinumabu v porovnaní s nb-UVB v miere odpovede PASI 90 v 104. týždni, IGA mod 2011 (*Investigator's Global Assessment*) 0 až 1 v 52. týždni (dosiahnutie čistej až takmer čistej kože).

Psoriáza je v prvých rokoch od vzniku často liečená konzervatívne prevažne lokálnou liečbou, zriedkakedy sa podarí kompletne odstrániť psoriatické ložiská a pacienti

mávajú časté recidívy. Súčasná Európske S3 odporúčania na celkovú liečbu psoriázy navrhujú začať liečbu lokálnymi prípravkami, následne pridať fototerapiu úzkospektrálnym UVB (*narrow band UVB* - nbUVB) a nebiologickú liečbu prvej línie, následne až biologickú liečbu – liečbu druhej línie. Táto liečba druhej línie zvyčajne nasleduje až po zlyhaní liečby nebiologickými liekmi. Pre pacienta to môže znamenať, že sa k biologickej liečbe dostane až niekoľko rokov po vypuknutí ochorenia [1]. Aj pri liečbe iných zápalových ochorení sa získali skúsenosti, ktoré naznačujú, že čím skôr od vzniku je psoriáza liečená intenzívnou biologickou liečbou, tým viac dochádza k dlhším bezpríznakovým obdobiam, zriedkavejším reaktiváciám pôvodných ložísk a nižšiemu riziku vzniku nových ložísk. Výsledkom je teda prevencia vzniku extenzívneho systémového zápalu v organizme (prevencia chronicity ochorenia). Tento koncept bol podporený subanalýzou dvoch extenzií štúdií ERASURE a FIXTURE, kde pacienti liečení 1 rok sekukinumabom s odpoveďou PASI 75 (75 % zlepšenie PASI skóre), nemali relaps psoriázy ani po 2 rokoch po prerušení liečby. Pravdepodobnosť dlhšieho obdobia bez relapsu bola vyššia u pacientov s kratším trvaním psoriázy [1, 3].

Podľa našich najlepších vedomostí, STEPIn je prvé klinické skúšanie zamerané na preskúmanie nového konceptu v liečbe psoriázy a na význam skorej liečby sekukinumabom u pacientov s novovzniknutou psoriázou, čo môže viesť k modifikácii prirodzeného priebehu ochorenia. Výsledky štúdie STEPIn tak prispievajú k ďalšiemu pochopeniu T_{RM} buniek a mohli by potenciálne viesť k zmene v stratégii liečby novovzniknutej psoriázy.

Výsledky štúdie CAIN457A2223

Štúdia CAIN457A2223 je randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie fázy II na zhodnotenie vplyvu 12-mesačnej liečby sekukinumabom na kožu a biomarkery u pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou. U PASI 75 respondérov po roku liečby sekukinumabom bola expresia génov v koži pacienta nerozlišiteľná od expresie génov v koži zdravého jedinca. Približne 85 % nadregulovaných génov a 75 % podregulovaných génov v koži psoriatického ložiska sa vrátilo na úroveň pozorovanú v zdravej koži. Hladiny mRNA pre kľúčové gény zodpovedné za vývoj psoriázy a hladiny cytokínov cesty IL-23 a IL-17 boli podobné normálnej zdravej koži [3].

Sekukinumab indukuje včasnú histopatologickú a molekulárnu rezolúciu psoriázy, mení histopatológiu a normalizuje transkriptomový profil psoriatického ložiska. Včasné prerušenie osi IL-23/IL-17A po zavedení sekukinumabu do liečby koreluje s klinickou a histologickou odpoveďou v 12. týždni.

Sekukinumab redukoval IL-17A 6,6 násobne v 12. týždni oproti počiatočným hodnotám, tak ako aj populáciu Th17 produkujúcich IL-17F – 6,4 násobne a IL-26 3,6 násobne. Čo sa týka IL-23 podjednotiek (IL-23A/p19 a IL-12B/p40), sekukinumabom boli redukované v 12. týždni 2,3

až 3,5 násobne a receptorové podjednotky IL-23 približne dvojnásobne. Zistili sa dokonca zmeny v génoch, ktoré regulujú periférny lipidový metabolizmus a zlepšenie schopnosti spracovať cirkulujúce lipidy, a tým znížené riziko sprievodných kardiovaskulárnych a metabolických komorbidít. Pozitívna odpoveď na sekukinumab bola asociovaná s redukovaním transkriptov ako laktotransferín, proteináza 3 a iné neutrofilové chemoatraktanty, ako CXCL-8/IL-8, čo zodpovedá zníženiu zápalovej odpovede popri redukcii psoriatických ložísk [4].

Záver

Tieto štúdie podporujú hypotézu, že pri liečbe sekukinumabom dochádza k normalizácii expresie génov v psoriatických ložiskách, ale aj k zníženiu celkového zápalového stavu v organizme, a tým aj k zníženiu rizika komorbidít pri psoriáze. Čím skôr sa pristúpi k liečbe pacienta po vypuknutí jeho choroby, tým častejšie u neho nastávajú bezpríznakové obdobia bez nutnosti liečby. Preto stojí za zváženie aj farmakoekonomické hľadisko začatia liečby modernými biologickými liečivami čo najskôr.

Literatúra

1. Iversen L, Eidsmo L, Austad J et al. Secukinumab treatment in new-onset psoriasis: aiming to understand the potential for disease modification – rationale and design of the randomized, multicenter STEP in study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32: s.1930-1939.
2. Tian S, Krueger JG, Li K et al. Meta-analysis derived (MAD) transcriptome of psoriasis defines the „core“ pathogenesis of disease. *PLoS ONE* 2012, 7:e4474.
3. Lebwohl M, Iversen L, Eidsmo L et al. Long-term psoriasis control following secukinumab discontinuation indicates disease modification of moderate to severe psoriasis: Clinical and mechanistic results. Poster P1747, prezentované na EADV17, 2017 Sep 13-17, Geneva, Switzerland
4. Krueger JG., Wharton KA., Schlitt T et al. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2019, 144(3): s. 750-762.

chronická spontánna urtikária

Aký je Váš cieľ liečby?

Cieľ liečby chronickej spontánnej urtikárie je podľa smerníc
4 odborných spoločností EAACI/GA2LEN/EDF/WAO*
kompletné odstránenie symptómov¹

*EAACI = European Academy of Allergy and Clinical Immunology; GA2LEN = Global Allergy and Asthma European Network; EDF = European Dermatology Forum; WAO = World Allergy Organization

1. Zuberbier T, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy. 2018 júl; 73(7): 1393-1414.

Príspevok k molekulovej biológii malígneho melanómu

A Contribution to the Molecular Biology of Malignant Melanoma

Burjanivová, T.¹, Malicherová, B.², Péčová, T.³, Fetisovová, Ž.³, Konderla, T.³, Adamicová, K.⁴

¹Ústav molekulovej biológie a genomiky, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Martinské centrum pre biomedicínu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

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

⁴Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

Autori prispeli k práci rovnakým podielom.

korešpondencia: tatiana.burjanivova@uniba.sk

Súhrn

Malígný melanóm je závažné onkologické ochorenie. Predpokladom na jeho vyliečenie je včasná diagnostika, ktorá výrazným spôsobom zvyšuje prežívanie pacientov, prežívanie však výrazne klesá, ak je choroba zachytená v neskoršom štádiu. Metastazujúci melanóm predstavuje jeden z najagresívnejších a najrýchlejšie progredujúcich nádorov historicky len s veľmi obmedzenými možnosťami efektívnej liečby. Avšak na základe výskumov z molekulovej biológie pribúdajú poznatky o mutáciách, ktoré sú prítomné v bunkách malígnych melanómov. Rozvoj týchto poznatkov v oblasti molekulovej biológie prináša vývoj moderných protinádorových liekov a nové možnosti pre pacientov s týmto závažným onkologickým ochorením.

Kľúčové slová: molekulová biológia, mutácia génov, malígný melanóm

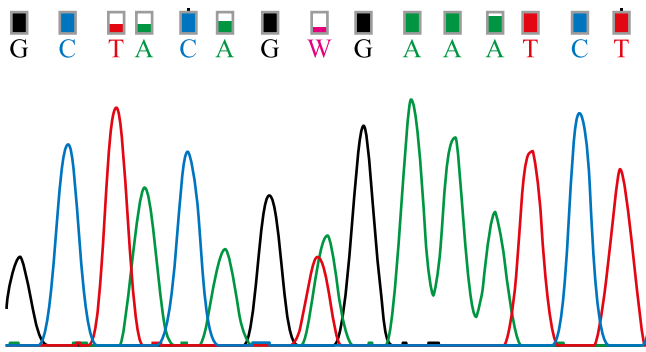
Abstract

The malignant melanoma is a serious oncological disease; the prerequisite for its cure is an early diagnostic which increases the patients' longevity in a marked manner. However, the longevity sharply decreases if the disease is intercepted in a later stage. Metastasizing melanoma represents one of the most aggressive and most rapidly progressing tumours; historically they have very limited possibilities of efficient treatment. Yet on the basis of researches in molecular biology there is an increase of knowledge of mutations which are present in the cells of malignant melanomas. The development of this knowledge in the field of molecular biology yields the development of modern antitumour medical drugs and new chances for the patients with this serious disease.

Key words: molecular biology, mutation of gene, melanoma malignum

Malígný melanóm je najčastejšou formou nádorového ochorenia v západných krajinách. Je to zhubný nádor kože vznikajúci z melanocytov – pigmentových buniek kože. Jeho incidencia neustále rastie. Toto ochorenie zahŕňa heterogénnu skupinu nádorov. K vzniku malígneho melanómu prispieva UV žiarenie [1], genetická predispozícia [2], fototyp [3], počet melanocytových névov [4], dĺžka telomér [5] a imunosupresia [6]. Poznatky o alteráciách v génoch, ktoré zohrávajú úlohu v patogenéze malígnych melanómov sa budú čoraz viac uplatňovať v personalizovanej medicíne. Lepšie pochopenie molekulovej biológie malígneho melanómu spolu s vývojom nových liekov je zásadné pre zlepšenie prognózy pacientov s týmto ochorením a výsledky genetických analýz môžu doplniť bioptické vyšetrenie.

V roku 2002 bol u pacientov s malígnym melanómom popísaný častý výskyt mutácie v géne *BRAF* [7]. Najčastejšou mutáciou je *BRAF V600E*, ktorá sa vyskytuje u približne 90 % mutovaných tumorov [8]. Táto mutácia má za následok asi 10-krát väčšiu aktivitu proteínu oproti nemutovanej forme. Aktivácia mutovaného proteínu *BRAF* je výsledkom konformačných zmien. Gén *BRAF* je členom signálnej dráhy mitogénom aktivovanej proteínovej kinázy (*MAPK*), zahŕňajúcej kaskádu *RAS-RAF-MEK-ERK* [7]. Cieľená biologická liečba *BRAF V600E* pomocou vemurafenibu a dabrafenibu je atraktívnou terapeutickou možnosťou u pacientov s malígnym melanómom [9, 10]. Efektivita a účinnosť *BRAF* inhibítorov bola preukázaná v štúdiách fázy II [11, 12, 13]. Po čase však u mnohých

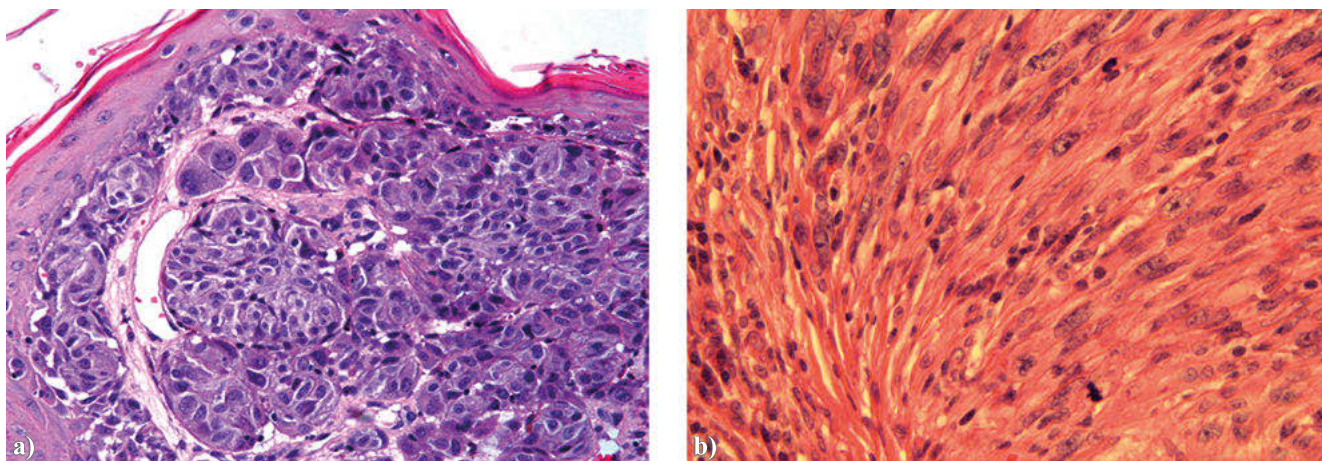


Obr. 1 • Príklad sekvenčného elektroforetogramu s mutáciou *BRAF V600E*

pacientov dochádza k vzniku rezistencie [14]. Melanómy s *BRAF* mutáciou sú lokalizované na miestach intermitentne vystavených slnečnému žiareniu a sú typické pre výskyt na trupe a končatinách. Melanómy, ktoré sa vyskytujú v oblastiach nevystavených slnečnému žiareniu sú bez *BRAF* mutácie a sú lokalizované na akračoch a na slizniciach. U malígneho melanómu uľahčujú tvorbu metastáz a narušovaním komponentov extracelulárnej matrix tkanivové metaloproteinázy MMP2 a MMP9 [15, 16]. Transkripčný faktor *NF- κ B* sa viaže na promótorogén MMP9 a zvyšuje jeho expresiu aktiváciou osteopontínu. Osteopontín je matricelulárny proteín, ktorý sa nachádza v nádorovom mikroprostredí a tak zohráva úlohu v progresii melanómu [17, 18]. Medzi ďalšie gény, ktoré sú často mutované u malígneho melanómu patria okrem spomínaného génu *BRAF* aj ďalšie gény ovplyvňujúce bunkovú proliferáciu, ako sú gény *NRAS* a *NF1*. U melanómov sú prítomné aj mutácie génov regulujúcich metabolizmus v bunke (gény *PTEN* a *c-KIT*), rezistenciu k apoptóze (gén *TP53*), kontrolu bunkového cyklu (gén *CDKN2A*) a kontrolu stability a dĺžky telomér (gén *TERT*) [19, 20]. Spomínané genomické alterácie vedú k aberantným aktiváciám dvoch signálnych dráh už horeuvedenej *RAS-RAF-MEK-ERK* signálnej kaskády a signálnej dráhy *PI3K/AKT* [21]. Členom *RAS-RAF-MEK-ERK* signálnej kaskády je gén *BRAF*. Ten bol detailne popísaný v úvode článku. Druhou najčastejšou aberáciou *RAS-RAF-MEK-ERK* signálnej kaskády u kožných melanómov je mutácia v géne *NRAS*. Gén *NRAS* je mutovaný u 15 – 30 % melanómov a väčšinou sa jedná o *missense* mutácie v kodónoch 12, 13 a 61, ktoré predstavujú 80 % všetkých *NRAS* mutácií [22]. Mutácie *NRAS* spôsobujú dlhšie zotrvanie *NRAS* proteínu v aktívnej forme s naviazaným GTP a následne abnormálnu aktiváciu *RAS-RAF-MEK-ERK/PI3K/AKT* signálnych dráh [23, 24]. Mutácie *BRAF* a *NRAS* sa navzájom vylučujú [25]. *NF1* je tumor supresor mutovaný v 10 – 15 % melanómov a je to tretí najčastejšie mutovaný gén u pacientov s malígnym melanómom [26, 27]. *NF1* proteín reguluje konverziu aktivovaného GTP-viazaného *RAS* na inaktívny GDP-viazaný proteín *RAS* [28]. Mutácia straty funkcie v géne *NF1* spôsobuje hyperaktiváciu *NRAS* proteínu a ná-

sledne zvýšenie aktivity *RAS-RAF-MEK-ERK/PI3K/AKT* signálnych kaskád [28]. Alterácie *NF1* génu sú typické pre melanómy vznikajúce následkom chronickej expozície slnečnému žiareniu a často sa vyskytujú spolu s mutáciami *BRAF* a *NRAS* [29, 30]. Mutácie génu *c-KIT* sú typické pre melanómy vyskytujúce sa na akračoch následkom intermitentného opaľovania a vyskytujú sa u 2 – 8 % malígnych melanómov [31]. *BRAF*, *NRAS*, *NF1* a *KIT* sú považované za tzv. *driver* mutácie. Sú to mutácie určujúce charakter transformácie a majúce významný podiel na agresivite a rezistencii tumoru. Tieto mutácie udeľujú bunkám rastovú výhodu a sú výsledkom pozitívnej selekcie počas evolúcie nádoru. Okrem týchto mutácií sú prítomné u melanómov aj iné mutácie. Mutácie v promótorovej oblasti génu *TERT* spôsobujú vysokú proliferatívnu aktivitu melanómových buniek a spolu s heterozygotnou mutáciou *CDKN2A* sú často detegované v *in situ* melanómoch. *CDKN2A* kóduje inhibitor cyklín-dependentnú kinázu 2A [32]. Produkt génu *PTEN* (z angl. *phosphatase and tensin homolog*), funguje ako tumor supresorový proteín. Mutácie génu *PTEN* sa vyskytujú u 10 – 30 % pacientov s malígnym melanómom [33]. V tomto géne boli okrem *missense* a *frameshift* mutácií nájdené aj epigenetické zmeny a aberantná génová expresia spôsobená microRNA (miRNA) [34]. Mutácie v géne *PTEN* sa nevyskytujú s mutáciami v géne *NRAS*, ale sú časté v koexistencii s mutáciami v géne *BRAF*. Toto zistenie je logické, že mutácie *PTEN* sú asociované s aktiváciou *PI3K/AKT* signálnej kaskády [35, 36]. Pre klinické využitie má význam zistenie, že mutácia génu *PTEN* spôsobuje rezistenciu na liečbu *BRAF* inhibítormi [37]. Ak je malígnym melanóm detegovaný včas, zvyšuje sa šanca na prežitie pacienta. Avšak metastazujúci melanóm predstavuje jeden z najagresívnejších a najrýchlejšie progredujúcich nádorov historicky len s veľmi obmedzenými možnosťami efektívnej liečby. Podstatnú úlohu pri metastázovaní nádorových buniek u pacientov s malígnym melanómom zohráva aktivácia Wnt signálnej dráhy, ktorá využíva k prenosu β -katenín, ktorý sa v bunke podieľa na tvorbe adherentných spojov medzi bunkami aj na proliferácii melanocytov. Táto signálna dráha zohráva funkciu aj v šírení metastáz [38]. Mutácie v *CTNBN1* géne, ktorý kóduje β -katenín sú prítomné u 2 – 4 % malígnych melanómov. Tieto mutácie stabilizujú β -katenín a zvyšujú transkripciu cieľových génov transkripčných faktorov rodiny TCF/LEF [39]. V posledných rokoch došlo v onkológii malígneho melanómu k veľkým úspechom v oblasti liečby vďaka novým poznatkom, ktoré priniesla molekulárna biológia. Na ich základe sa objavujú nové lieky atakujúce priamo malígne bunky a pritom sú šetrné k pacientom.

Napriek pokrokom v liečbe stále existuje množstvo pacientov, u ktorých nepriaznivý priebeh ochorenia nedokážeme zvrátiť. Identifikácia genetických zmien, ktoré zohrávajú úlohu v tumorigenéze malígneho melanómu má význam nielen na klasifikáciu tohto ochorenia, ale aj na identifikáciu potencionálnych terapeutických cieľov.



Obr. 2 • Malignný melanóm sa v biopctickej praxi považoval za nádor s najpestrejším „mimikry“ medzi nádormi. Na obrázkoch možno vidieť diametrálne odlišnú morfológiu malígneho melanómu s epiteloidnými **a**) a s vretenobunkovými **b**) formáciami malígnych buniek. Morfológia podporuje súčasný názor, že ide nie o jeden nádor, ale o geneticky heterogénnu skupinu nádorov (HE, obr. 20x a 40x)

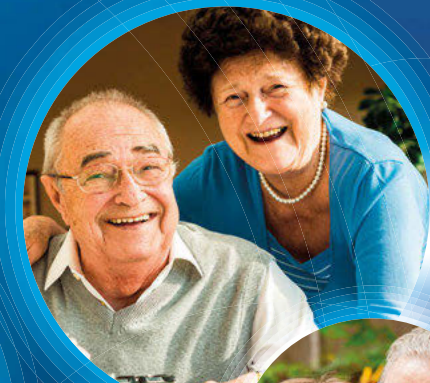
Literatúra

1. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. WHO International agency for research on cancer monograph working group a review of human carcinogens - Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 2009; 10, 1033-1034.
2. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC, et al. Familial melanoma: a meta-analysis and estimates of attributable fraction. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* Jan 2010; 19(1):65-73.
3. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC, et al. Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigmented characteristics and freckling. *Int. J. Cancer* 2010; 127, 2430-2445.
4. Chang YM, Newton-Bishop JA, Bishop T, et al. A pooled analysis of melanocytic nevus phenotype and the risk of cutaneous melanoma at different latitudes. *Int. J. Cancer* 2009; 124, 420-428.
5. Han J, Prescott J, Guo Q, et al. A prospective study of telomere length and the risk of skin cancer. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129, 415-421.
6. Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm. Venereol* 2015; 95, 923-927.
7. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417, 949-954.
8. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1239-1246.
9. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011; 364(26):2507-2516.
10. Ballantyne AD, Garnock-Jones KP. Dabrafenib: first global approval. *Drugs.* 2013; 73(12):1367-1376.
11. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363:809-819.
12. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:2507-2516.
13. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366:707-714.
14. Wilson TR, Fridlyand J, Yan JY, et al. Widespread potential for growth-factor-driven resistance to anticancer kinase inhibitors. *Nature* 2012; 487: 505-509.
15. Moro N, Mauch C, Zigrino P, et al. Metalloproteinases in melanoma. *Eur J Cell Biol* 2014; 93: 23-29.
16. Sandri S, Faiao, Flores F, Tiago M, et al. Vemurafenib resistance increases melanoma invasiveness and modulates the tumor microenvironment by MMP2 upregulation. *Pharmacol Res* 2016; 111: 523-533.
17. Lee KR, Lee JS, Kim YR, et al. Polysaccharide from *Inonotus obliquus* inhibits migration and invasion in B16 F10 cells by suppressing MMP2 and MMP9 via downregulation of NF- κ B signaling pathway. *Oncol Rep* 2014; 31: 2447-2453.

18. Guarneri C, Bevelacqua V, Polesel J, et al. NF- κ B inhibition is associated with OPN/MMP 9 downregulation in cutaneous melanoma. *Oncol Rep* 2017; 37: 737-746.
19. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in Melanoma. *Cell* 2012; 150:251-263.
20. Krauthammer M, Kong Y, Ha BH, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. *Nat Genet* 2012; 44: 1006-1014.
21. Chappell WH, Steelman LS, Long JM, et al. RAS/RAF/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR inhibitors: Rationale and importance to inhibiting these pathways in human health. *Oncotarget* 2011; 2: 135-164.
22. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alternations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2135-2147.
23. Giehl K. Oncogenic RAS in tumour progression and metastasis. *Biol Chem* 2005; 386: 193-205.
24. Fedorenko IV, Gibney GT, Smalley KS. NRAS mutant melanoma: Biological behavior and future strategies for therapeutic management. *Oncogene* 2013; 32: 3009-3018.
25. Sensi M, Nicolini G, Petti C, et al. Mutually Exclusive NRASQ61R and BRAF V600E Mutations at the Single-Cell Level in the Same Human Melanoma. *Oncogene* Jun 2006; 25(24):3357-3364.
26. Messiaen L, Bronson RT, McMahon M, et al. Elucidating distinct roles for NF1 in melanomagenesis. *Cancer Discov* 2013; 3: 338-349.
27. Whittaker SR, Theurillat JP, Van Allen E, et al. A genome scale RNA interference screen implicates NF1 loss in resistance to RAF inhibition. *Cancer Discov* 2013; 3: 350-362.
28. Nissan MH, Pratilas CA, Jones AM, et al. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Res* 2014; 74: 2340-2350.
29. Pornputtpong N, Wu C, McCusker JP, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun exposed melanomas. *Nat Genet* 2015; 47: 996-1002.
30. Gibney GT, Smalley KS. An unholy alliance: Cooperation between BRAF and NF1 in melanoma development and BRAF inhibitor resistance. *Cancer Discov* 2013; 3: 260-263.
31. Handolias D, Salemi R, Murray W, et al. Mutations in KIT occur at low frequency in melanomas arising from anatomical sites associated with chronic and intermittent sun exposure. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010; 23: 210-215.
32. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med* 2015; 373: 1926-1936.
33. Wu H, Goel V, Haluska FG: PTEN signaling pathways in melanoma. *Oncogene* 2003; 22: 3113-3122.
34. Mirmohammadsadegh A, Marini A, Nambiar S, et al. Epigenetic silencing of the PTEN gene in melanoma. *Cancer Res* 2006; 66: 6546-6552.
35. Stahl JM, Cheung M, Sharma A, et al. Robertson GP: Loss of PTEN promotes tumor development in malignant melanoma. *Cancer Res* 2003; 63: 2881-2890.
36. Tsao H, Goel V, Wu H, Yang G et al. Genetic interaction between NRAS and BRAF mutations and PTEN/MMAC1 inactivation in melanoma. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 337-341.
37. Shi H, Hugo W, Kong X, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov* 2014; 4: 80-93.
38. Damsky WE, Curley DP, Santhanakrishnan M, et al. β catenin signaling controls metastasis in BRAF activated PTEN deficient melanomas. *Cancer Cell* 2011; 20: 741-754.
39. Rimm DL, Caca K, Hu G, et al. Frequent nuclear/cytoplasmic localization of β catenin without exon 3 mutations in malignant melanoma. *Am J Pathol* 1999; 154: 325-329.

Meníme životy pacientov k lepšiemu

Pokračujeme v inováciách pre zlepšenie kvality života pacientov...



Vylepšené aplikačné pero MYCLIC[®]

jazyková verzia platná v SR

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.

Zloženie: 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 faktora a Fc fragmentu. **Farmakoterapeutická skupina:** Imunosupresívum, inhibitory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-alfa), 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 \geq 2 roky): 0,4 mg/kg (max. 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne, alebo 0,8 mg/kg (max. do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. 10 mg inj. liekovka môže byť vhodnejšia u detí s telesnou hmotnosťou do 25 kg. Prerušenie liečby sa má zvážiť, ak nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby. Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí do 2 rokov v indikácii juvenilná idiopatická artritída. **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, vrátane chronickej, alebo lokalizovanej. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Podávanie sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Pred začatím liečby sa má vyhodnotiť prítomnosť aktívnej, neaktívnej TBC a HBV infekcie. Liečba sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. U pacientov užívajúcich Enbrel boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C, u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatnosťou. 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. Opatnosť 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 Enbrelom boli hlásené prípady melanómu a nemelanómnej 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 smerecami ešte pred začatím liečby. Hlásili sa zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie. U pacientov s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatnosť. U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia a periférne demyelinizačné ochorenia. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca (KZS) sa musí postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich Enbrel. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1%) nové prípady KZS. U pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu sa má Enbrel používať s opatnosťou. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy. **Interakcie:** Neodporúča sa kombinovať Enbrel s anakinrou, abataceptom, opatnosť sa vyžaduje v kombinácii so sulfasalazínom. **Gravidita a laktácia:** Ženy v reprodukčnom veku: Ženy v reprodukčnom veku majú zvážiť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby. Enbrel sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné. 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. **Uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Táto skrátená informácia o lieku je určená pre odbornú verejnosť. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Pred podaním lieku sa oboznámte s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).** Dátum aktualizovania skráteného informácie o lieku: 4. 12. 2019. Upravené podľa SPC schváleného EMA 14. 11. 2019. *Všimnite si prosím zmeny v Súhrne charakteristických vlastností lieku. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgicko. Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii: PFIZER Luxembourg SARL, o.z., tel.: +421 2 3355 5500.

Literatúra: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Enbrel, 14. 11. 2019, dostupné na: www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=78433; navštívené: 6. 4. 2020.



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

Risankizumab v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy – od klinických štúdií k dermatologickej praxi

Risankizumab in the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis – from Clinical Studies to Dermatological Praxis

Péčová, T.

Dermatovenerologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Chronická ložisková psoriáza prešla historickým vývojom od chronického neliečiteľného ochorenia po chronické ochorenie kontrolovateľné liečbou bez závažného dopadu na kvalitu života pacienta. Najnovším liekom z palety biologík na slovenskom trhu je risankizumab, selektívny inhibítor interleukínu 23, vykazujúci vysokú účinnosť s dlhodobým efektom a jednoduchým dávkovacím režimom. Autorka v článku uvádza prehľad výsledkov klinických skúšaní fázy III doplnené o kazuistické prípady z klinickej praxe.

Kľúčové slová: chronická ložisková psoriáza, interleukín 23, risankizumab

Abstract

Chronic plaque psoriasis changed in last decades from chronic incurable disease to chronic diseases controlled by treatment with minimal impact on the quality of life of the patient. The newest biologic, risankizumab, is a selective interleukin 23 inhibitor, with high efficiency, long-term efficacy and simple dosing regimen. The author shows data from the phase III clinical trials together with case reports from clinical praxis.

Key words: chronic plaque psoriasis, interleukin 23, risankizumab

Úvod

Risankizumab je monoklonálna humanizovaná monoklonálna protilátka triedy IgG1, ktorá sa s vysokou afinitou a špecificitou viaže na epitop na IL-23, konkrétne na podjednotku p19 a blokuje účinok interleukínu 23 (IL-23).

Interleukín 23 je kľúčový regulátor mnohých efektorových cytokínov vrátane IL-17, IL-22, TNF- α a IFN- γ . Pri psoriáze dochádza k nadmernej expresii IL-23, pričom dráha IL-23/Th17 je pokladaná za kľúčovú zložku v patogenéze mnohých autoimunitne mediovaných ochorení vrátane psoriázy. Použitie selektívnych IL-23 p19 inhibítorov má potenciál znížiť expresiu génov asociovaných so signálnou dráhou IL-23/IL-17 v kožných léziách a normalizovať génový profil psoriatických lézií [1, 2]. Pri inhibícii p19 podjednotky IL-23 nie je ovplyvnená os IL-12/Th1, na rozdiel od liečby inhibítormi IL-12/IL-23, ako je ustekinumab. Inhibícia IL-12 predstavuje potenciálne riziko pri imunologickom dohľade nad onkogenézou a pri ochrane organizmu voči intracelulárnym patogénom [3].

Program klinických skúšaní fázy III mal za cieľ porovnať účinnosť a bezpečnosť voči placebo a aktívnemu komparátoru u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou.

Klinické skúšania

Klinické skúšania UltIMMA 1 a 2 sú randomizované paralelné, dvojito zaslepené štúdie, priamo porovnávajúce risankizumab s placebom a ustekinumabom ako aktívnym komparátorom. Skúmajú účinnosť a bezpečnosť risankizumabu v liečbe stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy. Pacienti boli stratifikovaní podľa hmotnosti a predošlej anti-TNF- α expozície a randomizovaní v pomere 3:1:1 na risankizumab, ustekinumab alebo placebo [4]. Risankizumab (150 mg) bol podávaný ako dve 75 mg subkutánne injekcie v 0., 4., 16., 28. a 40. týždni. Ustekinumab bol podávaný v dávke 45 mg alebo 90 mg podľa hmotnosti v 0., 4., 16., 28. a 40. týždni. Pacienti v úvode randomizovaní na placebo dostávali od 16. týždňa risankizumab. Do skúšania boli zahrnutí pacienti so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (BSA \geq 10%, PASI \geq 12, s PGA \geq 3), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fototerapiu. V rámci primárnych koncových ukazovateľov dosiahlo v 16-tom týždni PASI 90 75,3 % pacientov liečených risankizumabom v porovnaní s 4,9 % pacientov liečených placebom v skúšaní UltIMMA-1 a 74,8 % pacientov liečených risankizumabom v porovnaní s 2,0 % pacientov liečených placebom v skúšaní

UltIMMa-2 ($p < 0.001$) [4]. PASI 100 dosiahlo v 16. týždni v klinickom skúšaní UltIMMa-1 35,9 % pacientov liečených risankizumabom, 12,0 % pacientov liečených ustekinumabom a 0 % pacientov liečených placeboom a v klinickom skúšaní UltIMMa-2 50,7 % pacientov liečených risankizumabom, 24,6 % pacientov liečených ustekinumabom a 2,0 % pacientov liečených placeboom [4].

V oboch klinických skúšaniach bola preukázaná tiež dlhodobá udržateľná odpoveď na liečbu, kedy v 52. týždni liečby dosahovalo odpoveď PASI 90 80,6 – 81,9 % pacientov liečených risankizumabom oproti 44,0 – 50,5 % pacientov liečených ustekinumabom a odpoveď PASI 100 dosiahlo 56,3 – 59,5 % pacientov liečených risankizumabom oproti 21,0 – 30,3 % pacientov liečených ustekinumabom [4].

Multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené **klinické skúšanie IMMhance** preukázalo vyššiu účinnosť risankizumabu oproti placebo [5]. V 16-tom týždni dosiahlo PASI 90 2 % pacientov liečených placeboom a 73 % pacientov liečených risankizumabom. PASI 100 dosiahlo 1% pacientov liečených placeboom a 47 % pacientov liečených risankizumabom [5].

Randomizované, dvojito zaslepené **klinické skúšanie IMMvent** porovnávalo účinnosť a bezpečnosť risankizumabu oproti adalimumabu [6]. Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli randomizovaní v pomere 1:1 na 150 mg risankizumabu subkutánne v 0. a 4. týždni alebo 80 mg adalimumabu subkutánne pri randomizácii a následne 40 mg adalimumabu v 1., 3., 5. týždni a ďalej každý druhý týždeň počas prvých 16 týždňov vo fáze dvojitého zaslepenia. V 16. týždni boli čiastoční respondéri na adalimumab re-randomizovaní v pomere 1:1 na kontinuálne pokračovanie adalimumabom 40 mg každé dva týždne alebo na 150 mg risankizumabu. V 16. týždni dosiahlo odpoveď PASI 90 72% pacientov liečených risankizumabom a 47 % pacientov liečených adalimumabom a sPGA 0/1 dosiahlo 84 % pacientov liečených risankizumabom a 60 % pacientov liečených adalimumabom. V 44. týždni spomedzi čiastočných respondérov na adalimumab dosiahlo odpoveď PASI 90 66 % pacientov prestavených na risankizumab a 21 % pacientov kontinuálne pokračujúcich v liečbe adalimumabom. Risankizumab tak potvrdil signifikantne vyššiu účinnosť liečby a vyššiu mieru vyčistenia kože [6]. Risankizumab disponuje priaznivým bezpečnostným profilom potvrdeným dátami z III. fázy klinických skúšaní. Neboli pozorované kardiovaskulárne nežiaduce účinky a na rozdiel od inhibície interleukínu 17 ani kandidové infekcie. Nebolo popisované signifikantne zvýšené riziko tuberkulózne infekcie ani výskytu malignít [4, 5, 6].

Kazuistika

52-ročný pacient s ťažkým stupňom chronickej ložiskovej psoriázy bez familiárnej záťaže bol odoslaný za účelom nastavenia na liečbu. Psoriáza bola anamnesticky diagnostikovaná asi od 33 rokov jeho veku; prvé prejavy ochorenia sa objavili v kapilíciu, spúšťač faktor si nepamätá. Pacient bol komplexne defokuzovaný bez nutnosti

tonzilektómie, okrem psoriázy bol liečený na arteriálnu hypertenziu 2. stupňa ESC/ESH, stopovú mitrálnu regurgitáciu a aortálnu regurgitáciu, echograficky EF LK 60 %, hypercholesterolémiu, vertebrogénny algický syndróm a chronický nikotinizmus. V rokoch 2009 – 2013 bol liečený cyklosporínom s dobrým efektom, avšak liečba bola limitovaná pre prítomnú arteriálnu hypertenziu. V rokoch 2017 – 2018 bola aplikovaná liečba apremilastom bez výraznejšieho ovplyvnenia klinického nálezu. Vzhľadom na závažnosť a rozsah ochorenia s PASI 23 (Obr. 1) bol pacient nastavený na liečbu risankizumabom v štandardnom dávkovacom režime 150 mg (dve 75 mg injekcie) v 0., 4. týždni a následne každých 12 týždňov. U pacienta už po prvých 2 podaniach došlo k výraznému zlepšeniu kožného nálezu – PASI 2 (Obr. 2), pri ďalších podaniach bolo dosiahnuté úplné vyčistenie kože a dosiahnutie odpovede PASI 100. Vzhľadom na veľmi dobrý terapeutický efekt a toleranciu liečby pacient kontinuálne pokračuje v udržiavacom režime 150 mg subkutánne každých 12 týždňov.



Obr. 1 • Pacient pred liečbou risankizumabom



Obr. 2 • Pacient počas liečby risankizumabom, výrazná regresia prejavov psoriázy

Záver

Risankizumab predstavuje účinnú a bezpečnú liečbu pre pacientov so stredne ťažkou a ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou s konzistentným bezpečnostným

profilom. Inhibícia interleukínu 23 vedie k vysokej miere dosiahnutia odpovede PASI 90 a PASI 100 nielen v klinických skúšaníach, ale aj v bežnej klinickej praxi.

Literatúra

1. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):116-124.
2. Puig L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. *Expert review of clinical immunology.* 2017;13(6):525-534.
3. Torres T. Selective Interleukin-23 p19 Inhibition: Another Game Changer in Psoriasis? *Focus on Risankizumab. Drugs.* 2017;77(14):1493-1503.
4. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10148):650-661.
5. Blauvelt A, Papp KA, Gooderham M, et al. Thompson EH. Efficacy and safety of risankizumab, an interleukin-23 inhibitor, in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: 16-week results from the phase III IMMhance trial. FC – 29 Poster presented at Psoriasis from gene to clinic, 30th November – 2nd December 2017.
6. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10198):576-586.

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
(UltIMMa-2)^{*2}

74 %

pacientov dosiahlo
PASI 90 v 16. týždni
(UltIMMa-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 UltIMMa-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

Madaróza Madarosis

Adamicová, K.¹, Kullová, M.², Fetisovová, Ž.³, Bartoš, V.⁴

¹Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky kožných ochorení, Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

²Dermatovenerológia, Fakultná nemocnica s poliklinikou v Žiline

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

⁴Martinské bioptické centrum v Martine

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Súhrn

Madaróza je pojem, ktorým sa označuje strata obočia alebo mihalníc. Tento klinický príznak sa vyskytuje pri rôznych ochoreniach od lokálnych dermatologických porúch až po zložité systémové ochorenia. Madaróza môže byť jazviaca alebo nejazviaca v závislosti od etiológie. Autori prezentujú prípad 43-ročnej pacientky s obojstrannou parciálnou alopeciou obočia. V práci sa opisuje klinický nález, histopatologický obraz a široká diferenciálna diagnostika tohto príznaku.

Kľúčové slová: strata obočia, madaróza

Abstract

Madarosis is the term used to refer to the loss of eyebrows and/or eyelashes. This clinical symptom occurs in many diseases ranging from local dermatological disorders up to complex system diseases. Madarosis can be scarring or non-scarring depending on its etiology. The authors present a case of a 43-years-old woman patient with bilateral partial alopecia of eyebrows. The paper describes a clinical finding, histopathological picture and a wide differential diagnosis of this symptom

Key words: loss of eyebrows, madarosis

Pod výrazom **madaróza** sa rozumie pojem, ktorý v staršej literatúre označoval straty mihalníc v dôsledku deštrukcie vlasových folikulov. V súčasnosti zahŕňa stratu obočia a rias mihalníc [1]. Tento výraz má svoj pôvod v gréckom slove „*madao*“, čo znamená odpadnúť. **Milfóza** je termín, ktorý sa vzťahuje na stratu rias [2]. Madaróza je zjavným klinickým príznakom rôznej etiológie. Tento zdanlivo neškodný prejav môže byť dôležitým prejavom mnohých miestnych alebo systémových porúch.

Funkcia obočia je dôležitá. Chráni oči pred potom, ktorý steká po čele, chráni tiež kostné hrebene nad očami (margo supraorbitalis). Okrem vyššie uvedeného zohráva obočie veľmi dôležitú funkciu pri výraze tváre a reči tela. Riasy chránia oko pred malými cudzími telesami a dráždivými látkami a stimulujú uzatvárací reflex. Tak obočie ako aj riasy hrajú dôležitú kozmetickú funkciu a tým výrazne prispievajú k sebavedomiu jednotlivca [3].

Opis prípadu

43-ročná pacientka navštívila dermatológa s problémom, ktorý definovala ako postupný obojstranný výpad obočia. Trvanie takéhoto stavu pozorovala takmer rok. Makroskopicky išlo o fokálny obojstranný, prevažne centrálny výpad obočia v teréne zmenenej kože. Koža horných mihalníc obojstranne,

s pokračovaním šikmo kraniálne a laterálne až do oblastí obočia a z časti ho presahujúc, bola atrofická, na nej boli drobné disperzné až splývajúce ružovo-červené plôšky s mierne zvýraznenou pigmentáciou. Iba úplne ojedinele bola na koži obočia pozorovaná keratinová šupinka. Koža vľavo bola výraznejšie postihnutá, patologické ložiská pokračovali až ku frontálnej vlasovej hranici (Obr. 1, 2), na dolných mihalniciach obojstranne blefaritída bez straty rias. V kapilíciu a ani na ostatnom tele podobné zmeny neboli zistené. Stery na vyšetrenie bakteriálnych kultúr boli bez dokázaného patogénu, vírusová infekcia zisťovaná pomocou PCR nebola dokázaná, mykologické vyšetrenie bolo negatívne. Laboratórne vyšetrenia (s dôrazom na vyšetrenie funkcie štítnej žľazy a hladiny A vitamínu) neboli patologicky zmenené. Pacientka negovala užívanie liekov. Anamnesticky a klinicky neboli zistené žiadne iné patologické zmeny. Pacientka bola odoslaná na bioptické vyšetrenie so suponaním klinických diagnóz lichen sclerosus, resp. sklerodermia, lupus erythematosus discoides, sarkoidóza, amyloidóza či granuloma anulare. Histopatologický obraz vyšetrených excízií patológ zhodnotil ako prítomnú fibrózu až hyalinizáciu hornej dermy a v časti excízie aj retikulárnej dermy, mierny chronický nešpecifický lymfocytový zápal v hornej časti dermy a aj perifolikulárne, v hornej derme kolekcia apoptotických buniek (cytoidné

telieska), nad tým suprabazálna štrbina a ložisková denudácia epidermy, úplne ojedinele drobné skupinky vakuolizovaných bazálnych buniek. V impregnácii melanínu pozorujeme ložiskovú inkontinenciu pigmentu pod dermoepidermálnou junkciou (DEJ). Farbenie orceinom zvyrazňuje akumuláciu elastiky v hornej časti dermy, čo môže svedčiť pre „aging“ resp. solárne zmeny, bez detekcie hemosiderínu. Na vyhodnotenie vlasových folikulov bol použitý algoritmus semikvantitatívneho, histomorfologického prepočtu zachytených folikulov. Folikulárna jednotka - celkový počet folikulov: 4, počet terminálnych folikulov: 4, počet vellusových folikulov: 0, počet nedeterminovaných folikulov: 0, pomer terminálnych a nedeterminovaných folikulov: 4/0, počet folikulov na 1 mm² = 1, počet terminálnych folikulov v anagéne: 0, počet terminálnych folikulov v katagéne: 2, počet terminálnych folikulov v telogéne: 2. Pomer anagény/telogény: 0/2. Prítomnosť pigmentových ložísk perifolikulárne nebol dokázaný.



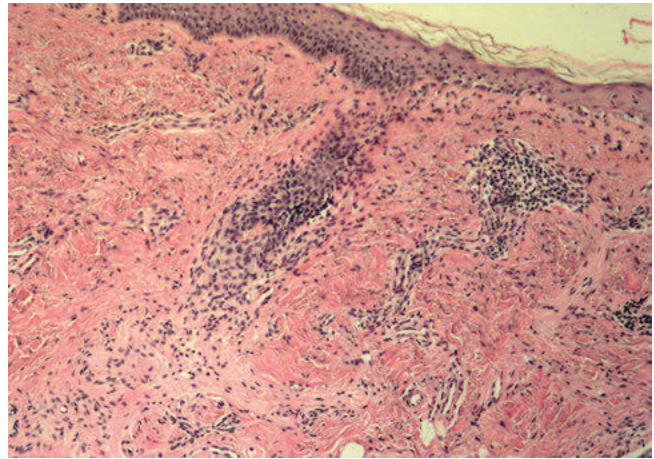
Obr. 1 • Tvár 43-ročnej pacientky s madarózou bez postihnutia mihalnic a kapilícia



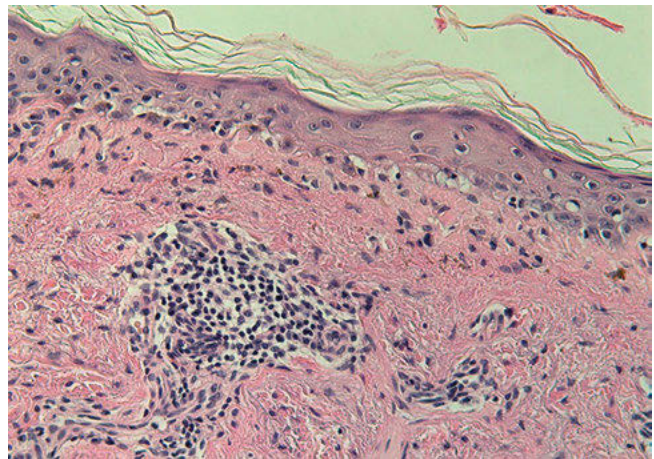
Obr. 2 • Detail ľavého obočia pacientky s madarózou nad patologicky zmenenou kožou

Zhrnutie

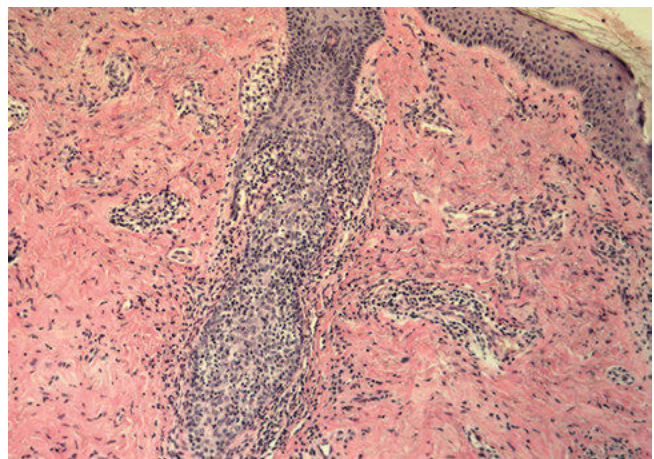
Nález zodpovedá jazviacej alopecii. Ide o inveterovanú, fibrotizovanú zmenu dermy s diskretnými zmenami, ktoré svedčia pre lichen planopilaris (kolekcie cytooidných teliesok, lymfocytový zápal a inkontinencia melanínu s ložiskami kavitárne degenerovaných bazálnych buniek) (Obr. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).



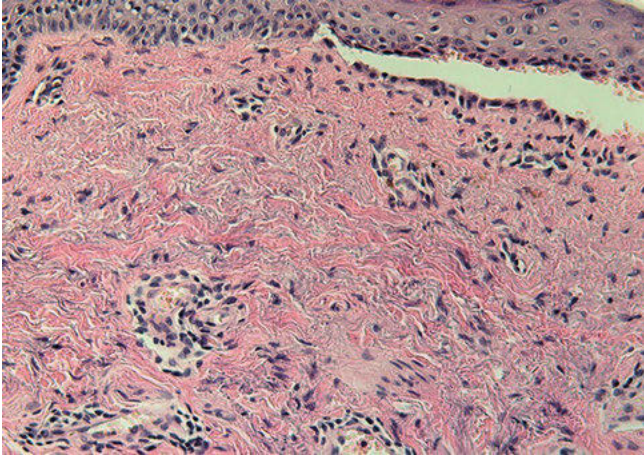
Obr. 3 • Madaróza. Histopatologický obraz excízie kože obočia. Epiderma s ložiskami vakuolárnej kavitácie bazálnych buniek, s lymfocytovým zápalovým infiltrátom, perifolikulárne aj perivaskulárne. Dolná časť vlasového folikulu zaniká v jazvovitej väzive (HE, obj. 10x)



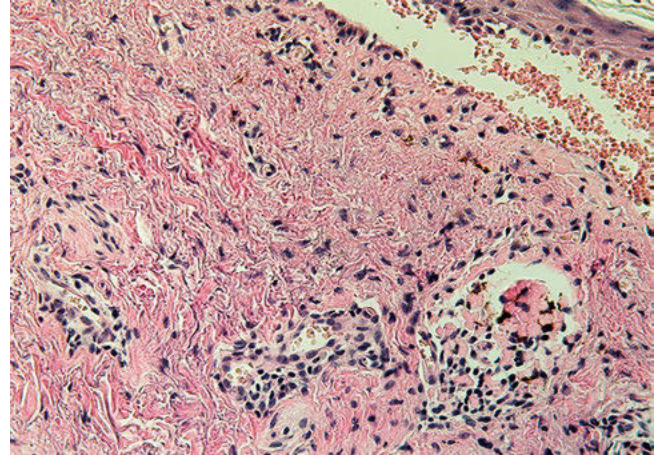
Obr. 4 • Madaróza. Detail na kavitárne zmeny bazálnych buniek epidermy a perivaskulárny superficiálny lymfocytový zápalový infiltrát (HE, obj. 40x)



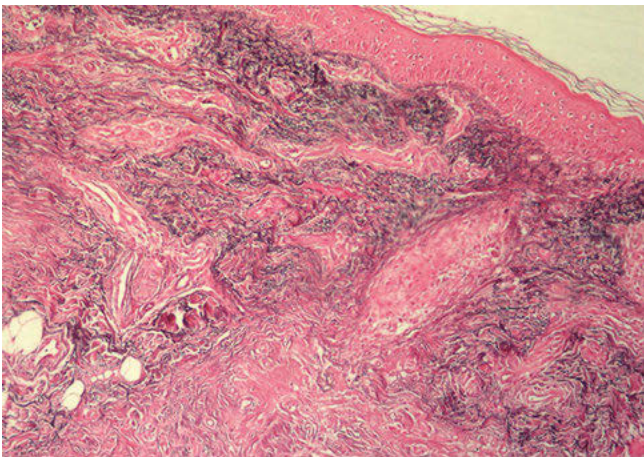
Obr. 5 • Madaróza. Intenzívny zápalový infiltrát v oblasti dolnej časti vlasového folikulu (HE, obj. 20x)



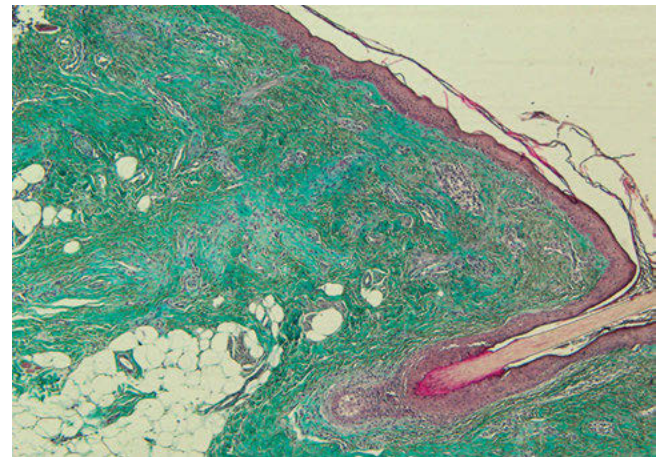
Obr. 6 • Madaróza. Detail na vytvorenie subepidermálnej štrbiny v ložisku vakuolárnej kavitácie bazálnych buniek. V dolnej časti štrbiny sú regenerujúce epitelié. Horná derma je mierne bazofilne degenerovaná (HE, obj. 40x)



Obr. 7 • Madaróza. V hornej derme, pod vezikulou s obsahom erythrocytov, je kolekcia apoptotických epitélií (HE, obj. 40x)



Obr. 8 • Madaróza. Špeciálnym farbením na elastické membrány dokazujeme zvýšenú akumuláciu elastiky v hornej derme. Ide o prejav aktinických zmien kože (orcein, obj. 20x)



Obr. 9 • Madaróza. V strede zorného poľa, zelené bledšie homogenizované zafarbenie svedčí pre väzivový pruh v mieste zaniknutého vlasového folikulu (Massonov zelený trichróm, obj. 10x)

Diskusia

Chlpy a vlasy sú vláknité keratizované štruktúry, ktoré sa nachádzajú na celom tele okrem palma manus, planta pedis, červene pier, labia minora, clitoris a glans penis. Charakter vlasov (farba a hrúbka) sú rôzne v závislosti na lokalizácii, rase a menia sa s vekom a pohlavím. Typ vlasu sa označuje ako **lanugo** (fetálne a terminálne chlčky), velusový vlas a terminálny vlas; vlasy môžu byť dlhšie a kratšie: **pillilongi** – vlasy kapilícia, fúzy, chlpy axily a ohanbia, ďalšie ochlpenie a **pillibreves** – vlasy obočia, chlčky v nose a vo vonkajšom zvukovode. Histologická stavba terminálneho vlasu na rôznych uvedených lokalitách je v podstate rovnaká. Líšia sa iba rýchlosťou výmeny a to tak, že na riasach a obočí je výmena rýchlejšia ako v kapilícii [4]. Kým vlasový anagén na kapilíciiu trvá 3-8 rokov, katagén cca 14 dní, telogén cca 3 mesiace, celý rastový cyklus vlások obočia trvá iba niekoľko málo mesiacov [5].

Madaróza môže vzniknúť v dvoch základných formách. V prípade nejazviacej formy ostávajú vlasové folikuly neporušené, čo môže pomôcť k správnej diagnóze a liečbe. V prípade jazviacej formy sa folikuly v poškodenej oblasti natrvalo stratia v dôsledku poškodenia tkaniva, atrofie alebo zápalu [6]. O type madarózy rozhoduje typ a závažnosť prvotného ochorenia. Ochorenia v oblasti oka, teda blefaritídy, môžu byť rôznej etiológie a patogenézy, a môžu sa šíriť na oblasť obočia. Z dermatologických príčin zohrávajú najdôležitejšiu patogenetickú rolu najmä atopická dermatitída spojená s alergickými poruchami a seboroická dermatitída v koži obočia. Predpokladá sa, že strata obočia sa pri atopickej aj seboroickej dermatitíde vyskytuje najmä v dôsledku neustáleho škriabania sa ako formy traumatizácie kože. Aj psoriáza v oblasti kože obočia, môže viesť k madaróze. Medzi ďalšie dermatologické príčiny patria: frontálna fibrotizujúca alopecia, ulerythema ophryogenes, akné rosacea, telogénové effluvium, folikulárna mucinóza,

kožná sarkoidóza a iné. Z porúch výživy zohráva pri madaróze úlohu najmä nedostatok zinku, ktorý je významný pri raste vlasov a jeho nedostatok môže spôsobiť vypadávanie vlasov a teda aj madarózu. Hlavnými vlasovými proteínmi sú biotín a železo, preto ich nedostatok máva za následok stratu vlasov. Infekcie s následkom madarózy, ktoré sa považujú za najvýznamnejšie, sú najmä tuberkulóza, syfilis a lepra, pri ktorých môže vzniknúť buď obojstranná, ale aj jednostranná madaróza. Granulomatózne infiltrácie vlasových folikulov majú za následok ich úplnú deštrukciu. Vírusové infekcie, ako je herpes simplex (zoster) alebo HIV, môžu spôsobiť zjazvenie kože a spôsobiť stratu vlasov v postihnutej lokalite. Rôzne mykotické infekcie, napr. paracoccidioidomykóza, môžu spôsobiť lézie spojené s madarózou. Trauma typu trichotillománie, psychickej, zväčša úzkostnej poruchy, vedie tiež k poškodeniu vlasov. Vlasy sú vyťahnuté

alebo až roztrhnuté. Pri trichoteirománii (strata vlasov pri konštantnom trení, napr. nosenie čiapky) a trichotemnománii (strata ochlpenia pri neustálom holení) môžu viesť k ich vypadávaniu.

Účinky liekov

Je dokázané, že lieky na srdce amiodarón často spôsobujú stratu mihalníc a obočia. Abúzus kokaínu vedie k strate vlasov v dôsledku horúcich výparov, ktoré spôsobujú pálenie ovlásenia obočia alebo mihalníc. Aj rádioterapia a chemoterapia môžu spôsobiť stratu vlasov v dôsledku eradikácie buniek vlasových folikulov, najmä ak sa používajú na liečbu nádorov v oblasti tváre. Je potrebné myslieť aj na množstvo genetických faktorov, ktoré spôsobujú madarózu [6, 7, 8] (viď Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1 • Etiologická klasifikácia madarózy [8, 9]

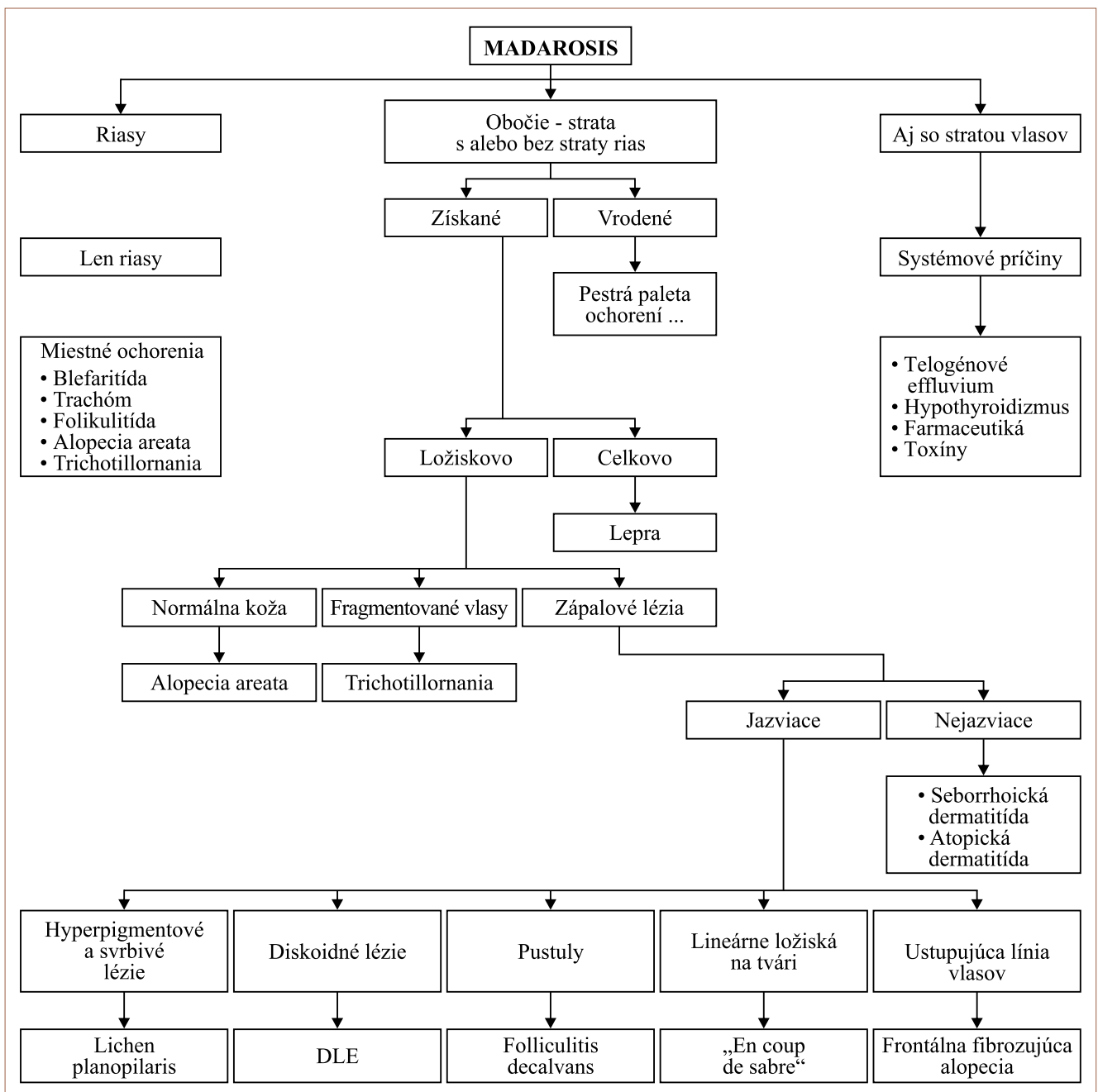
Oftalmologické príčiny	Stafylokoková blefaritída, seboroická blefaritída, rosacea, trachóm
Dermatologické príčiny	
Ekzém	Atopická, seboroická, kontaktná dermatitída, neurodermitída
Keratinizujúce choroby	Ichtyóza, lamelárna ichtyóza
Choroby vlasov	Moniletrix, pili torti
Papuloskvamózne choroby	Psoriáza, lichen planus, erythroderma
Zápalové choroby vlasov a kožných appendixov	Frontálna fibrotizujúca alopecia, ulerythema ophryogenes, psudopelade, acne rosacea
Nezápalové choroby vlasov	Telogén effluvium, anagén effluvium
Bulózne choroby	Epidermolysis bullosa, pemfigus foliaceus
Rôzne	Folikulárna mucinóza, kožná sarkoidóza, familiárna acantosis nigricans
Systémové choroby	Hypo-, hypertyreoidizmus, hypo-, hyperparatyreoidizmus, hypopituitarizmus, nekróza hypofýzy, amyloidóza
Autoimúnne choroby	Alopecia areata, diskoidný lupus erythematosus, chronický kožný lupus erythematosus, lokalizovaná sklerodermia, Graham-Little syndróm, Parry Rombergov syndróm, Vogt Koyanagi Haradov syndróm
Výživové poruchy	Marazmus, hypoproteinémia, zinková nedostatočnosť, biotínová nedostatočnosť, deficiencia železa
Infekcie	Leprózy, II. a III. syfilis, eryzipel, folliculitis, furunculosis, lupus vulgaris, Herpes zoster, Herpes simplex, HIV, molluscum contagiosum, trichofyton, microsporium, paracoccidiomycosis, Demodex folliculorum, phthiriasis
Trauma	Trichotillomania, trichoteiromania, trichotemnomania, radiačné, chemické a tepelné poškodenia, tetováž, kryoterapia, kokaínové výpary
Lieky	Miotiká, tyreostatiká, antikoagulanciá, anticholesterolové prípravky, propranolol, barbituráty, kyselina valproiová, bromocriptín, látky znižujúce lipidy, levodopa, niacin, chemoterapeutika, vakuína MMR, Botulinum A toxín, epinefrín
Toxíny	Hypervitaminóza A, tálium, arzén, bizmut, zlato, chinín, ortuť
Nádory	Karcinóm sebaceózných žliaz, SSC*, BCC**, seboroická keratóza, sklerozujúci karcinóm potných žliaz, primárny epitelooidný hemangioendotelióm, primárny leiomyóm, systémová mastocytóza, kožný T-bunkový lymfóm, leukémie
Iné	Trichodysplasia spinulosa, dentálne výkony, Cronkhite-Canada syndróm
Vrodené ochorenia	31 známych syndrómov a vrodených ochorení [4]

* SSC - spinocelulárny karcinóm; ** BCC - bazocelulárny karcinóm

Proces diferenciálnej diagnostiky pri vypadávaní vlasov celkovo či iba regionálne (obočia resp. mihalnic) prináša so sebou zvyčajne dlhý a komplikovaný proces pátrania po príčine tohto nežiaduceho stavu. Pacient, ktorý prichádza do ambulancie kožného lekára s ochorením alebo zmenami vlasov, musí byť dôkladne vyšetrený anamnesticky a klinicky. Je potrebné vylúčiť veľa exogénnych a endogénnych faktorov, ktoré mohli viesť k madaróze. Jednu z často používaných pomocných schém pre diferenciálnu diagnostiku madarózy uvádzame v Tabuľke č. 2. V prvom kroku pozorujeme, či vypadávanie vlások sa týka iba rias, iba obočia, alebo sa prejavuje v oboch týchto lokalizáciách s alebo bez postihnutia kapilícia. Pri vypadávaní iba rias (milfóza) ide zväčša o lokálne zmeny kože v oblasti oka. Vypadávanie

rias aj obočia sa môže diať zo získaných alebo vrodených porúch, ktorých je veľké množstvo a v tomto príspevku sa im nemožno venovať. Získané vypadávanie rias a obočia sa môže prejavovať ložiskovo alebo celkovo (napr. lepra). Pri ložiskovom postihnutí lekár musí zamerať pozornosť na to, či koža postihnutej oblasti je v norme, či má veľký počet zlamaných vlasov, resp. má zápalové ochorenie v danej lokalite. Navyše, poškodená koža môže mať nejazviaci, ale aj jazviaci charakter. Nejazviacie ochorenia sú najmä seboroická dermatitída alebo atopická dermatitída. Jazviacie ochorenia sú najčastejšie lichen planopilaris, diskoidný lupus erythematoses, folliculitis decalvans, „en coup de sabre“ a frontálna fibrotizujúca alopecia.

Tabuľka č. 2 • Schéma diagnostiky madarózy [8]



V našom uvádzanom prípade išlo (podľa Tabuľky č. 2) o madarózu postihujúcu obočie obojstranne, bez postihnutia kapilícia. Išlo o získanú ložiskovú léziu so zápalovou jazviacou kožou s histopatologickým obrazom lichen planopilaris. Pacientka je v liečbe, príznaky lichen planopilaris zatiaľ neustupujú. Želaný ústup madarózy budeme sledovať.

Na záver je potrebné poznamenať, že okrem ochrany plní obočie aj funkciu estetickú. Príťahuje druhé pohlavie, vyjadrujú životný názor a spoločenskú príslušnosť [10]. Madaróza nie je ochorenie, ktoré by ohrozovalo život pacientov, avšak jej prítomnosť niektoré pacientky znášajú iba veľmi ťažko, niekedy až s potrebou psychiatrickej intervencie. Rozvoj nových kozmetologických techník (tetováže) môže však vo viacerých prípadoch tento problém pomôcť riešiť.

Literatúra

1. Duke-Elder S, MacFaul P. The ocularadnexa, part I: Diseases of the eye lashes. In: Duke-Elder S, edit. System of Ophthalmology. Vol. 13. CV Mosby, St Louis: 1974; 373-390.
2. Maguire HC, Hanno R. Diseases of the hair. In: Moschella SL, Hurley HJ (eds.) Dermatology. 2nd ed. WB Saunders Philadelphia 1985, 1369-1386.
3. Robbins CR (edit). Chemical and physical behavior of human hair. 5th ed. Springer-Verlag; New York 2012. ISBN 978-3-642-25611-0.
4. Štok J, et al. Dermatovenerologie. 1. vydanie. Galén, Karolinum, Praha 2008. ISBN 978-80-7262-371-6.
5. Lüllmann-Rauch R. Histologie, 2012. https://books.google.sk/books?id=iMPSLaDsGyYC&pg=PA463&lpg=PA463&dq=vlas+obo%C4%8Dia+histo%C3%B3gia&source=bl&ots=zgOseQli8w&sig=ACfU3U2EH_aUpbxC1TED9Kdj1UAoR9YJnw&hl=sk&sa=X&ved=2ahUKEwi8hZTmgePpAhWHlhQKHYYI2CVcQ6AEWAXoECAoQAQ#v=onepage&q=vlas%20obo%C4%8Dia%20histo%C3%B3gia&f=false
6. Kumar A, Kartheikeyan K. Madarosis: A marker of many maladies. Int J Trichology 2012, 4,1: 3-18.
7. Khong JJ, Casson R J, Huilgol SC, Selva D. "Madarosis". Survey of Ophthalmology 2006. 51, 6: 550-560.
8. Faheem Mahmood Syed. Madarosis: Loss of eyelashes - Loss of eyebrows, the dynamic natural skin care. Retrieved 2015 internet source.
9. Groehler JM, Rose JG. (2012-03-01). Madarosis as an indicator for malignancy in eyelid margin lesions. Optometry and Vision Science. 2012; 89 (3): 350-352. doi:10.1097/OPX.0b013e31824352b6. ISSN 1538-9235. PMID 22246332.
10. Šimaljaková M. Choroby vlasov I. Dermatovenerológia pre prax 2011; 5 (1):31-34.

POKYNY PRE AUTOROV

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

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

Požiadavky na rukopisy

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

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

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

Obrazové prílohy odosielajte v elektronickej podobe vo formáte „tiff“, „eps“ alebo „jpg“, číslojte v poradí, v akom sú citované v texte, ukladajte jednotlivé 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 častí obrázku použité symboly, šípky, číslice alebo písmená, vysvetlite ich v legende.

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

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

Text článku

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

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

Literatúra

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

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

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

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



Ložisková psoriáza

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

Psoriatická artritída (nehradená indikácia)*

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

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:

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

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere. **Účinná látka:** ixekizumab 80 mg v 1 ml. **Indikácie:** liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Liečba aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD). **Kontraindikácie:** závažná precitlivenosť na liečivo alebo na pomocné látky, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Opatrnosť u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou. Ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu alebo ak sa infekcia stane závažnou, podávanie Taltzu prerušte, kým sa infekcia nevyliéči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvážte protituberkulóznú liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivenosti. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivenosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní Taltzu pacientom so zápalovým črevným ochorením vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy a pacienti majú byť dôkladne sledovaní. Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. Taltz obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie a infekcie horných dýchacích ciest. Ďalej boli hlásené: tinea, herpes simplex, chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, neutropénia, trombocytopenia, angioedém, anafylaxia, orofaryngeálna bolesť, nevoľnosť, žihľavka, vyrážka, ekzém. Približne u 1 % pacientov s ložiskovou psoriázou sa potvrdili neutralizačné protilátky súvisiace so zníženou klinickou odpoveďou. Približne u 8 % pacientov s PsA boli potvrdené neutralizačné protilátky bez pozorovaného vplyvu na koncentráciu alebo účinnosť lieku. **Interakcie:** Neuvádza sa. **Dostupné liekové formy:** Balenie s 2 naplnenými perami (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkovanie a spôsob podávania: Ložisková psoriáza:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. **PsA:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. Dávkovanie pre pacientov s PsA so súčasnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Roztok sa nemá triasť. **Gravidita a laktácia:** ženy vo 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: Apríl 2020

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

PP-IX-SK-0167



**Psoriatická
choroba je hlbšie
ako len na koži****

Psoriatická choroba môže postihovať telo hlbšie, a aj keď koža vyzerá čistá¹

**Začnite skorú kompletnú liečbu Cosentyxom a odstráňte
príčiny psoriatickej choroby a znížte systémový zápal.²**

Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Cosentyx 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere. **Prezentácia:** Sekukinumab (rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka). Každé naplnené pero obsahuje 150 mg sekukinumabu v 1 ml. **Indikácie:** ● Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátni na systémovú liečbu. ● Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, keď odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu (*disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nebola dostatočná. ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná. **Dávkovanie:** Ložisková psoriáza: Odporúčaná dávka je 300 mg sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Psoriatická artritída: U pacientov so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu anti TNFα (*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. * Na základe klinickej odpovede sa dávka môže zvýšiť na 300 mg. Každá 300 mg dávka sa podáva ako dve 150 mg subkutánne injekcie. **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). * Roztok/pero sa nesmie pretrepávať. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie, napr. aktívna tuberkulóza. **Upozornenia/Varovania:** * Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. **Infekcie:** Po uvedení lieku na trh sa u pacientov používajúcich sekukinumab zaznamenali závažné infekcie. Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia sekukinumabu 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 sekukinumab sa mu až do vymiznutia infekcie nemá podať. Sekukinumab sa nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby sekukinumabom zväziť anti-tuberkulóza liečba. **Zápalové ochorenie čriev:** Pri predpisovaní sekukinumabu pacientom so zápalovým ochorením čriev, vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy, je potrebná opatrnosť. Pacienti majú byť dôsledne sledovaní. **Reakcie z precitlivenosti:** Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie sekukinumabu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba. **Osoby citlivé na latex:** Snímateľný kryt naplneného pera Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne so sekukinumabom. Pacienti, ktorí dostávajú sekukinumab, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. * **Súbežná imunosupresívna liečba:** Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní súbežného použitia iných imunosupresív a sekukinumabu. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne so sekukinumabom. V klinických skúšaní sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní sekukinumabu 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:** Profil bezpečnosti sekukinumabu sa vo všetkých indikáciách zhoduje. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek sú infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída a rinítída). Zvýšil sa výskyt kandidózy sliznic 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 sekukinumab. * U pacientov s diagnózou psoriázy boli zriedkavo hlásené prípady exfoliatívnej dermatitídy. Protilátky proti sekukinumabu sa vytvorili u menej ako 1 % pacientov liečených sekukinumabom 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:** Október 2019. **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava.

Literatúra: 1. Duffin KC et al. 2018 Las Vegas Dermatology Seminar. 1-3 November 2018; Las Vegas, NV, USA. Poster. 2. Krueger J et al. 24th World Congress of Dermatology. 10-15 June 2019; Milan, Italy. Poster 505.

*Kompletná liečba Cosentyxom je definovaná ako účinnosť na kožné prejavy psoriázy a pri prejavoch perzistentnej psoriázy na nechtoch, vo vlasovej časti hlavy, dlaniach a chodidlách a takisto pri psoriatickej artritíde; udržiava pod kontrolou nezvratné štruktúrne poškodenie (PsA) a zlepšuje kvalitu života. PsA = psoriatická artritída.