

3/2020

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

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

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Redakčná rada

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc.

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe

MUDr. Peter Kozub, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. Soňa Málišová

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Prof. MUDr. Martin Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Pěčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

MUDr. Lenka Turoňová, PhD.

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Vydavateľ

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

Adresa pre korešpondenciu:

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

Návrh obálky, grafická úprava:

Mgr. Art. Eva Brezinová, ARTD; BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, e-mail: beriss@beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

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

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

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

Dátum vydania: 3. 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

V tomto čase mnohí z nás očakávali návrat do pôvodného bezstarostného života a žiaľ podľa toho sa aj správali. Neverili sme skúseným epidemiológom, že príde druhá vlna koronavírusovej pandémie a ona prišla vo veľkej intenzite, akú sme ani v najhorších snoch neočakávali. Okrem ochorení a závažnosti priebehu infekcie SARS-CoV-2 v akútnej fáze sa popisujú aj následky tejto vírusovej infekcie s odstupom až dvoch rokov. Ide o postihnutie kardiovaskulárneho systému, predovšetkým koronárnych artérií so vznikom trombózy a infarktu myokardu. V niektorých regiónoch, napríklad v Taliansku, došlo ku výraznému vzostupu prípadov Kawasakiho ochorenia. S nosením ochranných prostriedkov proti vírusu SARS-CoV-2 je spojená celá paleta infekcií, dermatitíd, ale aj zhoršenie už existujúcich dermatologických ochorení.

Aby sme však stále neplakali nad pandemiou COVID-19 v časopise sme sa venovali aj iným problémom, zriedkavým ochoreniam ako je napríklad kalcifylaxia. Dúfam, že pri príprave nasledujúceho čísla LDVO už budeme podstatne optimistickejší a budeme si môcť popriať pokojné vianočné sviatky s pobytom a tak potrebnou relaxáciou na horách.

Veríme, že uvedené články Vás zaujmú a pri ich čítaní získate nové informácie. Prajeme Vám veľa tak potrebného zdravia už aj preto, že mnohí z nás budú priamo zapojení do zvládnutia pandémie koronavírusom vo svojom regióne.

*za redakčnú radu
Juraj Péč, šéfredaktor*

OBSAH

3	Zápalové zmeny kože v miestach nosenia ochranných prostriedkov proti infekcii SARS-CoV-2 Inflammatory Skin Changes in the Places of Protective Means Worn against SARS-CoV-2 Infection Kalabová, Z., Vorčáková, K., Ballová, A., Konderla, T., Pěčová, K., jr., Martinásková, K.
8	Biologická liečba psoriázy v podmienkach ochorenia COVID-19 Biological Treatment of Psoriasis in the Conditions of Covid-19 Disease Urbanček, S., Breznická, M., Péč, J., Vorčáková, K., Pěčová, T., Ballová, A.
12	Liečba urtikárie antihistaminikami Treatment of Urticaria by Antihistamines Nemilová, Š.
16	Kazuistika The Case Report Lahová, N.
21	Kalcifylaxia u hemodialyzovaného pacienta Calciphylaxis in a Patient on Hemodialysis Pěčová, T., Adamicová, K., Péč, M., Kučeríková, M.
26	Zriedkavá leukemická infiltrácia kože pri blastickom myelodysplastickom syndróme s fibrózou, kazuistika Rare Leukemic Skin Infiltration in Blastoid Myelodysplastic Syndrome with Fibrosis, Casuistics Pěčová, K., jr., Pavlenková, M., Sokol, J., Pizurová, R., Szépe, P., Plank, L., Adamicová, K.

Ako je pre Adama
dôležité PASI* 100?

kyntheum®

Brodalumab

ČISTÉ SEBAVEDOMIE

Kyntheum® (brodalumab) je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú vhodní na systémovú liečbu.¹

Rýchly nástup účinku²

Vysoká miera zhojenia³

Dlhodobý účinok³

*PASI, index rozsahu a závažnosti psoriázy.

Skrátená informácia o lieku

▼ 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. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Názov lieku: Kyntheum 210 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke. **Zloženie:** Naplnená injekčná striekačka obsahuje 210 mg brodalumabu v 1,5 ml roztoku. 1 ml roztoku obsahuje 140 mg brodalumabu. Brodalumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka produkovaná v bunkách ovárií čínskeho škrečka. **Terapeutické indikácie:** Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú vhodní na systémovú liečbu. **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka je 210 mg podaná subkutánnou injekciou v 0., 1. a 2. týždni, s následnou dávkou 210 mg každé 2 týždne. U pacientov, u ktorých sa neobjavila žiadna odpoveď ani po 12 až 16 týždňoch liečby, sa má zvážiť prerušenie liečby. U niektorých pacientov s prvotnou čiastočnou odpoveďou môže nastať zlepšenie počas pokračovania liečby dlhšie ako 16 týždňov. **Spôsob podávania:** Subkutánne podanie. Každá naplnená injekčná striekačka je určená len na jedno použitie. Kyntheum by sa nemal podávať do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, sčervenená, stvrdnutá, hrubá, šupinatá alebo postihnutá psoriázou. Injekčnou striekačkou sa nesmie triasť. Ak lekár rozhodne, môžu si pacienti po riadnom zaškolení v technike podávania subkutánnej injekcie podávať injekciu s liekom sami. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Aktívna Crohnova choroba. Klinicky významné aktívne infekcie. **Osobitné upozornenia:** S cieľom zlepšiť sledovateľnosť biologických liekov sa má zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Pri liečbe inhibítorami IL-17 boli hlásené nové prípady alebo zhoršenia zápalového ochorenia čriev (vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy). Kyntheum sa preto neodporúča u pacientov so zápalovým ochorením čreva. Boli hlásené samovražedné myšlienky a správanie vrátane dokonanej samovraždy. Väčšina pacientov so samovražedným správaním mala v anamnéze depresiu a/alebo samovražedné myšlienky, či správanie. Nebola zistená príčinná súvislosť medzi liečbou a zvýšeným rizikom výskytu samovražedných myšlienok a správania. Ak má pacient nové alebo zhoršujúce sa symptómy depresie a/alebo sa urýchlo identifikujú samovražedné myšlienky či samovražedné správanie, liečbu sa odporúča prerušiť. Po uvedení lieku na trh boli nahlásené zriedkavé prípady anafylaktických reakcií. V prípade ich výskytu, prípadne inej závažnej alergickej reakcie, sa má ukončiť podávanie lieku Kyntheum a začať vhodná liečba. Liek môže zvyšovať riziko infekcií. Pri zvažovaní použitia lieku u pacientov s chronickou infekciou alebo anamnézou rekurentnej infekcie je potrebná opatrnosť. Pred začatím liečby sa pacientom odporúča podstúpiť všetky očkovania v súlade s národnými smernicami týkajúcimi sa imunizácie. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o odpovedi na očkovanie živými vakcínami, o riziku infekcie po podaní živých vakcín pacientom liečených liekom Kyntheum. Očkovanie dojčiat živými vakcínami po expozícii lieku Kyntheum počas tretieho trimestra je nutné prekonzultovať s lekárom. **Liekové a iné interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súčasne s liekom Kyntheum. **Tehotenstvo a dojčenie:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až 12 týždňov po liečbe. Brodalumab sa môže preniesť z matky na vyvíjajúci sa plod. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku počas tehotenstva. Brodalumab je monoklonálna protilátka a predpokladá sa, že sa vyskytne v prvom mlieku a následne v nízkych koncentráciách. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom Kyntheum, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. **Nežiaduce účinky:** Medzi najčastejšie hlásené patrí bolesť kĺbov, bolesť hlavy, únava, hnačka, nevoľnosť, orofaryngeálna bolesť, chrípka, plesňové infekcie, neutropénia, reakcie v mieste podania (vrátane erytému, bolesti, svrbenia, krvnej podliatiny a krvácania v mieste podania). **Veľkosti balenia:** jednotlivé balenia obsahujúce 2 naplnené injekčné striekačky a spoločné balenia obsahujúce 6 (3 balenia po 2) naplnených injekčných striekačiek. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registračné čísla:** EU/1/16/1155/001, EU/1/16/1155/002. Viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. **Dátum revízie textu:** Júl 2020. **Pred predpísaním lieku si prečítajte úplnú verziu súhrnu charakteristických vlastností lieku.**

Referencie: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku, Júl 2020. 2. Blauvelt A, et al. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). 3. Lebwohl M, et al. N Engl J Med 2015;373:1318–28.

LEO®

LEO Pharma s.r.o., organizačná zložka, Karpatské námestie 10A, 831 06 Bratislava

Zápalové zmeny kože v miestach nosenia ochranných prostriedkov proti infekcii SARS-CoV-2

Inflammatory Skin Changes in the Places of Protective Means Worn against SARS-CoV-2 Infection

Kalabová, Z.¹, Vorčáková, K.¹, Ballová, A.¹, Konderla, T.¹, Pěčová, K., jr.², Martinásková, K.³

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

²Neštatná Dermatovenerologická ambulancia Dermabene s.r.o., Turčianske Teplice

³Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica A. Reimana, Prešov

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Autori na základe literárnych údajov popisujú zmeny kože v miestach nosenia ochranných prostriedkov (ochranné rukavice, rúška, okuliare, a iné) proti infekcií SARS-CoV-2. Autori na základe literárnych údajov stručne uvádzajú aj odporúčané ochranné prostriedky pred vznikom rôznych prejavov poškodenia kože. Na záver prezentujú 6 prípadov vzniku resp. zhoršenia rosacey, pyodermie, acne papulopustulosa, psoriázy a herpes simplex spôsobené nosením rúšok.

Kľúčové slová: SARS-CoV-2, rúška, ochranné rukavice, okuliare, prevencia, poškodenia kože

Abstract

Based on the literary data the authors describe skin changes in the places where protective means (protective gloves, face masks, protective goggles and others) are worn to prevent SARS-CoV-2 infection.

Based on the literary data the authors also briefly list recommended protective means before the formation of various manifestations of the skin lesions.

To conclude they present 6 cases of the formation and/or deterioration of rosacea, pyodermia, acne papulopustulosa, psoriasis and herpes simplex; all of them were caused by wearing face masks.

Key words: SARS-CoV-2, face masks, protective gloves, goggles, prevention, skin lesions

Úvod

Zmeny na koži vzniknuté v súvislosti ochorením COVID-19 je možné rozdeliť na 2 skupiny: zmeny kože vyvolané v priamej súvislosti s nosením ochranných prostriedkov a zmeny navodené infekciou COVID-19.

Zmeny ako suchosť kože, deskvamácia, bolesť, zápal, macerácia, tvorba fisúr, erózií až ulcerácií, iritačná dermatitída rúk a ďalšie najčastejšie zmeny lokalizované na lícach, koreni nosa, rukách, ušniciach a čele [1]. Najčastejšie vznikali po 6-tich a viac hodinách súvislého nosenia ochranných prostriedkov [2].

V práci sa autori zaoberajú zmenami kože vzniknuté iba v dôsledku nosenia ochranných prostriedkov proti vírusovej infekcii respiračného traktu SARS-CoV-2.

Prehľad problematiky

Na základe štúdií Skoeta a spol. [3] a Flyvholm a spol. [4] z rokov 2004 resp. 2007 bol pozorovaný u pracovníkov zdravotníckej starostlivosti zvýšený výskyt ekzémov rúk a zvýšené riziko vzniku týchto ochorení kože pri dlhodobom vykonávaní zvýšenej hygieny kože rúk a nosení

ochranných rukavíc [5, 6]. V prípade ochrany pred infekciou SARS-CoV-2 dochádzalo vo vysokých percentách k poškodeniu kože pri nosení ochranných prostriedkov u pracovníkov zdravotnej starostlivosti.

Lan a spol. [2] udávajú poškodenie kože líc u pracovníkov zdravotnej starostlivosti v Číne pri nosení N95 masky 6 a menej ako 6 hodín denne v 68,9 % prípadov a viac ako 6 hodín denne v 81,7 %, v prípade nosenia ochranných okuliarov 6 a menej hodín denne v 75,8 % a viac ako 6 hodín denne v 87,9 % prípadov, pričom predovšetkým išlo o poškodenie kože na koreni nosa. V prípade nosenia ochranných krytov tváre 6 a menej hodín denne bolo pozorované poškodenie kože čela v 48,1 % prípadov a po viac ako 6 hodinách denne v 58,6 % prípadov. Pri nosení ochranných tzv. dvojrstvových rukavíc 6 a menej ako 6 hodín denne bolo pozorované poškodenie kože rúk v 55,8 %. Pri nosení dvojrstvových rukavíc viac ako 6 hodín denne to bolo v 63,9 % prípadov. Pri nosení uvedených rukavíc 6 a menej ako 6 hodín denne a umývaní rúk 1 – 10-krát denne autori pozorovali poškodenie kože rúk v 76,3 % prípadov, ale pri nosení dvojrstvových ochranných rukavíc 6 a viac hodín denne a umývaní rúk viac ako 10-krát denne to bolo iba 76,8 % prípadov. Pri hygiene

rúk vykonávanej 10-krát denne a menej bolo pozorované poškodenie kože rúk 62,2 % oproti hygiene rúk prevádzkanej viac ako 10-krát denne to bolo v 76,6 % prípadov.

Najčastejšími symptómami poškodenia kože u zdravotníckych pracovníkov boli pocit suchosti, zvýšená citlivosť kože na rôzne podnety, svrbenie, pálenie a bolesť. Z klinických prejavov poškodenia kože to bola najčastejšie deskvamácia, ďalej erytém, macerácia, tvorba fisúr, papúl, erózií až ulcerácií, vezikúl.

Pri hodnotení poškodenia kože ochrannými prostriedkami musíme mať na zreteli z akého materiálu sú ochranné prostriedky vyrobené, či neobsahujú časté známe alergény (napríklad textilné formaldehydové živice) [7]. Veľmi dôležitá je ochrana kože s použitím ochranných regeneračných prostriedkov. Ako preventívne personálne ochranné prostriedky proti kožným komplikáciám Maliyar a spol. [8] odporúčajú:

- umývanie ochranného odevu by sa malo vykonávať pri chlade resp. príjemnej miernej izbovej teplote, pričom odev nesmie byť silne drhnutý, aby nedošlo ku jeho poškodeniu;
- ošetrovanie kože pod nosením latexových rukavíc – tu je vždy nutná aplikácia krémov na ruky, hydrofóbných krémov s normálnou koncentráciou solí, alebo lokálnych zinkových masť. Rukavice by mali byť jednovrstvové v prípade, že zdravotnícky pracovník nemá poškodenú kožu, v prípade jej poškodenia sú potrebné dvojvrstvé ochranné rukavice, a dôležité je pravidelné zvlhčovanie kože rúk. Koža rúk pred bezprostredným natiahnutím rukavíc by mala byť čistá a suchá. Mimoriadne dôležité je vyvarovať sa noseniu šperkov, bižutérie (náramky na zápästí) a umelých nechtov, dôležité je čistenie nechtov, nechty strihať na čo najmenšiu dĺžku, a preferovať vinylové rukavice;
- masky N95 a ochranné okuliare: v prípade, že sú prítomné kožné komplikácie nosiť krytie celej tváre, krytie by malo byť voľné, nie tesné, potrebné je používať tvárové gély a zvlhčovadlá, použitie hydropatickej kompresie poškodzuje kožu;
- ochrana uší: čistiť a vysušovať vonkajší zvukovod a kanál po použití ochranných prostriedkov, zakrývať retroaurikulárny priestor použitím chirurgických čiapok, v prípade vzniku kožných lézií resp. infekcií tieto liečiť.

Klinický materiál

Aj keď sme nesledovali frekvenciu výskytu nežiaducich reakcií kože po používaní ochranných prostriedkov u zdravotníckych pracovníkov a pacientov v našich podmienkach, dovoľujeme si prezentovať niekoľko klinicky zaujímavých prípadov. Najčastejšie sme na tvári (líc, brada, koreň nosa) pozorovali nález periorálnej dermatitídy a rosacey od ľahkých foriem ochorenia (Obr. 1),



Obr. 1 • Mierna incipientná forma rosacey líc tváre



Obr. 2 • Ťažká forma granulomatóznej formy rosacey - pohľad centropaciálne a z boku



Obr. 3 • Ťažká forma pyodermie brady - vyvolávateľ Staphylococcus aureus



Obr. 4 • Zhoršenie prejavov acne papulopustulosa v miestach nosenia rúška



Obr. 5 • Koebnerov fenomén u psoriázy v mieste iritácie nosením tesne priliehajúceho rúška



Obr. 6 • Reaktivácia herpes simplex tváre najprv dolnej pery a následne generalizácia po tvári

v ojedinelých prípadoch však až po závažné granulomatózne formy rosacey histologicky verifikované (Obr. 2). Pri zlej, minimálnej osobnej hygiene tváre sme zaznamenali vznik ložísk pyodermie predovšetkým u mužov v mieste brady, najčastejšie pod dolnou perou (Obr. 3). V dôsledku nosenia rúšok sme pozorovali aj zhoršenie už v minulosti existujúcich dermatóz, ako sú prejavy acne papulopustulosa (Obr. 4), psoriasis vulgaris ušnice a kapilícia (Obr. 5), ako aj recidivujúcej infekcie herpes simplex labii inferioris v dôsledku nosenia rúška s generalizáciou na celú tvár.

Záver

Na starostlivosť o ruky sa odporúča aplikácia zvlhčujúcich prostriedkov, ktoré chránia pred vznikom iritačnej dermatitídy rúk [9]. Použitie produktov na báze alkoholu namiesto mydiel a saponátov vykazuje vysokú antimikrobiálnu aktivitu a nízke riziko poškodenia kože [10]. So zreteľom na vrstvy rukavíc, hoci koronavírus môže prežívať niekoľko hodín po použití personálnych ochranných prostriedkov, dvojvrstvové rukavice redukujú riziko vírusovej kontaminácie, a preto sa odporúča preferovať dvojvrstvové rukavice [11]. Na lícach, koreni nosa a v oblasti ušnice sa pozorujú nežiaduce kožné reakcie po používaní masiek alebo respirátorov, pričom menej často vznikajú nežiaduce reakcie kože pri používaní masiek oproti respirátorom [12].

Aj keď v prípadoch našich prezentovaných pacientov sme nesledovali frekvenciu výskytu kožných reakcií po nosení a používaní ochranných prostriedkov, uvedení pacienti zanedbávali osobnú hygienu tváre, tiež pranie a striedanie rúšok. Vo všetkých prípadoch pacienti používali látkové rúška značne nepriedušné, ktoré nosili aj niekoľko dní bez ich dezinfekcie.

Literatúra

1. Lin P, Zhu S, Huang L, Li J, Tao T, Lei J, et al. Adverse skin reactions among health care workers during the coronavirus disease 2019 outbreak: A survey in Wuhan and its surrounding regions. Doi: 10.1111/bjd. 19089.
2. Lan J, Song Z, Miao Z, et. al. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(5):1215-1216.
3. Skoet R, Olsen J, Mathiesen B, Iversen L, Johansen JD, Agner T. A survey of occupational hand eczema in Denmark. *Contact Dermatitis* 2004; 51:159-166.
4. Flyvholm MA, Bach B, Rose M, Jepsen KF. Self-reported hand eczema in a hospital population. *Contact Dermatitis* 2007; 57:110-115.
5. Hamnerius N, Svedman C, Bergendorff O, Bjork J, Bruze M, Ponten A. Wet work exposure and hand eczema among health care workers: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2018; 178:452-461.
6. Lee SW, Cheong SH, Byun JY, Choi YW, Choi HY. Occupational hand eczema among nursing staffs in Korea: self-reported hand eczema and contact sensitization on hospital nursing staffs. *J Dermatol* 2013; 40:182-187.
7. Donovan J, Skotnicki-Grant S. Allergic contact dermatitis from formaldehyde textile resins in surgical uniforms and non-woven textile mask. *Dermatitis* 2007; 18(1):40-44.
8. Maliyar K, Sachdeva M, Mufti A, Yenug J. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.037>.
9. Bauer A, Ronsch H, Elsner P, et al. Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4:CD004414.

10. Larson E. Skin hygiene and infection prevention: more of the same or different approaches? *Clin Infect Dis* 1999; 29:1287-1294.
11. Casanova LM, Rutala WA, Weber DJ, et al. Effect of single-versus double-gloving on virus transfer to health care worker's skin and clothing during removal of personal protective equipment. *Am J Infect Control* 2012; 40:369-374.
12. Foo CC, Goon AT, Leow YH, et al. Adverse skin reactions to personal protective equipment against severe acute respiratory syndrome - a descriptive study in Singapore. *Contact Dermatitis* 2006; 55:291-294.

Enstilar®

kalcipotriol + betametazón
DERMÁLNA PENA

Od septembra
aj na Slovensku
Inovatívna dermálna pena

Efektívna terapia psoriázy

Vysoká účinnosť^{1,2} • Rýchly nástup účinku³
• Pohodlná aplikácia



Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Enstilar 50 mikrogramov/g + 0,5 mg/g. **Lieková forma:** dermálna pena. Zloženie: 50 mikrogramov kalcipotriolu (vo forme monohydrátu) a 0,5 mg betametazónu (vo forme dipropionátu v 1 g dermálnej peny). **Terapeutické indikácie:** Lokálna liečba ložiskovej psoriázy (psoriasis vulgaris) u dospelých. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Raz denne na postihnutú oblasť. Odporúčaná dĺžka liečby je 4 týždne. Denná maximálna dávka nemá presiahnuť 15 g. Celková liečená plocha povrchu tela nemá prekročiť 30 %. Bezpečnosť a účinnosť u pacientov so závažnou nedostatočnosťou obličiek alebo závažnými poruchami funkcie pečene neboli hodnotené. Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. Pred použitím sa má nádoba pretrepať po dobu niekoľkých sekúnd. Nádoba sa má pri aplikácii držať najmenej 3 cm od kože. Ak sa používa na kožu na temene hlavy, Enstilar sa má nastriekať do dlane a končekmi prstov potom naniesť na postihnutú oblasť kože na temene hlavy. Ihneď po použití lieku sa neodporúča sprchovať alebo kúpať. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Erytrodermická a pustulózná psoriáza, pacienti so známymi poruchami metabolizmu vápnika (kvôli obsahu kalcipotriolu). Kvôli obsahu kortikosteroidu je liek kontraindikovaný vtedy, ak sa objavujú v liečenej oblasti objavy: vírusové lézie kože (napr. herpes alebo ovčie kiahne), mykotické alebo bakteriálne infekcie kože, parazitické infekcie, kožné prejavy súvisiace s tuberkulózu, periorálna dermatitída, atrofická koža, atrofické strie, krehkosť cievy kože, ichtyóza, akné vulgaris, akné rosacea, rosacea, vredy a rany. **Osobitné upozornenia:** Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytujú v súvislosti s liečbou systémovými kortikosteroidmi, ako je adrenokortikálna supresia alebo zhoršená glykemická kontrola diabetes mellitus, sa z dôvodu systémovej absorpcie môžu objavovať aj počas lokálnej liečby kortikosteroidmi. Treba sa vyhnúť nanášaniu pod okluzívne obväzy, na veľké plochy poškodenej kože alebo na sliznice, alebo do záhybov kože. Kvôli obsahu kalcipotriolu v lieku sa môže vyskytnúť hyperkalcémia. Enstilar obsahuje silno účinný steroid (skupina III), preto je treba sa vyhnúť súčasnej liečbe toho istého miesta inými steroidmi. Nepoužívať na tvár a pohľadné orgány. Po každom použití si treba umyť ruky. Po ukončení liečby riziko vzniku „rebound“ účinkov. Pri dlhodobom používaní kortikosteroidov sa môže zvýšiť riziko vzniku lokálnych a systémových nežiaducich reakcií. Odporúča sa obmedzenie nadmernej expozície prírodnému alebo umelému slnečnému svetu. Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi. Obsahuje pomocnú látku butylhydroxytoluén (E321), ktorá môže vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc. **Tehotenstvo a dojčenie:** U tehotných žien nie je dostatok údajov. Počas tehotenstva sa má používať len v prípade, ak možný prínos preukáže svoju opodstatnenosť oproti možnému riziku. Pri predpisovaní lieku žene počas dojčenia sa má postupovať s opatrnosťou. Počas dojčenia sa nemá liek používať v oblasti prs. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie nežiaduce reakcie: reakcie v mieste podania. Menej časté: folikulitída, precitlivosť, hyperkalcémia, hipopigmentácia kože, „rebound“ účinkov, svrbenie a podráždenie v mieste podania. **Varovanie:** Mimoriadne horľavý aerosól. Nádoba pod tlakom! Pri prehriatí môže prasknúť. Chráňte pred slnečným žiarením. Nevystavujte teplotám prevyšujúcim 50 °C. Ani po použití neprepichujte, ani nezapaľujte. Nestriekajte v blízkosti otvoreného ohňa alebo iného zdroja vznietenia. Uchovávajte mimo dosahu iskiere, otvoreného ohňa alebo iného zdroja vznietenia. Zákaz fajčenia. **Veľkosť balenia:** 60 g **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registračné číslo:** 46/0286/16-S. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Dátum revízie textu:** 11/2019. **Pred predpisanim lieku si prečítajte úplnú verziu súhrnu charakteristických vlastností lieku.**

Referencie:

1. Koo J et al. J Dermatolog Treat. 2016 Mar; 27(2): 120-127 | 2. Lebowhl MG et al. J Clin Aesthet Dermatol; in press; | 3. Leonardi C et al. J Drugs Dermatol 2015; 14: 1468-1477

Reklama na liečivý prípravok

LEO®

LEO Pharma s.r.o., organizačná zložka, Karpatské námestie 10A, Bratislava 831 06

Biologická liečba psoriázy v podmienkach ochorenia COVID-19

Biological Treatment of Psoriasis in the Conditions of Covid-19 Disease

Urbanček, S.¹, Breznická, M.¹, Pěč, J.², Vorčáková, K.², Pěčová, T.², Ballová, A.²

¹Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

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

korešpondencia: surbancek@fnspbb.sk

Súhrn

Autori uvádzajú prehľad mechanizmu účinku jednotlivých biologík na rôzne vírusy. Zaoberajú sa tiež rizikom biologickej liečby psoriázy u pacientov infikovaných SARS-CoV-2, čo v prehľade uvádzajú v tabuľke.

Kľúčové slová: biologiká, účinok na DNK vírusy, možný účinok na RNK vírusy, psoriáza

Abstract

The authors show a survey of the mechanism of particular biologicals effect on various viruses. They also deal with the jeopardy of the biological treatment of psoriasis in the patients infected by SARS-CoV-2, which is shown in the tabular survey.

Key words: biologicals, effect on DNA viruses, psoriasis

Úvod

Často prezentovanou témou v období koronavírusovej pandémie je otázka rizika COVID-19 v populácii psoriatikov a atopikov zvlášť vo vzťahu k systémovej terapii. Podľa súčasných vedomostí ako aj výsledkov štúdií sa pacienti so psoriázou [1] a s atopickou dermatitídou, s alebo bez pridruženého alergického ochorenia dýchacích ciest, nejavia byť rizikovými pre COVID-19 oproti bežnej populácii [2].

Prehľad problematiky

Biologiká registrované v súčasnosti na liečbu psoriázy inhibujú faktor nekrotizujúci tumory (etanercept, infliximab, adalimumab a certolizumab), interleukín 12/23, respinterleukín 23 (ustekizumab, guselkumab a rizankizumab) a interleukín 17 (sekukinumab a ixekizumab). Tieto cytokíny plnia okrem patogénnej úlohy aj funkciu fyziologickú, zvlášť v oblasti antimikrobiálnej imunity (Tabuľka č. 1).

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF-alfa) spolu s interferónom gama (INF- γ) zohrávajú kľúčovú úlohu v kontrole vírusových infekcií. Spôsobujú rekrutment a aktiváciu makrofágov, prirodzených zabíjačov (NK), T-lymfocytov, a antigén prezentujúcich buniek. Blokáda TNF teda zvyšuje riziko reaktivácie vírusu. V literatúre je uvedených niekoľko infekcií vírusom varicella-zoster (VZV), Epstein-Barrovej vírusom (EBV), cytomegalovírusom (CMV), humánnym papiloma vírusom (HPV) asociovaných s liečbou anti-TNF. Je potrebné zdôrazniť, že v prípade uvedených vírusov ide o DNK vírusy. Na opačnej strane bolo opísaných niekoľko úspešných terapií anti-TNF-alfa u pacientov s HIV, čo je RNK vírus [3] a podobne sa môže chovať aj vírus respiračného traktu tiež RNK vírus – SARS-CoV-2.

Interleukín IL-12 aktivuje funkciu NK a Th1 lymfocytov. Nepriamo indukuje aj tvorbu B-lymfocytmi protívirusových protilátok [4].

Interleukín IL-23 reguluje diferenciáciu Th17 z naivných T-lymfocytov. Lymfocyty Th17 sú významnou súčasťou bunkovej imunity proti baktériám, plesniam a vírusom [5]. Lebwohl a spol. [6] sumarizujú riziká jednotlivých biologických terapií z údajov získaných z klinických štúdií. U anti-TNF-alfa liečby boli všetky infekty a respiračné infekcie zvýšené o 7 % v porovnaní s placebom, okrem etanerceptu, u ktorého nebola frekvencia výskytu respiračných infekcií zvýšená. Ustekinumab nevýznamne zvyšoval výskyt všetkých infektov, bez zvýšenia respiračných infekcií i napriek faktu, že IL-12 je významným protívirusovým cytokínom. U blokátorov IL-23 bol registrovaný vzostup všetkých infekcií o 9 %, výskyt respiračných infektov však stúpol minimálne. V prípade inhibítorov IL-17 bol vzostup všetkých infekcií o 11 %, z toho značnú časť tvorili kandidové infekcie. Infekcie horných dýchacích ciest boli minimálne zvýšené u sekukinumabu, bez vzostupu u ixekizumabu a brodalumabu (Tabuľka č. 1).

SARS-CoV-2 pohlcuje humánnych buniek ACEA receptor a kombinuje sa s ním. Redukcie počtu ACE2 receptorov na bunkách vedie ku nárastu polypeptidov skupiny angiotenzín II v krvi. Angiotenzíny II sú spúšťače zápalovej cesty spojenej s NF- κ B a IL-6-STAT3 čiastočne v endotelových a epitelových bunkách. Táto cesta formuje tzv. „feedback“ cyklus, predovšetkým amplifikátora IL-6, čo rezultuje do excesívnej aktivácie cytokínov až do tzv. cytokínovej búrky.

Tabuľka č. 1 • Možné účinky biologík so zreteľom na vírusové infekcie respiračného traktu (spracované podľa [7])

Lieková skupina	Mechanizmus účinku	Liek	Riziko	Komentár / Na zváženie
monoklonové protilátky	inhibícia TNF-alfa	Infliximab	pravdepodobne stredné riziko	Pokračovať v liečbe pri miernych symptómoch virózy, zvážiť ukončenie liečby pri zhoršovaní symptómov alebo vývoji horúčky
receptorový fúzny proteín		Etanercept		
monoklonové protilátky		Certolizumab		
monoklonové protilátky		Adalimumab		
modulátory IL receptorov	inhibícia interleukínu	Kanakinumab (IL-1)	pravdepodobne nízke riziko	Pokračovať v liečbe, ukončiť len pri vývoji ťažkých symptómov virózy
monoklonové protilátky		Dupilumab (IL-4)		
monoklonové protilátky		Brodalumab (IL-17)	pravdepodobne stredné riziko	Pokračovať v liečbe pri miernych symptómoch virózy, zvážiť ukončenie liečby pri zhoršovaní symptómov alebo vývoji horúčky
monoklonové protilátky		Sekukinumab (IL-17a)		
monoklonové protilátky		Ixekizumab (IL-17a)		
monoklonové protilátky		Ustekinumab (IL-12/23)		
monoklonové protilátky		Guselkumab (IL-23)		
monoklonové protilátky		Rituximab		

Psoriáza a biologická liečba

Často prezentovanou témou v období pandémie je otázka rizika ochorenia COVID-19 v populácii psoriatikov a atopikov zvlášť vo vzťahu k systémovej terapii. Podľa súčasných vedomostí ako aj výsledkov štúdií sa nejavia byť pacienti so psoriázou [8] a s atopickou dermatitídou, s alebo bez pridruženého alergického ochorenia dýchacích ciest, rizikovými pre COVID-19 oproti bežnej populácii [2].

Psoriáza a hidradenitis suppurativa sú inflamačné ochorenia, ktoré si predovšetkým pri závažných formách týchto ochorení vyžadujú imunomodulačnú liečbu. V liečbe závažných foriem hidradenitis suppurativa je v súčasnosti registrovaný adalimumab, avšak v podstatne vyšších terapeutických dávkach ako je to v prípade liečby psoriázy. Biologická imunomodulačná liečba, ako jeden z možných nežiaducich účinkov vyvoláva zvýšené riziko vzniku respiračných ochorení, čo v prípade COVID-19 infekcie môže mimoriadne komplikovať liečbu aj priebeh základného ochorenia [9]. Na druhej strane sa otvára otázka, či priamo infekcia COVID-19 nemôže za určitých okolností byť priamym spúšťačom psoriázy [10]. V neposlednej miere spúšťačom psoriázy (špeciálne pustulózne formy) môže byť aj liečba COVID-19 infekcie napríklad hydroxychlorochínom. Hydroxychlorochín je známym inhibítorom epidermálnej transglutaminázy, promotuje IL-17 produkciu p38 a od neho závislého IL-23, čo uvoľňuje rast a diferenciáciu keratinocytov. Ak zvážime, že liečba COVID-19 hydroxychlorochínom štartuje vo vysokých

dávkach hneď v prvý deň (2x400 mg) a následne 2x200 mg denne, môže to byť hlavným faktorom exacerbácie psoriázy u takýchto pacientov [10].

Záver

Pacienti na imunomodulačnej liečbe s podozrením alebo potvrdením infekcie COVID-19.

U takýchto pacientov liečených biologickou liečbou je potrebné nasledujúcu dávku biologika zdržať a odročť na 31 dní od vzniku infekcie v závislosti od dĺžky liečby a straty vírusu. Znovu začatie biologickej liečby na základe ústupu ochorenia a potvrdenia negatívneho PCR testu nie je ukazovateľom straty vírusu. Imunomodulačná liečba by mala byť pozastavená na ďalších 31 dní od úplného ústupu ochorenia, alebo potvrdenia negatívneho PCR testu poukazujúceho na stratu vírusu. Klinickí pracovníci by sa mali zamerať aj na minimálne podozrenie možného vzniku ťažkých infekcií ak prerušenie imunomodulačnej liečby pre závažnosť základného ochorenia nie je možné, alebo limituje znovu nadobudnutie liečebného efektu pri prerušení liečby [11]. Všetky uvedené údaje budú však vystavené významnému výskumu, nakoľko o tejto problematike máme doteraz málo informácií. Rôzne štúdie navrhovali prerušiť biologickú liečbu iba v prípade COVID-19 pozitívnych pacientov a zvážiť biologikum od prípadu ku prípadu na báze zváženia závažnosti psoriázy a jej komorbidít [12, 13].

Literatúra

1. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, DiMeo N, Zalaudek I. COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther*. 2020 Mar 11:e13298. doi: 10.1111/dth.13298. [Epub ahead of print]
2. Wollenberg A, Flohr C, Simon D, Cork MJ, Thyssen JP. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2)-infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol (JEADV)* 2020 Mar 29. doi: 10.1111/jdv.16411. [Epub ahead of print]
3. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor and the risk of viral infection. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(3): 165-174.
4. Komastu T, Ireland DDC, Reiss CS. Interleukin-12 and viral infections. *Cytokine Growth Factor Reviews* 1998; 9(¾): 277-285.
5. Di Cesare A1, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129(6): 1339-1350. doi: 10.1038/jid.2009.59. Epub 2009 Mar 26.
6. Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19 ?. *Journal of the American Academy of Dermatology (JAAD)* 2020; doi:https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.031,
7. Price KN, Frew JW, Hsiao JL, Shi VY. COVID-19 and Immunomodulator/Immunosuppressant Use in Dermatology, *JAAD* (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.046
8. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, DiMeo N, Zalaudek I. COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther*. 2020 Mar 11:e13298. doi: 10.1111/dth.13298. [Epub ahead of print]
9. Blaszczak A, Trinidad JCL, Carton AM. Adalimumab for treatment for hidradenitis suppurativa during COVID-19 pandemic: safety considerations. *J Amer Acad Dermatol* (2020), doi:https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.030.
10. Kutlu O, Metin A. A case of exacerbation of psoriasis after seltamivir and hydroxychloroquine in a patient with COVID-19: Will cases of psoriasis increase after COVID-19 pandemic? Doi: 10.1111/dth.13383.
11. Wang Ch, Rademaker M, Baker Ch, Foley P. COVID-19 and the use of immunomodulatory and biologic agents for severe cutaneous disease: An Australia/New Zealand consensus statement. doi: 10.1111/ajd.13313.
12. Di Lernia V. Antipsoriatic treatment during COVID-19 outbreak. *Dermatol Ther* 2020;e13345. https://doi.org/10.1111/dth.13345.
13. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. COVID-19 and psoriasis: is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther* 2020;e13298-e1349. https://doi.org/10.1111/dth.13490.

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 lekárske 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

Liečba urtikárie antihistaminikami

Treatment of Urticaria by Antihistamines

Nemilová, Š.

Dermatovenerologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: nemilova@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Urtikária, koprivka (*urtica*) je často vyskytujúca sa dermatóza charakterizovaná tvorbou svrbivých, prchavých pupencov hojajúcich sa *ad integrum*. Žihľavka pripomína typickú reakciu po kontakte so žihľavou (*urticaria dioica*). Niekedy býva toto ochorenie kombinované aj s angioedémom. Urtikáriu klasifikujeme na základe dĺžky trvania na akútnu, ktorá trvá do 6 týždňov od vzniku ochorenia, a na chronickú, ktorá trvá 6 a viac týždňov. Cieľom liečby akútnej, ako aj chronickej urtikárie je asymptomatický pacient. Dôležité je preto včasné zahájenie liečby, ktorú v prvej a druhej línii predstavuje liečba antihistaminikami.

Kľúčové slová: urtikária, angioedém, antihistaminiká, 4-násobná dávka antihistaminík

Abstract

Urticaria, hives (*urtica* in Latin) is a common dermatosis characterized by the formation of itchy, volatile pimples healing *ad integrum*. Hives resembles a typical reaction after a contact with stinging nettle (*urticaria dioica*). This disease is sometimes combined with angioedema. Urticaria is classified on the basis of its duration into these types: the acute type which lasts up to 6 weeks from the onset of the disease, and the chronic type which lasts 6 weeks or more. The goal of the treatment of both types of urticaria - the acute as well as chronic type, is an asymptomatic patient. Therefore it is important to start the treatment early; in the first-line and in the second-line this represents the treatment with antihistamines.

Key words: urticaria, angioedema, antihistamines, 4-fold dose of antihistamines

Úvod

Urtikária je jedna z najčastejšie sa vyskytujúcich dermatóz prejavujúca sa prchavými pupencami a/alebo angioedémom. Urtikariálny výsyp je sprevádzaný intenzívnym pruritom. Chronická urtikária má významný negatívny dopad na fyzické fungovanie a psychické zdravie pacienta. Ochorenie sa vyskytuje v každom veku s maximom výskytu medzi 20 – 40 rokom života. Ženy postihuje 2-krát častejšie ako mužov [1]. Diagnostikovať samotnú urtikáriu vo väčšine prípadov nie je zložitá. Podľa anamnézy a typického klinického obrazu možno dospieť rýchlo k správnej diagnóze. Pri dlhotrvajúcom ochorení, kedy prechádza do chronicity a nezaberá na klasickú antihistaminickú liečbu, pátrame po možnom etiopatogenetickom faktore na základe laboratórnych, fyzikálnych, zobrazovacích metód a v neposlednom rade podrobnou anamnézou pacienta, aby sme dospeli k správnej diagnóze a na základe nej pacienta správne liečili a dosiahli tak kompletnú remisiu prejavov urtikárie.

Urtikária

Základom terapie je včasné zahájenie liečby, ktorú v prvej a druhej línii predstavuje liečba antihistaminikami. Terapia závisí od typu urtikárie. Primárnym cieľom je eliminácia spúšťačieho faktora – ak sa identifikuje [2].

Na základe príčiny urtikáriu rozdeľujeme na spontánnu a indukovateľnú. Medzi indukovateľné typy urtikárie patria chladová, oneskorená tlaková, teplom provokovaná urtikária, dotyková, vibračná, cholinergná, kontaktná a aquagénna urtikária [3].

Chronická spontánnu urtikária (*chronic spontaneous urticaria* - CSU): medzinárodné smernice EAACI/GA²LEN/EDF/WAO definujú CSU ako spontánny každodenný alebo takmer každodenný výskyt svrbivej urtiky, angioedému alebo oboch, ktorý trvá 6 alebo viac týždňov. Angioedém, edém laryngu a glottis, bronchospazmus sprevádza urtikáriu asi v 40 % prípadov. 40 % pacientov má iba žihľavku (Obr. 1). 20 % pacientov má iba angioedém (Obr. 2) [4].

Okrem klasických príznakov spojených s CSU medzi dôležité faktory pre pacientov, ktoré prispievajú k zníženiu kvality života patrí nepredvídateľnosť príznakov, dlhodobá nespavosť, únava, znetvorenie [5]. Pacienti s chronickou urtikáriou často trpia komorbiditami ako je depresia a úzkosť [5].

Presný spúšťač príznakov CSU je neznámy. Vie sa, že mastocyty hrajú ústrednú rolu. Porucha regulácie intracelulárnych signálnych dráh, ktoré vedú k uvoľneniu histamínu a ďalších zápalových mediátorov z mastocytov môže prispievať k patogenéze CSU. Autoimunitná aktivácia mastocytov môže byť tiež základom CSU [7].

Liečba chronickej urtikárie

Liečba chronickej urtikárie je viac menej symptomatická. Symptomatická liečba si kladie za cieľ redukovať aktiváciu mastocytov/bazofilov a pôsobenie ich mediátorov (napr. histamín) na cieľové orgány, ktoré vedú k príznakom urtikárie [2].

CSU je chronické ochorenie, ktorého trvanie sa vo väčšine prípadov odhaduje na 5 rokov [4].

Našich pacientov najviac zaujíma aké ochorenie majú, prečo vzniklo a ako sa dá liečiť. Pohľad na liečbu chronickej urtikárie sa v priebehu rokov menil, a dnes už máme vypracované postupy, vďaka ktorým vieme toto ochorenie liečiť efektívne, jednoducho a bezpečne.

V prípade indukovateľnej urtikárie je potrebné odstrániť, resp. eliminovať spúšťací faktor, čo je často krát prakticky veľmi náročné. **Antihistaminiká (AH)**, najmä H1-antihistaminiká sú základným liekom pre urtikáriu, aj keď poskytujú skôr kontrolu ako vyliečenie. Staršie AH prvej generácie majú **anticholinergické a sedatívne účinky** na centrálny nervový systém (CNS), ktoré pretrvávajú aj po 12 hodinách, zatiaľ čo **antipruriginózný účinok** trvá len 4 - 6 hodín.

Postup liečby chronickej urtikárie antihistaminikami

- 1. líniu liečby predstavujú **moderné AH 2. generácie (ak symptómy pretrvávajú na uvedenej terapii dva týždne, prechádzame k 2. línii liečby)**
- **2. línia liečby predstavuje zvýšenie dávky moderných AH 2. generácie až štvornásobok a to po dobu štyroch týždňov.**

Tabuľka č. 1 • Európske smernice pre urtikáriu (Zuberbier T. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis, and Management of Urticaria: The 2013 Revision and Update. Allergy 2014; 69(7): e1-e29

Odporúčanie	Európske smernice
Moderné AH1 2. generácie preferenčne oproti AH 1. Generácie	ÁNO
Moderné nesedatívne AH 2. generácie ako prvá línia preferenčne oproti inej liečbe	ÁNO
Zvýšenie dávky AH1 2. generácie až 4x	ÁNO
Podávanie AH1 2. generácie kontinuálne oproti podávaniu podľa potreby	ÁNO
Kombinácie rôznych AH1	NIE
Vyššia dávka AH1 ako 4x	NIE

V praxi sa často stretávame s obavou voľby použitia antihistaminika a to predovšetkým v jej 4-násobnej dávke. Dnešná doba nám ponúka možnosť širokej škály nesedatívnych H1 antihistaminík, ku ktorým patria napríklad cetirizín, loratadín, fexofenadín, azelastín, bepotasín,



Obr. 1 • Urtikária



Obr. 2 • Angioedém

bilastín, desloratadín - aktívny metabolit loratadínu, ebastín, epinastín, levocetirizín, mequitazín, mizolastín, olopatadín, rupatadín. Len 7 z nich bolo testovaných v liečbe urtikárie a to: **cetirizín, desloratadín, fexofenadín, levocetirizín, loratadín, rupatadín, bilastín**. V prípade neúspechu liečby jedným z uvedených typov antihistaminík má mať pacient možnosť voľby iného typu nesedatívneho H1 antihistaminika. Podávanie antihistaminík musí byť kontinuálne a to aj v prípade intermitentne prebiehajúcej urtikárie, kedy sa striedajú dni symptomatické s dňami asymptomatickými. Kontinuálne užíva pacient antihistaminiká rovnako v prvej línii, kedy dávujeme antihistaminiká podľa odporúčania SPC a kontinuálne užívanie antihistaminika je aj v prípade druhej línie liečby, kedy pacient užíva 4-násobnú dávku.

V praxi ešte stále dochádza k viacerým omylom, ktoré predstavuje podávanie sedatívnych antihistaminík, pomerne často dochádza aj k nastaveniu pacienta na viaceré typy antihistaminík v priebehu dňa a v neposlednom rade ešte stále ostáva veľká časť pacientov s chronickou urtikáriou, ktorí neprešli 4-násobnou dávkou antihistaminík. Takáto terapia je nevyhnutná, pretože ak k nej nedôjde, nie je možné posúdiť či je efektívna, a v prípade jej neefektívnosti je možné prejsť k 3. línii liečby, ktorú predstavuje biologická liečba omalizumabom. Podávanie kortikoterapie by malo byť obmedzené len na krátku dobu na zvládnutie ťažkej, pre pacienta nevládnuteľnej formy ochorenia.

Záver

Chronická urtikária predstavuje ochorenie, ktoré je ľahko diagnostikovateľné a do nedávnej doby bola terapia obmedzená na imunosupresívnu liečbu a liečbu dostupnými antihistaminikami. Dnes je pohľad na terapiu ochorenia iný,

jednoduchší a šetrnejší k organizmu pacienta. Je dôležité včasné zahájenie adekvátnej liečby, ktorá je jednoduchá, bezpečná a dobre tolerovateľná. Cieľom liečby je asymptomatický, spokojný pacient s možnosťou opätovného návratu do plnohodnotného života.

Literatúra

1. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN taskforce report. *Allergy*. 2011;66:317-330.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter-Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-1443.
3. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Brzoza, Z., Canonica, G.W. et al.: Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/ GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014, doi:10.1111/all.12370.
4. Zuberbier T. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis, and Management of Urticaria: The 2013 Revision and Update. *Allergy* 2014; 69(7): e1-e29.
5. Kubo, N., Senda, M., Ohsumi, Y., Sakamoto, S., Matsumoto, K., Tashiro, M. et al.: Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:133–139.

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.

 **NOVARTIS** Novartis Slovakia s.r.o., Žitkova 22B, 811 02 Bratislava, tel.: +421250706111, www.novartis.sk
SK2006837566

Kazuistika

The Case Report

Lahová, N.

Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou Nové Zámky

korešpondencia: natalia.lahova@nspnz.sk

Súhrn

Psoriáza je chronické autoimunitné ochorenie založené na genetickej predispozícii a pôsobení provokačných faktorov. Na celom svete trpí psoriázou 2 – 3 % populácie, čo znamená, že približne každý 50. človek má niektorú z foriem psoriázy [1]. Biologická liečba predstavuje absolútny vrchol súčasných liečebných možností tohto ochorenia. Kazuistika popisuje úspešnú liečbu biologicky naivného pacienta s ťažkou formou ložiskovej psoriázy a pridruženými komorbiditami. Konvenčná systémová liečba bola pre hepatopatiu etyltoxického pôvodu a hyperlipidémiu kontraindikovaná. Preto bola zahájená biologická liečba guselkumabom s rýchlym nástupom účinku, dobrým efektom, okrem toho aj s priaznivým bezpečnostným profilom.

Kľúčové slová: psoriáza, IL-23 inhibítor, guselkumab

Abstract

Psoriasis is a chronic autoimmune disease based on genetic predisposition and the influence of provocative factors. Worldwide, 2-3% of the population suffers from psoriasis, which means that approximately, one in 50 people has some form of psoriasis. Biological therapy represents the absolute peak of current treatment options for this disease. The case report describes the successful treatment of a biologic naive patient with severe plaque psoriasis and associated comorbidities. Conventional systemic treatment was contraindicated for hepatopathy of ethyl toxic origin and hyperlipidemia. There was indicated biologic therapy with guselkumab with rapid onset of action, good effect and favourable safety profile.

Key words: psoriasis, biologic therapy, IL-23 inhibitor, guselkumab

Úvod

Patogenéza psoriázy je zložitá a ešte nie úplne objasnená. Napriek tomu znalosti o tomto ochorení v posledných rokoch významne pokročili, o čom svedčí objav osi IL-23/IL-17, ktorá sa všeobecne považuje za najkritickejšiu patogénnu cestu rozvoja psoriázy [2, 3]. Hlavným zdrojom IL-23 sú aktivované dendritické bunky. Naivné T bunky sa po stimulácii IL-23 diferencujú na podskupinu patogénnych Th17 lymfocytov, ktoré produkujú populáciu prozápalových cytokínov, vrátane IL-17, ktorý je pre rozvoj psoriázy kľúčový. Zvýšené hladiny IL-17 prispievajú k zápalovej kaskáde a vedú k infiltrácii zápalových buniek do kožných lézií a hyperproliferácii keratinocytov [4, 5].

Guselkumab je plne humánna monoklonálna protilátka triedy IgG1 λ . S vysokou afinitou a špecificitou sa viaže na podjednotku p19 IL-23 a tým zabraňuje interakcii cytokínu s jeho receptorom na povrchu bunky. Týmto spôsobom dochádza k inhibícii signalizácie IL-23 a následného uvoľňovania ďalších prozápalových cytokínov [6]. Na rozdiel od ustekinumabu, ktorý sa viaže na podjednotku p40 spoločnú pre IL-12/IL-23, inhibícia samotnej podjednotky p19 IL-23 bráni aktivite patogénnych Th17 lymfocytov, zatiaľ čo ponecháva ostatné zložky imunitného systému nevyhnutné pre obranyschopnosť organizmu (Th1 lymfocyty, nepatogénne Th17 lymfocyty) intaktné [7, 8].

Guselkumab je prvým liekom vo svojej triede, ktorý bol schválený Americkým úradom pre kontrolu potravín a liečiv (FDA), ako aj Európskou liekovou agentúrou (EMA) na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú vhodnými kandidátmi na systémovú liečbu [9, 10, 11]. Niekoľko klinických štúdií (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE a ECLIPSE) preukázalo vysokú účinnosť a bezpečnostný profil guselkumabu [12].

Popis/anamnéza pacienta a vývoj ochorenia/liečba (môže byť po rokoch)

45-ročný pacient so závažnou formou psoriázy s PASI 34,5, ktorý má psoriázu od svojich 24 rokov, spočiatku s miernym priebehom, postupne však dochádzalo k neustálemu zhoršovaniu prejavov. Na našu kliniku bol odoslaný spádovým dermatológom v júli 2019 pre akútnu exacerbáciu ochorenia s nutnosťou hospitalizácie. Rodinná anamnéza bola pozitívna, starý otec z matkinej strany má psoriázu. Pacient trpí obezitou III. stupňa (hmotnosť 115 kg, výška 168 cm, BMI 40,75). Je sledovaný psychiatrom pre organický psychosyndróm s afektívnymi a behaviorálnymi poruchami a mentálnou subnormou. Z dôvodu abúzu

alkoholu a cirhózy pečene pravdepodobne etyltoxického pôvodu užíva hepatoprotektívnu liečbu. Alergie neudáva, nefajčí, v čase hospitalizácie už 3 týždne alkohol nepil. V rámci vstupného vyšetrenia bola v laboratórnych hodnotách zistená leukocytóza, hyperlipidémia a zvýšené hodnoty pečeneých enzýmov.

Pri vstupnom vyšetrení mal pacient rozsiahle infiltrované erytematoskvamózne mapovité ložiská s výrazným ošupovaním takmer na celom tele, najvýraznejšie však v kapilíciu, na končatinách, bruchu a na chrbte v lumbálnej oblasti. Okrem postihnutia kože boli výrazne postihnuté aj nechty (Obr. 1). Bolesti kĺbov neudával.



Obr. 1 • 0. týždeň liečby

V predchádzajúcej liečbe boli používané len lokálne externá, ktoré zahrňovali stredne silné až silné kortikoidné prípravky, keratolytiká a emolienciá. Počas hospitalizácie a aj po nej sme na zvládnutie ťažkého stavu podávali celkové kortikoidy s postupným znižovaním dennej dávky. Kvôli výrazným odchýlkam v laboratórnom obraze (hepatopatia a hyperlipidémia) bola konvenčná systémová liečba kontraindikovaná. Na UVB fototerapiu kvôli vzdialenosti bydliska nevedel dochádzať. Pacient si doplnil potrebné vyšetrenia pred zahájením biologickej liečby. Fokusy neboli zistené. Pľúcne vyšetrenie vylúčilo tuberkulózu. Sérologické vyšetrenia na vylúčenie infekčných ochorení ako syfilis, hepatitída B/C, HIV boli negatívne.

Vzhľadom na rozsah ochorenia, pridružené komorbidity a možnú *non-compliance* (problém s pravidelným podávaním liečby v domácom prostredí) bola u pacienta zahájená liečba guselkumabom. V septembri 2019 bola podaná prvá dávka a druhá dávka bola aplikovaná o 4 týždne neskôr. Následne sa pokračovalo v štandardnom dávkovacom režime raz za 8 týždňov. Už po 4. týždňoch liečby došlo k takmer úplnej regresii pôvodných prejavov. Na tele ostali len minimálne ložiská a pozápalové pigmentácie (Obr. 2). Pri nasledujúcej kontrole v 12. týždni liečby dosiahol PASI 100 - kompletne vyčistenie kože (Obr. 3). V súčasnosti máme za sebou jeden rok liečby, pacient liečbu dobre toleruje, stále je bez prejavov psoriázy, hodnota PASI je stále 0. Pacient je spokojný, jeho psychický stav sa zlepšil, naďalej sa mu sa darí abstinovať.



Obr. 2 • 4. týždeň liečby



Obr. 3 • 12. týždeň liečby

Diskusia

Guselkumab je plne humánna monoklonálna protilátka IgG1 λ , ktorá sa viaže na p19 podjednotku humánneho cytokínu interleukínu 23 (IL-23) [13]. Výsledky účinnosti a bezpečnosti liečby hodnotené v klinických skúšaníach (VOYAGE 1, VOYAGE 2, ECLIPSE, NAVIGATE) nám potvrdzuje aj bežná klinická prax [14]. V našom prípade bola u pacienta vzhľadom na jeho komorbidity štandardná systémová liečba kontraindikovaná. Rozsah kožného nálezu, účinnosť, bezpečnostný profil a pohodlná frekvencia podávania lieku boli faktory, ktoré nás ovplyvnili vo výbere IL-23 inhibítora. Guselkumab sa po úvodnej indukčnej fáze liečby (100 mg subkutánne v 0. a 4. týždni liečby) podáva subkutánne raz za 8 týždňov. Predstavuje efektívnu liečbu s priaznivým bezpečnostným profilom, ktorú možno

použiť v prvej línii u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou. V prezentovanom prípade viedlo podanie biologickej liečby k zlepšeniu kožného nálezu aj celkovej kvality života.

Záver

Guselkumab je indikovaný u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou psoriázou, ktorí nereagujú na konvenčnú systémovú liečbu, prípadne ju netolerujú alebo je táto liečba pre nich kontraindikovaná. Výhodou IL-23 inhibítorov oproti štandardne používanej terapii je bezpečnosť, účinnosť, znášanlivosť a vďaka 8-týždňovej frekvencii podávania aj dobrá *compliance* pacientov.

Literatúra

1. Dogra S, Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7:471–80. DOI: 10.4103/2229-5178.193906.
2. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immunotherapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):645–653. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.004>.
3. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605-1613. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800013>.
4. DiCesare A, DiMeglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1339-1350. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.59>.
5. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *The Adv Chronic Dis.* 2018;9(5):111-119. <https://doi.org/10.1177/2040622318759282>.
6. European Medicines Agency. Tremfya 100 mg: product information and public assessment report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>. Published 2017. Accessed 1 March 2019.
7. Verstockt B, Deleenheer B, Van Assche G, Vermeire S, Ferrante M. A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(7):809-821. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1338273>.
8. Kulig P, Musiol S, Freiberger SN, et al. IL-12 protects from psoriasis form skin inflammation. *Nat Commun.* 2016;7(1):13466. <https://doi.org/10.1038/ncomms13466>.

9. Markham A. Guselkumab: first global approval. *Drugs*. 2017;77(13):1487–1492. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0800-7>.
10. Ault A. Guselkumab (Tremfya) gets CHMP backing for plaque psoriasis. <https://www.medscape.com/viewarticle/885745>. Published 2017. Accessed 26 February 2019.
11. European Medicines Agency. Tremfya 100 mg: product information and public assessment report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>. Published 2017. Accessed 1 March 2019.
12. Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2018;45(9):1053–1062. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14504>.
13. European Medicines Agency. Tremfya 100 mg: Product information and public assessment report. Accessed 1 March 2019, Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_sk.pdf.
14. Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis – evidence to date. *Drugs in Context* 2019; 8: 212594. DOI: 10.7573/dic.212594 3 of 11 ISSN: 1740-4398.

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

EM-42951

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)



Skrátaná informácia o lieku TREMFYA:

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. **Názov lieku a lieková forma:** Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke resp. v naplnenom injekčnom pere. Účinná látka: Každá naplnená injekčná striekačka resp. každé naplnené injekčné pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku. **Indikácie:** Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky závažná aktívna infekcia. **Zvláštne upozornenie:** Tremfya môže zvýšiť riziko infekcie. Pred začatím liečby Tremfyou sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulózná 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 subkutánno 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. **Tarchavosť a dočernenie:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Tremfye počas gravidity. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojené dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť liečbu Tremfyou alebo sa vyhnúť jej začatiu so zreteľom na prínos dočernenia pre dieťa a prínos liečby Tremfyou pre ženu. **Možná lieková závislosť:** Nevytvára závislosť. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke, chrániť pred mrazom a svetlom. **Dátum poslednej revízie textu:** 06/2020. **Spôsob vydaja 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

Kalcifylaxia u hemodialyzovaného pacienta

Calciphylaxis in a Patient on Hemodialysis

Pěčová, T.¹, Adamicová, K.², Pěč, M.³, Kučeriková, M.⁴

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

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

³1. Interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

⁴Klinika hematológie a transfuziológie Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú pacienta extrémne obézneho (BMI 56,6), endokrinologicky liečeného pre panhypopituitarizmus, hypotyreózu, dekompenzovaný DM II. Pacient bol pre zlyhanie obličiek na podklade diabetickej nefropatie v poslednej dobe denne hemodialyzovaný, a pre opakovane recidivujúce uroinfekty a striktúru uretry urológom operovaný. Mal závažnú komplexnú trombofiliu – hyper- a dysfibrinogémiu, vysokú aktivitu F VIII, pozitívita lupus antikoagulans faktor, mutáciu MTHFR 677-C-T-heterozygot. Kalcifylaxia bola u neho diagnostikovaná až z druhej biopsie kože brucha, nakoľko prvá biopsia bola histologicky klasifikovaná ako septálna panikulitída s lobulárnou nekrózou tuku, farbenie podľa Von Kossu bolo v prvej biopsii negatívne.

Kľúčové slová: hemodialýza, kalcifylaxia

Abstract

The authors present a case of an extremely obese patient (BMI 56.6) who has undergone the endocrinological treatment for panhypopituitarism, hypothyreosis, decompensated DM II. Because of kidney failure based on diabetic nephropathy, lately he has been hemodialysed daily for repeatedly recurrent urinary tract infection; he was operated on for the stricture urethra by an urologist. Serious complex thrombophilia – hyper- and dysfibrinogenemia, high activity of positivity of lupus anticoagulant factor, mutation MTHFR677-C-T-heterozygot. Calciphylaxis was not diagnosed in him up to the second biopsy of the abdomen skin because the first biopsy was classified as septal fat paniculitis. The Von Kossa staining was negative in the first biopsy.

Key words: hemodialysis, calciphylaxis

Úvod

Kalcifylaxia je zriedkavé ochorenie vyvolávajúce podkožné kalcifikácie ciev a nekrózu kože. Ochorenie má vysokú letalitu, až 50 % pacientov umiera do roka od stanovenia diagnózy [1]. Väčšina pacientov umiera na konci obličkového zlyhania (ďalej ESDR), veľmi často na sepsu [2], hoci sú známe tiež prípady bez ochorenia obličiek. Kalcifylaxia predstavuje komplex ochorení s multifaktoriálnou etiológiou, aj keď presná etiológia nie je známa [1]. Prezentujeme zriedkavý prípad pacienta hemodialyzovaného s kalcifylaxiou.

Kazuistika hemodialyzovaného pacienta s kalcifylaxiou

44-ročný polymorbídny, extrémne obézny pacient (160 cm, 145 kg, BMI 56,6 – životu nebezpečná obezita 3. stupňa, Pickwickov syndróm). Anamnesticky otec ako

42-ročný zomrel na rakovinu hrtana, matka ako 62-ročná na degeneratívne ochorenie mozgu. Pacient bol endokrinologicky dispenzarizovaný pre panhypopituitarizmus, na hypotyreózu bol liečený Euthyroxom 100 mg 1-0-0, dekompenzovaný DM II liečený Humulinom M3 14 j. s.c. a HMR 8-6-0.

Pre zlyhanie obličiek na podklade diabetickej nefropatie bol zaradený do hemodialyzačného programu, v poslednej dobe bol denne hemodialyzovaný. Opakovane prekonával recidivujúce uroinfekty a pre striktúru uretry bol urológom operovaný. Mal závažnú komplexnú trombofiliu – hyper- a dysfibrinogémiu, vysokú aktivitu F VIII, v minulosti pozitívitu lupus antikoagulans faktora, v súčasnosti boli sérové hodnoty APLA-IgM a APLA-IgG v rámci referenčných hodnôt, mutácia MTHFR 677-C-T-heterozygot, na liečbu heparínom bol rezistentný, a preto sa liečba zmenila na Warfarin Orion. Ultrasonografia abdomenu potvrdila cholecystolitíazu – *sludge* (žlčový piesok/blato). Laboratórne mal

v rámci referenčných hodnôt K, Na, Cl aj Mg, rovnako ako hepatálne enzýmy vrátane laktikodehydrogenázy, tiež ASLO aj reumatoidný faktor, zvýšené však boli zápalové parametre CRP, urey, kreatinínu, homocysteínu, hypokalcémie s vysokou hodnotou sýteného železa 949,5, tiež sideropenickú anémiu stredného stupňa s poruchou koagulácie. Niektoré parametre, ktoré sme považovali za zásadné s kalcifylaxiou zobrazuje Tabuľka č. 1.

Pre dyskinézu končatín choreoatetoidného typu bolo zrealizované CT vyšetrenie mozgu s nálezom malatického ložiska v oblasti BG vpravo. Pre bolestivé zatvrdnutie podkožia brucha s lokálnou inflamáciou bolo vykonané USG vyšetrenie abdomenu. Stav bol uzavretý ako parietálna flegmóna (CRP 110) a pacient bol liečený Augmentinom 2-krát 1,0 g p.o. 14 dní (Obr. 1).

Nakoľko nedošlo k zlepšeniu klinického obrazu a vznikali nové bolestivé tvrdé ložiska v oblasti mezogastria a ingvín obojstranne, a v oblasti podbrušia sa spontánne vytvoril otvorený defekt s nekrotickou spodinou (Obr. 2), bola vykonaná hlboká biopsia tkaniva.

Z defektu bola odobratá hlboká excízia, ale histológia nepotvrdila kalcifylaxiu. Nález bol klasifikovaný ako panikulitída (Obr. 3).



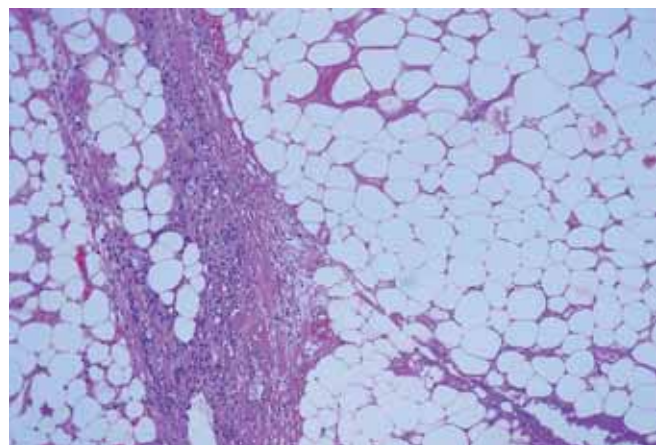
Obr. 1 • Na pohmat tvrdé ložisko kože a podkožia brucha klasifikované ako flegmóna



Obr. 2 • Progredujúce ložisko na koži brucha následne biopsizované

Tabuľka. č. 1 • Biochemické parametre v dobe histologickej verifikácie kalcifylaxie

č.	Parameter	Referenčné hodnoty	Patologické hodnoty
1.	CRP	0,0 – 5,0 mg/l	392,90
2.	Leukocyty	3,9 – 10,0 10 ⁹ /l	14,50
3.	IgG	7,0 – 16,0 g/l	4,50
4.	CPL		1248,70
5.	Albumín	36,2 – 50,0 g/l	24,40
6.	Beta2-mikroglob	0,8 – 1,8 mg/l	46,48
7.	Kreatinín	58 – 95 umol/l	670,00
8.	Urea	2,8 – 7,2 mmol/l	15,90
9.	Glukóza	4,1 – 5,9 mmol/l	12,90
10.	Homocysteín	5,08-15,39 umol/l	41,57
11.	Kalcium	2,15 – 20,65 mmol/l	1,920
12.	Meď	12,4 – 20,6 umol/l	28,10
13.	Fosfor	0,84 – 1,45 mmol/l	1,87
14.	Sérové Železo	7,2 – 21,5 umol/l	4,40
15.	Viazaná meď		58,94
16.	Voľná Meď	12,4 – 20,6 umol/l	0,10



Obr. 3 • Septálna panikulitída s lobulárnou nekrózou tuku, impregnácia podľa Von Kossu bola bez zjavných depozít kalcia (HE, 120 x)

V poradí prvá excízia kože a podkožia s kondenzovanou „basket wave“ zobrazila v histologickom obraze ortokeratózu na povrchu, primeranú lokalizácii. Výrazné patologické zmeny boli pozorované v oblasti ciev horného vaskulárneho plexu, kde boli prítomné ložiská angioproliferácie, zhrubnutého BM, výraznejšia aktivita endotélií a mierny chronický zápalový infiltrát. Na pruhoch hlbokšej dermy a podkožia boli dilatované tenkostenné cievy, niektoré s kongesciou a s okolitými ložiskovými akumuláciami zmiešaného zápalového infiltrátu. Patologické zmeny pokračujú centro-septálnymi nekrózami tukového tkaniva podkožia s rozsiahlymi ložiskami krvácania a depozitov

hemosiderínu (Pearls+). Von Kossovou metódou kalciové soli sa nedokázali. V tom čase bol už pacient hemodialyzovaný, preto uvedené zmeny mohli najskôr vzniknúť na podklade kožných zmien v zmysle dialyzovania pacienta. Na základe výsledkov a po odbere autoimunitného panelu (parametre ktorého boli všetky v rámci referenčných hodnôt), bola zahájená imunosupresívna liečba najprv cyklosporínom 3 mg/kg hmotnosti denne v kombinácii s metylprednisolonom 24 mg denne, ktorá pre neefektívnosť a výrazný vzostup tlaku krvi musela byť ukončená a bola zahájená liečba Advagrafom 1,5 mg ráno nalačno v kombinácii s Myforticom (mykofenolát mofetyl 380 mg 2-0-1 a metylprednisolonom 6 mg s postupnou detrakciou Advagrafu. Pre náhlu progresiu kožného nálezu nasledovala akútna hospitalizácia s tvorbou rezistencie v podkoží a otvorených nekrotizujúcich rán s kultivačnou izoláciou *Proteus mirabilis* s kolonizáciou permanentného katétra a vznikom kanylovej sepsy (Obr. 4).

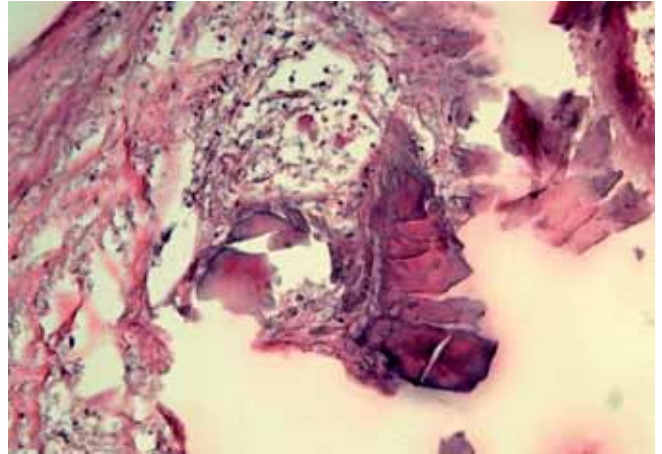


Obr. 4 • Viacpočetné infiltrované ložiská podkožia s nekrozami, palpačne tvrdej konzistencie

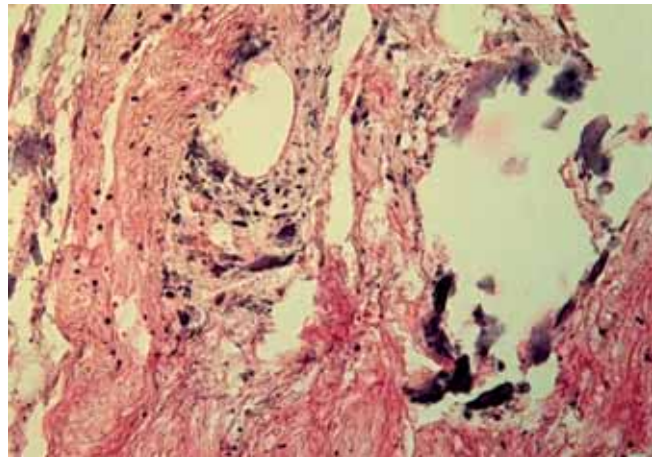
Po dohode s nefrológom sa pokračovalo v imunosupresívnej liečbe v liečebnej schéme Advagraf 14 mg v úvode, Myfortic 360 mg 1-0-1 tbl a Medrol 8 mg s postupnou detrakciou. Nasledovala nekrektómia, systémová kombinovaná ATB terapia bitamonom 3,0 g každých 8 hodín i.v. v kombinácii s metronidazolom 500 mg i.v. každých 8 hodín a vankomycínom 1,0 g i.v. 1-krát týždenne.

V poradi druhá biopsia z tvrdých a nekrotických ložísk podkožia brucha. Vzhľadom na klinický údaj o chronickej insuficiencii obličiek a dlhoročnej dialýze, ako aj histologický obraz kalcifikácií ciev a tkanív, trombóz ciev s ischemizáciou okolitých tkanív bola choroba zaradená do skupiny extraskeletálnych kalcifikácií typu podmienenej kalcifikácie (sec. Selye), nazývanej kalcifylaxia (Obr. 5, 6, 7, 8).

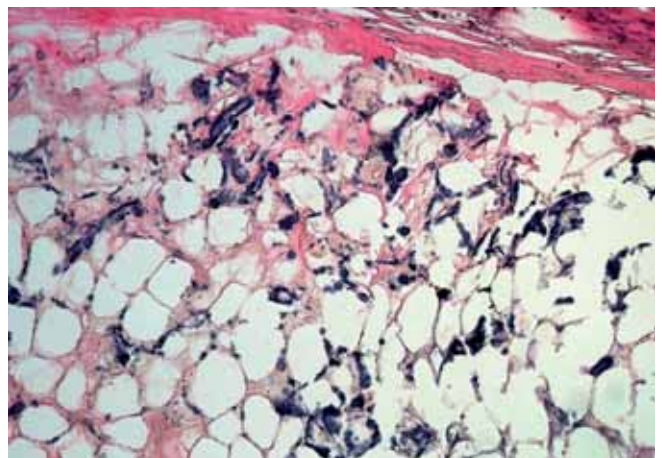
Na rozdiel od predchádzajúcej biopsie ide v aktuálnom materiáli (Obr. 5, 6, 7, 8) nielen o excíziu nekrotického, prevažne tukového tkaniva, ale aj o intimálnu fibroblastickú proliferáciu, kalcifikáciu cievnych stien (najmä médié), bez zápalového infiltrátu, avšak s trombotickými uzávermi



Obr. 5 • Depozitá kalcia v stenách ciev podkožia a voľne depozitá kalcia v okolitom tkanive (HE, 240)



Obr. 6 • Depozitá kalcia v stenách ciev podkožia, ako aj voľne uložené v spojivovom tkanive podkožia (HE, 240 x)



Obr. 7 • Depozitá kalcia v tukovom tkanive hlbokého podkožia aj v stenách lipocytov (HE, 240 x)

v lúmene niektorých poškodených ciev. Kalciový materiál je v depozitoch prítomný aj v mimocievnych mäkkých tkanivách. Zmeny ciev vyúsťujú do ischemickej nekrózy tkanív, ktoré sa prejavujú ako nekróza podkožia. Nefrológom prehodnotené ako proximálna forma kalcifylaxie bola doporučená liečba Natrium thiosulfátom 25 g v 1 hod infúzií (mení depozity Ca na rozpustnú soľ) v úvode s dennými dialýzami, liečba dlhodobá (aspoň 6 mesiacov), s postupným vysadzovaním kortikosteroidov a cieleňá antibiotická liečba s normalizáciou CRP – pri zápale pokračujú podmienky pre precipitovanie kalcia a pokračovanie liečby kalcifylaxie.

Diskusia

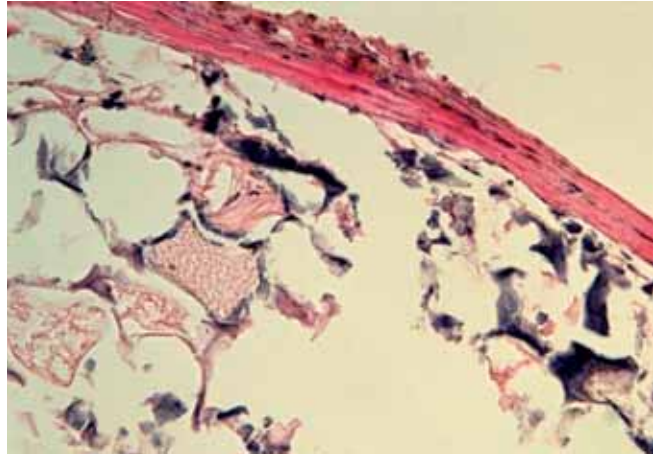
Kalcifylaxiu ako hypersenzitívne ochorenie definoval Hans Selye ešte v roku 1962 [3]. Pri kalcifylaxii sa pozoruje kalcifikácia média a fibrosa intímy kutánných arteriol kombinované s trombotickými uzávermi spôsobujúcimi ischemiu a nekrózu kože. Biopsia musí byť vždy hlboká aby zastihla aj hlboký podkožný tuk a depozitá kalcia v lipocytoch (Obr. 7). Depozitá kalcia v histologických rezoch dokazujeme vždy farbením podľa Von Kossa.

Prítomnosť senzibilizátora a teda hypersenzitívna reakcia sa stále akceptuje. Predpokladá sa, že po kontakte so senzibilizátorom kalcifikácia vzniká rýchlo od 24 do 48 hodín. Diskutuje sa o prítomnosti viacerých senzibilizátorov ako dihydrotachysterol (DHT), komponenty vitamínu D, parathyroidný hormón, a sodium acetylsulfathiazol (NaAST) [4]. Predpokladá sa, že pacienti s ESRD majú sekundárny hyperparathyreoidizmus v dôsledku čoho sa zvyšuje hladina parathyroidného hormónu, kalcia, fosforu a alkalickéj fosfatázy. Diskutuje sa tiež o olove, titáne, hliníku, železe chróme aj organických zložkách potravy. Ako vyvolávateľov kalcifylaxie je nutné identifikovať kortikosteroidy, železo, methotrexát aj cyclophosphamid [5].

Ako sme už uviedli, kalcifylaxia sa nemusí vyskytovať iba u pacientov hemodialyzovaných, ale tiež u autoimunitných ochorení, napríklad u systémového lupus erythematosus, polymyositis, ulcerózna kolitída, Sjogrenov syndróm, reumatoidná artritída. Takíto pacienti môžu byť liečení aj kortikosteroidmi. Kalcifylaxiu výrazne zhoršuje extrémna obezita [5, 6].

Literatúra

1. RESIDENT'S FORUM. Bhambri S, Bhambri A, Del Rosso JO. Calciphylaxis: A review. *Clinical Aesthetic Dermatol* 2008;1(21), 38-41.
2. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al. Calciphylaxis, natural history, risk factor analysis and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):569-579.
3. Selye H, Gabbiani G, Strelbel R. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroidal hormone. *Endocrinology* 1962;71: 554-558.
4. Vasku V, Vasku J. The development of the pathopsychological concept of calciphylaxis in experiment and clinic. *Pathopsychology* 2001;7(4):231-244.
5. Ozbalkan Z, Calguneri M, Onat AM, et al. Development of calciphylaxis after long-term steroid and methotrexate use in a patient with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2005;44 (11):1178-1181.
6. Janigan DT, Hirsch DJ. Does obesity play a role in the pathogenesis of calcific uraemic arteriopathy? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):865-868.
7. Meissner M, Kaufmann R, Gille J. Sodium thiosulphate: a new way of treatment for calciphylaxis? *Dermatology* 2007; 214 (4);278-282.



Obr. 8 • Depozitá kalcia v drobných cievach v hornom podkoží tesne pod epidermis (HE, 300 x)

Kalcifylaxia najčastejšie postihuje dolné končatiny, môže sa však vyskytovať aj na vnútornej strane stehien, abdomene a gluteách. Pacienti s léziami vyskytujúcimi sa proximálne majú horšiu prognózu života.

Aj keď sa skúšajú rôzne liečebné metodiky a postupy, najúčinnšie sa ukazuje podávanie sodium thiosulfátu (STS), podávaného 5 g až 25 g intravenózne počas a po hemodialýze. Presný mechanizmus účinku STS zatiaľ nie je známy, predpokladá sa však jeho chelátový účinok na kalcium a teda aj vychytávanie kalcia z depozit [7].

Záver

Prezentovaný pacient spĺňal všetky kritériá zlej prognózy kalcifylaxie, tak ako sme ich v texte a prehľade uviedli. Zo začiatku ochorenia, keďže bola histologicky diagnostikovaná lobulárna panikulitída so septálnou nekrózou tuku, dostával intenzívnu imunosupresívnu liečbu, ktorá po histologickej verifikácii kalcifylaxie bola ukončená a pokračovala už iba liečba sodium thiosulfátom. Okrem polymorbidity pacienta prognosticky zlá bola aj lokalizácia ložísk nekrózy na bruchu. Napriek uvedenej liečbe pacient asi po pol roku umrel.

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



RYDAPT[®]
midostaurín

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

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

Prezentácia: mäkké kapsuly. Každá mäkká kapsula obsahuje 25 mg midostaurínu. **Indikácie:** Rydapt je indikovaný: • v kombinácii so štandardnou indukčnou chemoterapiou daunorubicínom a cytarabínom a konsolidačnou chemoterapiou vysokými dávkami cytarabínu, pre pacientov s kompletnou odpoveďou s následnou monoterapiou Rydaptom ako udržiavacou liečbou a u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloidnou leukémiou (AML), s pozitívnou mutáciou FLT3 • ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s agresívnou systémovou mastocytózou (ASM), systémovou mastocytózou spojenou s hematologickou neopláziou (SM-AHN), alebo mastocytovou leukémiou (MCL). **Dávkovanie a spôsob podávania:** • **AML:** Odporúčaná dávka Rydaptu je 50 mg perorálne dvakrát denne. Rydapt sa dávkuje 8-21. deň cyklov indukčnej a konsolidačnej chemoterapie a potom pre pacientov s kompletnou odpoveďou každý deň v monoterapii ako udržiavacia liečba až do relapsu po dobu 12 cyklov pozostávajúcich z 28 dní. • **ASM, SM-AHN a MCL:** Odporúčaná úvodná dávka Rydaptu je 100 mg perorálne dvakrát denne. Liečba má pokračovať, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevykystne neprijateľná toxicita. **Úprava dávkovania:** Manažment nežiaducich reakcií (ADR) môže vyžadovať prerušenie liečby, redukcii dávky alebo ukončenie liečby. **U pacientov s mierne alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek** nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú klinické skúsenosti obmedzené a nie sú žiadne údaje u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek. **U pacientov s mierne alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene** nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa neuskutočnila žiadna štúdia. **U pacientov starších ako 65 rokov** nie je potrebná úprava dávkovania. **U detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov** nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť Rydaptu. **Kontraindikácie:** • Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Súbežné podanie silných induktorov CYP3A4, napr. rifampicín, lubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), karbamazepín, enzalutamid, fenofibrín. **Upozornenia:** • **Neutropénia a infekcie:** Rydapt môže spôsobovať ťažkú neutropéniu. Je na zväzanie možné prerušenie liečby. Pravidelne sa majú sledovať počty bielych krviniek najmä na začiatku liečby. Akákoľvek aktívna závažná infekcia má byť zvládnutá pred začatím liečby Rydaptom. Pacienti užívajúci Rydapt musia byť sledovaní a okamžite manažovaní v prípade prejavov infekcie. • **Porucha funkcie srdca:** V štúdiách ASM, SM-AHN a MCL sa pozorovali prechodné zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory a kongestívne zlyhávanie srdca u pacientov liečených Rydaptom. Rydapt sa má používať opatrne u rizikových pacientov a pacienti sa majú starostlivo sledovať na začiatku aj počas liečby. • **Plúcna toxicita:** Intersticiálna choroba pľúc (ILD, Interstitial Lung Disease) a pneumonitída, sa vyskytli u pacientov liečených Rydaptom. Pacienti sa majú sledovať kvôli pľúcny príznakom svedčiacim o ILD alebo pneumonitíde a liečba Rydaptom sa má prerušiť u pacientov s ≥ 3 stupňom (NCI CTCAE). • **Embryofetálna toxicita, gravidita, dojčenie, ženy v reprodukčnom veku.** Gravidita: Rydapt môže spôsobiť poškodenie plodu. Gravidné ženy musia byť informované o možnom riziku pre plod. Dojčenie: Dojčiace ženy musia prerušiť dojčenie počas liečby Rydaptom a najmenej 4 mesiace po ukončení liečby. Ženy v reprodukčnom veku: Ženy v reprodukčnom veku musia byť poučené o vykonaní tehotenského testu počas 7 dní pred začatím liečby. Sexuálne aktívne ženy v reprodukčnom veku majú užívať účinnú antikoncepciu počas liečby Rydaptom a najmenej po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby. **Interakcie:** • **Silné inhibitory CYP3A4:** Opatrnosť je potrebná pri podávaní midostaurínu súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 ako napríklad, ale nie výhradne, sú ketokonazol, ritonavir, klaritromycín a nefazodón, pretože silné inhibitory CYP3A4 môžu významne zvyšovať expozíciu midostaurínu. Je potrebné zvážiť alternatívne lieky alebo sa majú pacienti starostlivo sledovať kvôli toxicite súvisiacej s midostaurínom. • **Silné indukory CYP3A4:** Súbežné použitie Rydaptu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. karbamazepín, rifampicín, enzalutamid, fenofibrín, lubovník bodkovaný) je kontraindikované. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu Rydaptu so silnými induktormi CYP3A4. • **Účinok Rydaptu na iné lieky:** Farmakokinetika midazolamu (skúmaná citlivosť CYP3A4) nebola ovplyvnená po trojdňovom podávaní midostaurínu zdravým jedincom. Lieky s úzkym terapeutickým rozsahom, ktoré sú substrátmi CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4/5, CYP2B6, P-gp, BCRP alebo OATP1B1, sa majú používať opatrne, keď sa podávajú súbežne s midostaurínom, a môže byť potrebná úprava dávkovania pre udržanie optimálnej expozície. **Nežiaduce účinky:** • **AML:** Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek Rydapt boli febrilná neutropénia, nauzea, exfoliatívna dermatitída, vracanie, bolesť hlavy, pitechie a pyrexia. Najčastejšími ADR 3/4. stupňa boli febrilná neutropénia, lymfopénia, infekcia súvisiaca s použitím zdravotníckej pomôcky, exfoliatívna dermatitída, hyperglykémia a nauzea. Najčastejšími abnormálnymi laboratornými hodnotami boli znížený hemoglobín, znížený ANC, zvýšená ALT, zvýšená AST a hypokaliémia. Najčastejšími abnormálnymi laboratornými hodnotami 3/4. stupňa boli znížený ANC, znížený hemoglobín, zvýšená ALT a hypokaliémia. • **ASM, SM-AHN a MCL:** Najčastejšími ADR boli nauzea, vracanie, hnačka, periférny edém a únava. Najčastejšími ADR 3/4. stupňa boli únava, sepsa, pneumónia, febrilná neutropénia a hnačka. Najčastejšími nehematologickými laboratornými abnormálnymi hodnotami boli hyperglykémia, zvýšená celková hladina bilirubínu, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT), zatiaľ čo najčastejšími hematologickými laboratornými abnormálnymi hodnotami boli zníženie absolútneho počtu lymfocytov a ANC. Najčastejšími laboratornými abnormálnymi hodnotami 3/4. stupňa boli zníženie absolútneho počtu lymfocytov, zníženie ANC, hyperglykémia a zvýšená hladina lipázy. Úplný zoznam nežiaducich účinkov, pozri SPC. **Veľkosť balenia:** 56 (2 balenia po 28) a 112 (4 balenia po 28) mäkkých kapsúl. **Registračné číslo:** EU/V17/1218/001-002. **Dátum poslednej revízie informácie:** Október 2017. **Poznámka:** Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis. Pred predpisáním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Žitkova 22B, 811 02 Bratislava, tel.: 02/5070 6111, fax: 02/5070 6100.

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

Zriedkavá leukemická infiltrácia kože pri blastickom myelodysplastickom syndróme s fibrózou, kazuistika

Rare Leukemic Skin Infiltration in Blastic Myelodysplastic Syndrome with Fibrosis, Casuistics

Péčová, K., jr.¹, Pavlenková, M.¹, Sokol, J.², Pizurová, R.², Szépe, P.³, Plank, L.³, Adamicová, K.³

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

²Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia:klauadiapec@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú zriedkavý prípad myelodysplastického syndrómu s refraktérnou anémiou s hojnosťou blastov so znakmi transformácie. Myelodysplastický syndróm bol verifikovaný histologicky 46XX, del(11)(q21) der (15)(q12;p11) (16)48, XX IPSS 2 /6/2013/ u pacientky po operácii adenokarcinómu hrubého čreva. Na stehnách obojstranne sa vytvorili nodulárne lézie s girlandovými okrajmi pôvodne klasifikované ako *granuloma anulare*. Pri prvej biopsii kože a podkožia stehna bolo vyslovené podozrenie na tuberkulózu alebo sarkoidózu kože s pozitívnym Quantiferonovým testom. Po antituberkulózne liečbe nález kože výrazne regredoval aby po asi dvoch mesiacoch opakovane progredoval. Bolo vyslovené tiež podozrenie na paraneoplastický syndróm. Až štvrtá biopsia v poradí potvrdila nález zodpovedajúci leukemickej infiltrácii kože pri blastickom myelodysplastickom syndróme s fibrózou (RAEB-F).

Kľúčové slová: blastický myelodysplastický syndróm s fibrózou (RAEB-F, sec. WHO), adenokarcinóm hrubého čreva, leukemická infiltrácia kože

Abstract

The authors present a case of myelodysplastic syndrome with refractory anemia with abundance of blasts having marks of transformation. Myelodysplastic syndrome was verified histologically 46XX, del(11)(q21) der (15)(q12;p11) (16)48, XX IPSS 2 /6/2013/ in a woman patient after the operation of colon adenocarcinoma. The thighs showed bilaterally the formation of the nodular lesions with garland brims originally classified as *granuloma annulare*. As the result of the first biopsy of the skin and subcutaneous part of the thigh we expressed the suspicion of tuberculosis or sarcoidosis of the skin with positive Quantiferon test. After the antituberculosis treatment, the skin findings significantly receded. Nevertheless, after about two months they repeatedly progressed. The suspicion of paraneoplastic syndrome was also mentioned. Only as late as the fourth biopsy in the order confirmed the findings corresponding to the leukemic skin infiltration in the blastic myelodysplastic syndrome with fibrosis (RAEB-F).

Key words: blastic myelodysplastic syndrome with fibrosis (RAEB-F, sec. WHO), colon adenocarcinoma, leukemic skin infiltration

Úvod

Myelodysplastický syndróm je názov heterogénnej skupiny klonálnych ochorení krvotvorby. Dominujúca je neefektívna krvotvorba a morfológická dysplázia krvotvorných buniek a súčasná periférna cytopénia postihujúca jednu či viac krvotvorných línii. Medián výskytu je v skupine pacientov nad 70 rokov [1, 2, 3]. Pacienti s touto chorobou umierajú častejšie na dôsledky zlyhania kostnej drene ako na následky prechodu do akútnej leukémie (30 %) [1].

Prezentujeme zriedkavý prípad myelodysplastického syndrómu s leukemickými infiltrátmi kože pôvodne klasifikovanými ako *granuloma anulare* resp. *tuberculosis cutis* diferenciálne diagnosticky tiež *sarkoidosis*.

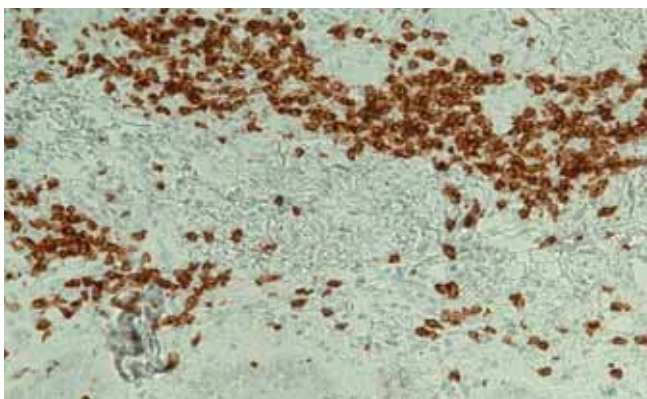
Kazuistika

68-ročná pacientka (výška 168 cm, hmotnosť 80 kg, BMI: 28 kg/m²) osem rokov sledovaná v spádovej hematologickej ambulancii pre myelodyspláziu s anémiou. Pred pätnástimi rokmi absolvovala operáciu štítnej žľazy - subtotálna strumektómia bez substitúcie. Pred tromi rokmi sa náhle vytvorili nodozity na predkoleniach (Obr.1) klinicky klasifikované ako *granuloma anulare*. Biopsia z týchto lézií *granuloma anulare* nepotvrdila, ani známky primárneho alebo sekundárneho nádorového procesu. Pre nález centrálnych nekroz so vzhľadom kazeózne nekrózy a morfológií granulómov zodpovedajúcich typu tuberkulózy alebo sarkoidózy, napriek absencie etiologického dôkazu

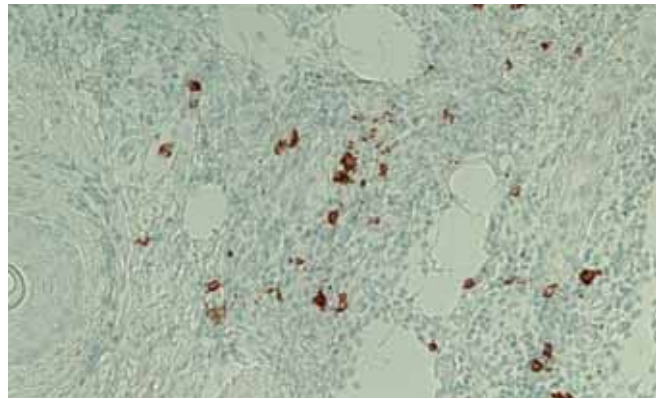
BK Ziehl Nielsenom, ale pozitivy Quantiferonového testu bola liečená trojkombináciou antituberkulotík (nidrazid + rifampicin + pyrazinamid), po ktorej došlo ku výraznej regresii lézii kože. Antituberkulóznou liečba však pre významnú eleváciu hepatálnych enzýmov musela byť ukončená po 6-tich týždňoch. V priebehu nasledujúcich dvoch mesiacov došlo ku opakovanému zhoršeniu kožného nálezu a vtedy bolo vyslovené podozrenie na paraneoplastický syndróm. Vyšetreniami bol diagnostikovaný adenokarcinóm *colon ascendens*. Opakovaná biopsia kože potvrdila nález relatívneho zápalového infiltrátu dermis, zmeny lymfoproliferácie boli vylúčené. Pre zhoršenie trombocytopenie bola vykonaná trepanobiopsia kostnej drene so záverom, že ide o problematiku klasifikovanú myeloidnú neopláziu kostnej drene vykazujúcu súčasne známky myeloproliferácie a myelodysplázie s progresiou fibrózy s rozvojom pancytopenie pri absencii zmnoženia niektorého z radov hemopoézy. Tento nález potvrdzuje myelodysplastický syndróm, ktorý z hľadiska subtypizácie zodpovedá blastickému myelodysplastickému syndrómu s fibrózou (RAEB-F, sec. WHO). Nasledovala ďalšia opakovaná biopsia kože z oblasti stehna (v poradí štvrtá) s nálezom už zodpovedajúcim leukemickej infiltrácii kože pri blastickom myelodysplastickom syndróme s fibrózou (RAEB-F) (Obr. 2 - 6).



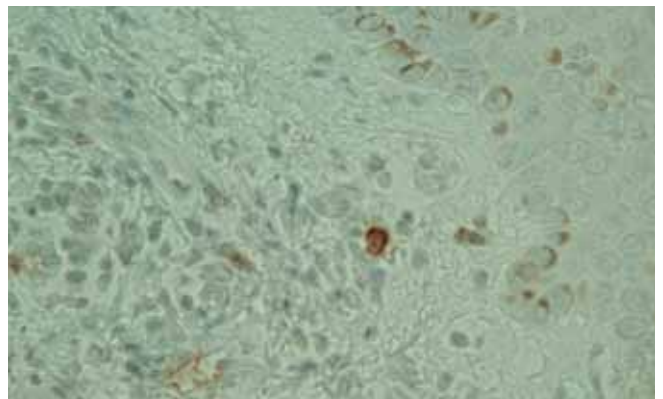
Obr. 1 • Klinická symptomatológia leukemickej infiltrácie kože pri blastickom myelodysplastickom syndróme s fibrózou (RAEB-F), pôvodne klasifikovaná ako *granuloma anulare*



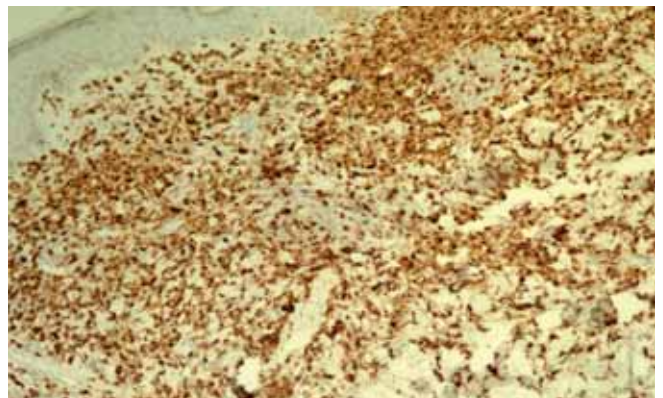
Obr. 2 • Výrazná infiltrácia dermy prevažne lymfohistiocytovým zápalom (obj. 20x)



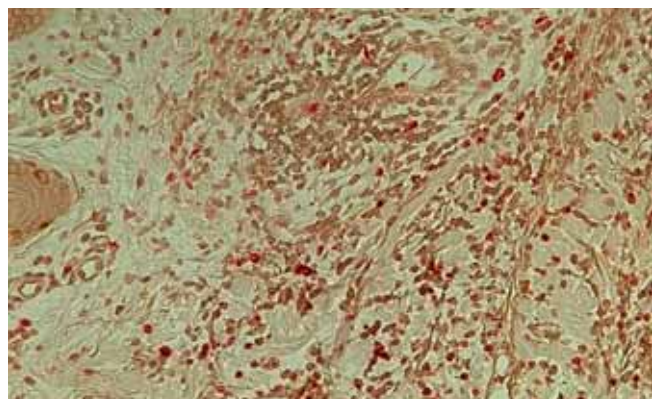
Obr. 3 • CD20+B-Lymfocyty menej početné medzi infiltrátom (obj. 20x)



Obr. 4 • CD30+elementy prítomné iba ojedinele (obj. 20x)



Obr. 5 • CD68+histiocyty početne, prítomné v derme (obj. 20x)



Obr. 6 • CHAE+ (chloracetát esteráza), leukocyty prítomné v infiltráte (obj. 20x)

Typizácia myelodysplastického syndrómu po opakovanej trepanobiopsii kostnej drene potvrdil refraktérnu anémiu s hojnosťou blastov so znakmi transformácie, s genetickým nálezom 46 XX, del /11/ /q21/ der /15/ t /1, 15/ /q12, p11/ 16/48, XX IPSS 2. Pacientka prekonala herpetickú infekciu *vestibuli nasi* a tiež septikémiu vyvolanú *Enterobacter cloacae*. Biochemicky mala pacientka v periférnom krvnom obraze výraznú trombocytopeniu s leukocytózou a anémiou (leukocyty 11,8, norma 3,9 – 10,0 $10^9/l$; erytrocyty 3,3, norma 3,8 – 5,2 $10^{12}/l$; hemoglobín 94,0, norma 120 – 155 g/l; hematokrit 0,3, norma 0,36 – 0,47; trombocytopeniu ťažkého stupňa (9,0, norma 140 – 400 $10^9/l$). Okrem toho mala nízke sérové hodnoty kappa ľahké reťazce (1,58, norma 1,6 – 4,5 g/l) a lambda ľahké reťazce (0,83, referenčné hodnoty 1,1 – 2,4 g/l). Mala nízke hodnoty celkových IgG (6,857, norma 7,0 – 16,0 g/l), pri referenčných hodnotách IgA, IgM aj IgE, vysokú hodnotu laktát dehydrogenázy (LDH - 9,28, norma 1,83 – 4,12 ukat/l) homocysteinémii 16,09 (norma 5,0 – 15,0 $umol/l$ a mierne elevovaných hodnotách beta-2 mikroglobulínu (2,62, norma 0,8 – 1,8 mg/l). Ostatné biochemické parametre vrátane hepatálnych enzýmov, kreatinín fosfokinázy (CK), mineralogramu, pankreatickej amylázy boli všetky v rámci referenčných hodnôt. Bence-Jonesova bielkovina vyšetrená kvalitatívne v moči nebola dokázaná. Posledné ultrasonografické vyšetrenie potvrdilo nález výraznej hepatosplenomegálie s početnými hyperechogénnymi léziami sleziny, na konvexite sleziny s klinovitým infarktom. Pacientka dostala 13 liečebných cyklov Vidázy (75 mg/m²) v kombinácii s opakovanými transfúziami krvi a trombocytárnej masy plus podpornú liečbu metylprednisolonom, omeprazolom, talmisartanom, hylakom, probiofixom, novalginom, zinnatom a pod. Pre refraktérnosť ochorenia pacientka napriek uvedenej liečbe umrela.

Diskusia

Problematika myelodysplastického syndrómu je jednoznačnou doménou hematológov a hematoológov. Tiež pomerne zriedkavé prejavy na koži ako sme pozorovali u našej pacientky je možné liečiť jedine hematológmi. Z dermatologického hľadiska akákoľvek lokálna liečba je úsmevná a systémová liečba kortikosteroidmi musí byť tiež konzultovaná s hematológom. Ako vidieť, aj na prezentovanom prípade v začiatkoch ochorenia sú kožné lézie nejednoznačne interpretované a ani opakovaná biopsia nemusí stanoviť diagnózu. V prípade potreby a podozrenia z nádorovej infiltrácie kože je potrebné však biopsiu kože aj hlbokého podkožia opakovať viac krát. Diferenciálne diagnosticky sa najčastejšie uvažuje o granuloma anulare, vaskulitíde, sarkoidóze a tuberkulóze kože alebo Sweetovom syndróme. Problematická diagnostika je predovšetkým v začiatkoch pomalého rozvoja myelodysplastického syndrómu a jeho prechodu do leukémie.

Základné biochemické vyšetrenie myelodysplastického syndrómu pozostáva z vyšetrenia krvného obrazu aj s mikroskopickým vyšetrením diferenciálneho počtu leukocytov, retikulocytov, tiež vyšetrením erytropoetinu, železa, feritínu, transferínu. Odporúča sa aj vyšetrenie prietokovou cytometriou periférnej krvi za účelom vylúčenia paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie a sérológia na HIV [4]. Vyšetreniami sa zo začiatku potvrdí anémia s normálnym počtom retikulocytov, nesúvisiaca s hyposiderémiou ani s hemolýzou. Opakovanými vyšetreniami sa potvrdí leukopénia (granulocytopénia) spočiatku náhodne zistená a trombocytopenia tiež náhodne zistená pri vyšetrení hemorágií. Za týchto okolností je potrebné vykonať trepanobiopsiu kostnej drene. Za najčastejšie klinické symptómy začínajúceho myelodysplastického syndrómu u pacientov prichádzajúcich k lekárovi sú prejavy súvisiace s cytopéniou (únava, nevykonnosť) s koncentráciou hemoglobínu pod 100 g/l a anémiou; ďalej sú prítomné časté infekty súvisiace s leukopéniou. Krvácavé prejavy a tvorbu hematómov súvisiacich s trombocytopeniou má 10 % pacientov [1]. Ochorenie často sprevádzajú prejavy autoimunity ako sú artritída, myozitída, neuropatie, pleuritída, perikarditída, febrílie a Sweetov syndróm [1, 5].

Literatúra

1. Krejčí M, Šmardová J, Adam Z, Mayer J. Myelodysplastický syndróm (MDS) s. 19-29. In Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J a spol. Hematologie. Přehled maligních hematologických nemocí. 2. Doplněné a zcela přepracované vydání. 2008; Grada; Praha; 389 s.
2. Neuwirthová R. Myelodysplastický syndrom. Diagnóza 1999; 2: 11.
3. Neuwirthová R. Myelodysplastický syndrom. Onkohematologické onemocnění vyššího věku. Čas Geriat Rev 2005; 3(2): 21-28.
4. Čermák J. Aplastická anémie, paroxyzmální noční hemoglobinurie a myelodysplastický syndrom, tři manifestace jednoho onemocnění? Transfúze Hemat dnes 2005;2 (Suppl 2): 5-8.
5. Málek F. Myelodysplastický syndrom, pohled pro internisty. Intern Med pro Praxi 2005;7(2):65-69.

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 jednotlivo ako samostatné súbory na pamäťové médium (optimálne CD) a označte obdobne ako text a tabuľky („Horakova_Crohn_obr./jpg.“). Overte si, či je každý obrázok citovaný v texte.

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

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

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

Text článku

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

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

Literatúra

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

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

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

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

Poznámky

Poznámky



Doprajte vašim
pacientom šancu

NA ÚPLNE ČISTÚ KOŽU.¹

taltz®
(ixekizumab)

Taltz je monoklonálna protilátka IgG4, ktorá sa s vysokou afinitou (< 3 pM) a špecificitou viaže na interleukín 17A (ako IL-17A aj IL-17A/F)¹

Indikácie Taltzu:¹

● Ložisková psoriáza

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

● Ložisková psoriáza u detí

Taltz je určený na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u detí vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

● Psoriatická artritída

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)

● Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída (axiálna spondyloartritída s rádiologickým dôkazom)

Taltz je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu.

● Axiálna spondyloartritída bez rádiologického dôkazu (nr-AxSpA)

Taltz je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiologického dôkazu, ale s objektívnymi prejavmi zápalu na základe zvýšenej hodnoty C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).

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 ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Liečba stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u detí vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich, 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). Liečba dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu*. Liečba dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiologického dôkazu, ale s objektívnymi prejavmi zápalu na základe zvýšenej hodnoty C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)*. **Kontraindikácie:** závažná precitlivosť na liečivo alebo na pomocné látky, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Opatrnosť u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky infekcie*. 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 precitlivosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivosti. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Boli hlásené nové prípady alebo zhoršenia zápalového črevného ochorenia pri používaní Taltzu. Používanie Taltzu sa neodporúča u pacientov so zápalovým črevným ochorením. Ak sa u pacienta vyskytnú prejavy a príznaky zápalového črevného ochorenia, alebo sa zhorší už existujúce zápalové črevné ochorenie, liečba Taltzom sa má prerušiť a je potrebné nasadiť vhodnú liečbu*. 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, zápalové črevné ochorenie*, žihľavka, vyrážka, ekzém. **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 u dospelých:** 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. **Ložisková psoriáza u detí (vo veku od 6 rokov):** u detí s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg: 160 mg (dve 80 mg injekcie) v 0. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne*. U detí s telesnou hmotnosťou 25 až 50 kg: 80 mg v 0. týždni, potom udržiavacie dávky so 40 mg každé 4 týždne*. **PsA:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. Dávkovanie pre pacientov s PsA so súčasne stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou. **Axiálna spondyloartritída (s rádiologickým dôkazom a bez rádiologického dôkazu):** 160 mg (dve 80 mg injekcie) v subkutánnej injekcii v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne*. U pacientov vo veku \geq 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Roztok sa nemá triasť. **Gravidita a laktácia:** ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Počas gravidity je vhodnejšie sa vyhnúť používaniu Taltzu. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dočinenie alebo ukončiť podávanie Taltzu. **Podmienky uchovávania:** uchovávať v chladničke (2°C–8°C). Neuchovávať v mrazničke, chráňte pred svetlom. Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/1/15/1085/002. **Dátum poslednej revízie textu:** jún 2020.

*Všimnite si, prosím, zmeny v informácii o lieku.

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

Referencia:

1. SPC Taltz

Dátum schválenia materiálu: 09/2020

Tento materiál je určený výhradne pracovníkom v zdravotníctve.

Eli Lilly Slovakia s. r. o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, tel.: +421 2 2066 3111

Lilly

**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 zvážiť 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 podať 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 štrukturálne poškodenie (PsA) a zlepšuje kvalitu života.
PsA = psoriatická artritída.