

2/2021

Ročník 9

ISSN 1339-5297

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

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ

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

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Redakčná rada

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc.

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe

MUDr. Peter Kozub, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. Soňa Málišová

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Prof. MUDr. Martin Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Pěčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

MUDr. Lenka Turoňová, PhD.

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Vydavateľ

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

Adresa pre korešpondenciu:

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

Návrh obálky, grafická úprava:

Mgr. Art. Eva Brezinová, ARTD; BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, e-mail: beriss@beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

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

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

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

Dátum vydania: 2. štvrtrok 2021

©2021, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Vážení čitatelia,

redakčná rada časopisu LDVO prijala niekoľko zásadných rozhodnutí, o ktorých by som našich čitateľov rád informoval. Viedli nás k tomu prísne opatrenia, ktoré žiadajú splniť redakčné rady renomovaných časopisov. Fotodokumentácia uverejnená v článkoch musí byť autentická z vlastného klinického materiálu autora. Každá fotodokumentácia musí byť odsúhlasená pacientom, ktorý je v článku prezentovaný, a tiež príslušnou etickou komisiou a nesmú byť zverejnené časti tela pacienta, ktoré by ho mohli identifikovať. Fotodokumentácia prebratá z iných článkov iných autorov môže byť uverejnená iba so súhlasom autora pôvodného článku, čo musí byť uvedené pod fotodokumentáciou. Uvedené požiadavky sa netýkajú fotodokumentácie zosnulých pacientov. Sprísnenie požiadaviek na fotodokumentáciu pacientov s dermatovenerologickými ochoreniami môže komplikovať prezentáciu predovšetkým kazuistik, ktoré sú v našom

medicínskom odbore veľmi potrebné z diagnostického a liečebného aspektu. Sme presvedčení, že spomenuté prísne opatrenia môžu skomplikovať uverejnenie niektorých článkov, na druhej strane však zvýšia úroveň časopisu a výrazne zvýšia kvalitu uverejnených publikácií.

Veríme, že aj toto číslo nášho časopisu obohatí vedomosti našich čitateľov, predovšetkým obsahom článku pojednávajúceho o správnom bioptickom odbere klinického materiálu za účelom histologického vyšetrenia. Kawasakiho syndróm sa ukazuje ako možná neskorá komplikácia prekonanej infekcie SARS-Cov-2 s postihnutím kardiovaskulárneho systému s prejavmi vaskulitídy, náhle vzniknutou trombózou, vznikom aneurýziem koronárnych artérií, infarktu myokardu, s ktorými sa v klinickej praxi pravdepodobne v budúcnosti budeme stretávať, a preto bude potrebné myslieť aj na Kawasakiho syndróm.

*za redakčnú radu
Juraj Pěč, šéfredaktor*

OBSAH

3	<p>Prínos včasného použitia apremilastu v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy Benefits of the Early Use of Apremilast in the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis Breznická, M.</p>
8	<p>Výrazné zlepšení stavu psoriatického pacienta bez nutnosti předchozí keratolytické léčby Significant Condition Improvement of Psoriatic Patient without the Need for Prior Keratolytic Treatment Fialová, A.</p>
12	<p>Mastocytózy – komplexný pohľad na problematiku Mastocytosis – a Complex View of the Problem Pěč, J., Vorčáková, K., Pěč, M., Adamicová, K., Martinásková, K.</p>
22	<p>Brodalumab - nová příležitost pre pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou Brodalumab - a New Chance for the Patients with Chronic Plaque Psoriasis Pěčová, T.</p>

26	Ochorenie COVID-19 a kardiovaskulárny systém The COVID-19 -Disease and the Cardiovascular System Péč, MJ., Kučeríková, M., Sokol, J., Galajda, P., Mokáň, M.
32	Úspech pri určení správnej biopptickej diagnózy sa začína na klinickom pracovisku Success in Determining the Correct Biopptic Diagnosis Begins in the Clinical Workplace Adamicová, K., Fetisovová, Ž., Péč, J.
39	Liečba pacientov so psoriatickou chorobou s periférnou alebo axiálnou formou artritídy The Treatment of Patients with Psoriatic Disease with Peripheral or Axial Form of Arthritis Semančík, J.

Prínos včasného použitia apremilastu v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy

Benefits of the Early Use of Apremilast in the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis

Breznická, M.

Dermatovenerologická klinika, Slovenská zdravotnícka univerzita, Banská Bystrica
a Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

korešpondencia: breznicka.maria1@mail.com

Súhrn

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie, ktoré postihuje 2–3 % populácie. Býva sprevádzaná metabolickými, artritickými, psychickými a kardiovaskulárnymi komorbiditami. Psoriáza významne znižuje kvalitu života pacienta a môže podstatne skrátiť priemernú dĺžku života. Psoriáza si vyžaduje dlhodobú, účinnú a hlavne bezpečnú liečbu. Apremilast je perorálne podávaný inhibítor fosfodiesterázy 4, schválený na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy a aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov. Výhodou lieku je optimálna účinnosť, jednoduchosť užívania bez potreby laboratórneho monitoringu, imunomodulačný účinok, tolerabilita a priaznivý bezpečnostný profil.

Kľúčové slová: psoriáza, hodnotenie závažnosti psoriázy, liečba psoriázy, apremilast

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory disease that affects 2-3 % of the population. It is associated with psychological, metabolic, arthritic, and cardiovascular comorbidities. Psoriasis significantly decreases the patient's quality of life and can significantly shorten the average life expectancy. Psoriasis requires a long-term, effective and, above all, safe treatment. Apremilast is orally administered inhibitor of phosphodiesterase 4 has been licensed for the management moderate to severe plaque psoriasis and of active psoriatic arthritis in adult patients. The advantages of the drug are optimal efficacy, ease of use without the need for laboratory monitoring, immunomodulatory effect, tolerability and a favorable safety profile.

Key words: psoriasis, assessment of psoriasis severity, treatment of psoriasis, apremilast

Úvod

Psoriáza je chronické, systémové, imunitne sprostredkované ochorenie, spôsobené neprimeranou aktiváciou T-lymfocytov a dendritických buniek, s následným uvoľňovaním zápalových cytokínov vrátane interleukínu (IL)17, IL-23 a tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (TNF-alfa). Tieto cytokíny sú zodpovedné za hyperproliferáciu keratinocytov, zvýšenú vaskularitu a zápalový infiltrát prítomný v psoriatických ložiskách. Uvedené cytokíny sa podieľajú aj na množstve komorbidít psoriázy, vrátane metabolického syndrómu a psoriatickej artritídy. Vzhľadom na zápalový charakter a chronicitu ochorenia si psoriáza vyžaduje dlhodobú a bezpečnú protizápalovú liečbu [1].

Hodnotenie závažnosti psoriázy

Na posúdenie závažnosti ochorenia a sledovanie terapeutickú odpoveď sa v praxi najčastejšie používa index rozsahu a závažnosti psoriázy (PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*), ktorého hodnota sa pohybuje v rozmedzí 0 - 72. Menej často sa používa percentuálne postihnutie

plochy povrchu tela (BSA - *Body Surface Area*), ktorého hodnota je od 0 do 100 %, pričom BSA 1 % predstavuje postihnutie psoriázou v rozsahu odtlačku jednej pacientovej dlane. Kvalita života súvisiaca so zdravím je dôležitým aspektom psoriázy, nielen pri definovaní závažnosti ochorenia, ale aj ako meradlo výsledkov v klinických skúšaníach. Na posúdenie dopadu dermatologického ochorenia na kvalitu života pacienta sa používa dermatologický index kvality života (DLQI - *Dermatology Life Quality Index*). Skladá sa z dotazníka s desiatimi otázkami súvisiacimi s príznakmi, duševným zdravím, dopadom na každodenný život, voľný čas, prácu či školu, osobné vzťahy a záťaž pri liečbe psoriázy. Hodnota DLQI sa pohybuje v rozmedzí od 0 do 30 [2].

Existuje viacero hodnotení závažnosti psoriázy. Najčastejšie sa psoriáza rozdeľuje na miernu (PASI ≤ 10, BSA ≤ 10 a DLQI ≤ 10) a stredne ťažkú až ťažkú (PASI > 10, BSA > 10, DLQI > 10).

Medzinárodná rada pre psoriázu (*The International Psoriasis Council*) najnovšie upravuje delenie na základe dichotomickej definície: pacienti so psoriázou by mali byť klasifikovaní buď ako kandidáti na topickú liečbu, alebo ako kandidáti na systémovú terapiu.

Kandidáti na systémovú terapiu sú tí, ktorí spĺňajú aspoň jedno z nasledujúcich kritérií:

1. BSA > 10 %;
2. ochorenie postihujúce špeciálne oblasti;
3. zlyhanie lokálnej liečby [3].

Liečba psoriázy

Liečba psoriázy závisí predovšetkým od závažnosti ochorenia, ale aj od komorbidít, súbežne užívaných liekov, predchádzajúcich terapií, nežiaducich účinkov, rizika infekcií (tuberkulóza a oportúnne infekcie), súbežných chronických infekcií (vírus hepatitídy C, vírus hepatitídy B, vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti), možnosti tehotenstva u žien vo fertilnom veku, preferencií pacienta, ako aj od dopadu psoriázy na kvalitu jeho života.

Liečebné možnosti psoriázy možno sumarizovať nasledovne:

1. Lokálna liečba
2. Fototerapia (niektorí autori ju radia ku systémovej liečbe)
3. Systémová liečba
 - konvenčná (cyklosporín A, metotrexát, acitretín)
 - non-biologická liečba (apremilast)
 - biologická liečba (vrátane biologicky podobných liekov).

Množstvo pacientov so psoriázou na všetkých úrovniach závažnosti ochorenia nie je liečených alebo je nedostatočne liečených lokálnou monoterapiou. Predovšetkým však pacienti so stredne závažnou psoriázou môžu mať benefit zo včasnejšieho zahájenia systémovej liečby, ktorá zastaví progresiu kožných symptómov a prípadne zníži aj systémové prejavy psoriatického ochorenia [4]. Konvenčná systémová liečba predstavuje dôležitú súčasť liečebného režimu psoriázy, najmä u pacientov so stredne závažným až závažným ochorením a u pacientov s miernym ochorením, ktorí nedostatočne reagujú na lokálnu liečbu. Kvôli chronickej povahe psoriázy je často potrebná dlhodobá systémová liečba na udržanie dostatočnej kontroly ochorenia. Vzhľadom na prípadné riziká nežiaducich účinkov a kumulatívnu toxicitu spojenú s dlhodobou konvenčnou systémovou liečbou je pred začatím liečby potrebné individuálne zhodnotiť riziko a prínos pre každého pacienta. Pomer rizika a prínosu závisí od niekoľkých faktorov, vrátane účinnosti lieku, profilov toxicity a charakteristík jednotlivých pacientov [5]. Dĺžka užívania konvenčnej systémovej liečby (acitretín, metotrexát, cyklosporín A) je limitovaná toxickým pôsobením. Pred jej zahájením je nevyhnutný laboratórny skrining s dôrazom na dôslednú anamnézu pacienta. Počas liečby sú potrebné pravidelné laboratórne aj klinické kontroly, a vzhľadom na onkogénny potenciál cyklosporínu A a metotrexátu sú vhodné pravidelné dermatoskopické vyšetrenia névov, RTG pľúc a USG vyšetrenie brucha [6, 7, 8].

Acitretín môže pôsobiť hepatotoxicky, navodiť hyperlipidémiu, avšak nevykazuje imunosupresívny ani karcinogénny účinok. Ženy vo fertilnom veku musia užívať účinnú antikoncepciu počas liečby a po jej ukončení ešte minimálne 3 roky [6].

Metotrexát je známy svojou hepatotoxicitou, hematotoxicitou a gastrointestinálnou toxicitou, množstvom liekových interakcií a zvýšeným rizikom vzniku lymfómov a infekcií. Neodporúča sa podávať mužom vo fertilnom veku vzhľadom na možnosť poškodenia spermatogenézy. Ženy vo fertilnom veku musia užívať účinnú antikoncepciu počas liečby a po jej ukončení ešte minimálne 6 mesiacov [7].

Cyklosporín A je imunosupresívum, ktoré môže pôsobiť nefrotoxicky, elevovať krvný tlak a lipidémiu, zvyšovať riziko vzniku malignít a infekcií, a má množstvo liekových interakcií [8]. Podľa európskych odporúčaní sa má užívať len krátkodobo, nie viac ako 2 roky [2]. Všetky tri konvenčné lieky sú známe svojou nižšou či vyššou fotosenzitivitou, preto sa neodporúča súbežná fototerapia, nadmerná expozícia slnečnému žiareniu, a vhodná je fotoprotekcia [6 - 8]. Cyklosporín A môže zvyšovať riziko vzniku kožných nádorov [8].

Biologická liečba je finančne nákladná, a hoci sa vyznačuje cieľným pôsobením, vysokou účinnosťou a injekčným podávaním, vyžaduje si množstvo skriningových vyšetrení, a v porovnaní s konvenčnou systémovou liečbou menej časté laboratórne kontroly. Medzistupňom medzi systémovou konvenčnou a biologickou liečbou psoriázy je apremilast.

Apremilast

Apremilast je perorálna malá molekula selektívneho inhibítora fosfodiesterázy 4 (PDE4), ktorá účinkuje intracelulárne. PDE4 je exprimovaná nielen v bunkách imunitného systému, ale aj v štruktúrnych bunkách, ako sú keratinocyty, cievnny endotel a bunky synovie [9]. Selektívna expresia PDE4 v bunkách imunitného systému vedie k ich aktivácii pri psoriáze a iných zápalových stavoch. PDE4 sa podieľa na regulácii zápalovej reakcie odbúraním cyklického adenosín-3, 5-monofosfátu (cAMP), kľúčového druhého posla a modulátora imunitnej odpovede. Inhibícia PDE4 má za následok blokovanie degradácie cAMP, čím dochádza ku zvýšeniu intracelulárnych koncentrácií cAMP v bunkách exprimujúcich PDE4. Následkom je zníženie expresie prozápalových mediátorov, ako sú TNF-alfa, IL-12, IL-17A, IL-22, IL-23 a zvýšenie expresie protizápalových mediátorov, ako je IL-10 [9]. Vychádzajúc z uvedeného mechanizmu účinku pôsobí apremilast imunomodulačne. Aj keď apremilast moduluje zápalové a imunologické kaskády prostredníctvom inhibície PDE4, nezdá sa, že by tento typ účinku spôsoboval imunosupresiu spojenú so zvýšeným potenciálom oportúnnych infekcií alebo malignít [10]. Liek sa podáva perorálne, dávka je postupne titrovaná až na 30 mg 2-krát denne a v tejto dávke liečba pokračuje kontinuálne. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami vo fáze III klinických štúdií boli gastrointestinálne poruchy vrátane hnačky (15,7 %) a nauzey (13,9 %). Tieto nežiaduce účinky boli väčšinou mierne až stredne závažné. Uvádzané nežiaduce reakcie sa väčšinou objavili počas prvých 2 týždňov liečby a zvyčajne ustúpili počas 4 týždňov [11]. Xantíny (napr. kofeín) sú neselektívne inhibítory PDE. Nachádzajú sa

v káve, čaji a niektorých nealkoholických nápojoch a môžu prostredníctvom inhibície PDE zvyšovať koncentráciu cAMP. Obmedzenie konzumácie týchto nápojov môže znížiť výskyt hnačiek počas liečby apremilastom. Na zmiernenie príznakov nauzey sa odporúča užívať apremilast s jedlom [12]. Ďalšie najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali infekcie horných dýchacích ciest (8,4 %), bolesť hlavy (7,9 %) a tenznú bolesť hlavy (7,2 %). Apremilast môže byť asociovaný so zvýšeným rizikom depresie, samovražedných myšlienok či správania, a aj úbytkom hmotnosti, preto je vhodné tieto symptómy sledovať. Kontraindikáciou liečby je precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok a gravidita. Apremilast môže byť súbežne podávaný s metotrexátom ako aj s fototerapiou [11].

Od 1.10.2019 môže hradenú liečbu indikovať každý dermatológ (aj mimo centier biologickej liečby) u dospelých pacientov:

- s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou s PASI nad 12 alebo DLQI nad 12;
- u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, u ktorých je zahrnuté postihnutie nechtov aj kapilícia alebo palmoplantárnej oblasti s DLQI nad 12, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, má kontraindikácie, intoleranciu alebo nemožno aplikovať inú systémovú liečbu účinnými látkami skupín anti-TNF-alfa, anti IL-12/23 alebo inhibítory receptoru interleukínu [13].

Liek preukázal dobrú efektivitu na psoriázu aj u ťažko liečiteľných foriem psoriázy ako je palmoplantárna psoriáza, psoriáza kapilícia, nechtov a genitálu, rovnako aj dobrú účinnosť na psoriatickú artritídu [11, 14, 15]. Nástup účinku apremilastu je pozvoľnejší, jeho účinnosť s postupom času rastie. Jeho nevýhodou môže byť pomalší nástup účinku a v porovnaní s biologickou liečbou môže vykazovať nižšiu účinnosť. Pri pokračujúcej dlhodobej expozícii lieku nedochádza ku nárastu bežných nežiaducich udalostí, čo poukazuje na priaznivý pomer riziko vs. benefit v prospech apremilastu [16, 17]. Výhodou lieku je, že nemá žiadne zásadné kontraindikácie, v nežiaducich účinkoch nenachádzame orgánovú toxicitu, nezvyšuje výskyt onkologických ochorení a nie je genotoxický [11]. Vyznačuje sa imunomodulačným efektom, nemá vplyv na zvyšovanie rizika oportúnnych infekcií a závažných kardiovaskulárnych príhod [14]. Pred a počas liečby sa striktné nevyžadujú kontrolné laboratorné vyšetrenia krvi. Podľa európskych odporúčaní pre systémovú liečbu psoriázy z roku 2020 sa odporúča pred zahájením liečby apremilastom vyšetriť laboratorné parametre, ako krvný obraz, AST, ALT, kreatinín/eGFR a vylúčiť tehotenstvo tehotenským testom. Ďalšie laboratorné kontroly počas liečby nie sú potrebné, odporúčajú sa len v individuálnych prípadoch, keď sú indikované na základe osobnej anamnézy, komorbidity či vyšetrenia [2].

Apremilast preukázal dobrý metabolický profil v klinických štúdiách bez významných zmien v laboratorných parametroch. Na rozdiel od cyklosporínu alebo acitretínu má neutrálny vplyv na aterogénnu dyslipidémiu, arteriálnu

hypertenziu, obezitu a intoleranciu glukózy, čo môže zhoršiť ktorúkoľvek z týchto zložiek metabolického syndrómu [18]. Apremilast môže byť lepšou voľbou ako acitretín na použitie u žien vo fertílom veku, pretože dlhodobá antikoncepcia nie je nutná.

Štúdia APPRECIATE

Štúdia APPRECIATE sledovala skúsenosti s liečbou psoriázy apremilastom v bežnej klinickej praxi v šiestich európskych krajinách. Ide o medzinárodnú, observačnú, retrospektívnu, prierezovú štúdiu zameranú na opísanie charakteristík pacienta so psoriázou, liečeného apremilastom v bežnej klinickej praxi. Štúdia sledovala aj pochopenie očakávaní výsledkov liečby z pohľadu lekára a aj pacienta. Do štúdie bolo zaradených 480 pacientov s diagnózou chronickej ložiskovej psoriázy 6 (\pm 1) mesiacov po zahájení liečby apremilastom. Pacienti boli zaradení do štúdie bez ohľadu na to, či pokračovali v liečbe apremilastom alebo nie. Prostredníctvom patientskych aj lekárskech dotazníkov sa získali údaje o pacientoch (demografické parametre, anamnéza, komorbidity, charakteristika psoriázy a nežiaduce účinky, vplyv psoriázy na kvalitu života), ktoré sa následne posudzovali. Väčšina pacientov (430 pacientov; 89,6 %) bola v minulosti liečená najmenej jednou systémovou liečbou (vrátane konvenčnej, biologickej liečby a fototerapie). 72 pacientov (15 %) bolo predliečených biologickou liečbou: adalimumab (42; 8,8 %), etanercept (27; 5,6 %), ustekinumab (20; 4,2 %), secukinumab (15; 3,1 %), infliximab (9; 1,9 %), efalizumab (3; 0,6 %) a ixekizumab (2; 0,4 %). Najčastejšími dôvodmi prerušenia predchádzajúcich terapií boli nedostatočná účinnosť (347; 72,3 %), nežiaduce účinky (198; 41,3 %), príliš veľká záťaž (42; 8,8 %) a cena (4; 0,8 %).

Najobvyklejšie dôvody pre zväzovanie apremilastu zahŕňali jednoduchosť užívania (272; 5,7 %), neefektívne predchádzajúce liečby (263; 54,8 %), menej vedľajších účinkov v porovnaní s inými terapiami (254; 52,9 %) a predpokladanú účinnosť (241; 50,2 %). Na začiatku liečby apremilastom bolo priemerné PASI 12,5, BSA 25,4 % a DLQI 13,4, čo naznačuje veľmi veľký dopad psoriázy na kvalitu života pacientov. Väčšina pacientov mala viac ako jednu komorbiditu. Najčastejšie sa jednalo o psoriatickú artritídu (124; 25,8 %), metabolický syndróm (70; 14,6 %), hypertenziu (57; 11,9 %) a obezitu (37; 7,7 %). Po 6 (\pm 1) mesiacoch pokračovalo v liečbe apremilastom 72,3 % (347) pacientov, pričom priemerná hodnota PASI poklesla na 4,6 a DLQI na 5,7. PASI 50 (\geq 50 % zníženie PASI) dosiahlo 68,9 % pacientov a PASI 75 (\geq 75 % zníženie PASI) dosiahlo 48,6 % pacientov. Štúdia potvrdila aj dobrú účinnosť apremilastu z randomizovaných štúdií v ťažko liečiteľných lokalitách psoriázy ako je palmoplantárna psoriáza, psoriáza kapilícia a nechtov, rovnako potvrdila aj výrazné zníženie častého symptómu psoriázy - pruritu. U 216 pacientov bol hlásený najmenej jeden nežiaduci účinok, najčastejšie to boli hnačka (18,8 %), nauzea (14,4 %) a bolesti hlavy (8,8 %). U troch pacientov sa vyskytli závažné nežiaduce udalosti, ktoré nesúviseli s liečbou apremilastom [15].

Štúdia preukázala, že hodnota PASI nie vždy koreluje s DLQI, z čoho vyplýva, že aj psoriáza malého rozsahu, ktorá sa napríklad nachádza na viditeľných miestach (dlane, kapilícium, nechty a pod.), môže mať výrazný negatívny dopad na kvalitu života pacienta. Celkovo lekári aj pacienti hlásili spokojnosť s liečbou apremilastom, vrátane rýchleho nástupu účinku, trvania odpovede na liečbu, dobrého vplyvu liečby na špecifické lokality psoriázy, redukciu svrbenia a zlepšenie nálady.

Záver

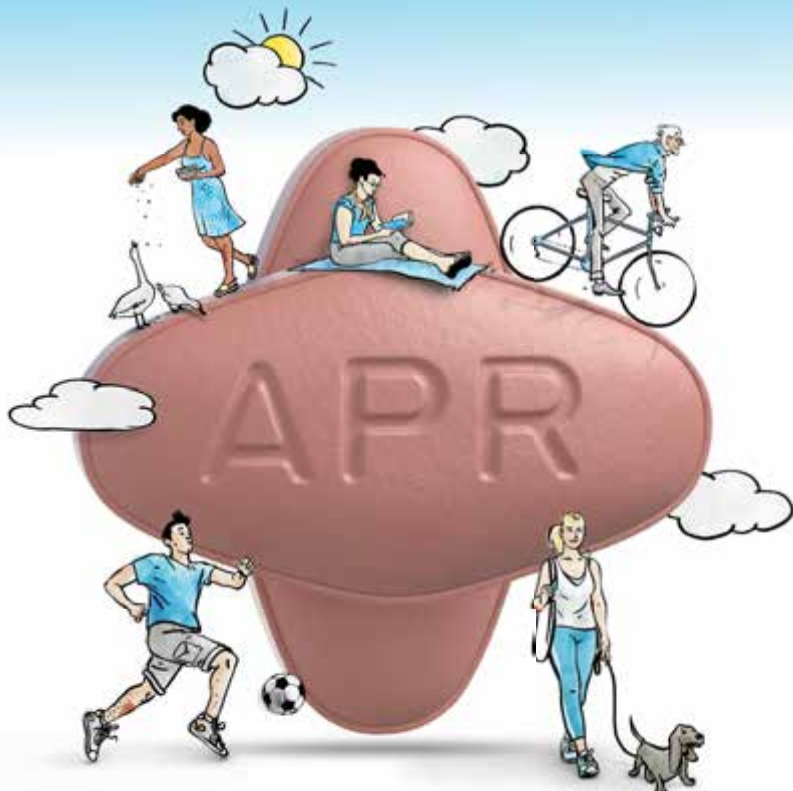
Vzhľadom na priaznivý bezpečnostný profil apremilastu, vychádzajúci z modulácie imunitnej odpovede zápalových buniek, je vhodný ako terapia pre pacientov s latentným infekčným ochorením, so zvýšeným rizikom infekcií




(diabetes, cirhóza pečene, chronická obštrukčná choroba pľúc), s imunosupresívnym ochorením alebo liečbou podmienenou imunosupresiou, ale aj u pacientov, ktorí majú v anamnéze nádorové ochorenie, komorbidity alebo ďalšiu konkomitantnú liečbu [14]. Apremilast je vhodný pre pacientov, ktorí netolerujú a/alebo nereagujú na konvenčné systémové lieky aj pre tých, ktorí ešte nemusia byť kandidátmi na biologickú liečbu. Výhodná je možnosť indikácie u pacientov s nízkym PASI (pod 12) - napríklad pri palmoplantárnej psoriáze, psoriáze kapilícia a nechto, pri zohľadnení nízkej kvality života pacienta (hodnotenej dotazníkom DLQI). Včasným použitím apremilastu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nielenže zabránime progresii psoriázy do závažnejšieho štádia, ale zároveň včasne zabránime rozvoju množstva komorbidity.

Literatúra

1. Menter A. et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jun;82(6):1445-1486.
2. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris [online]. *European Dermatology Forum.* Júl 2020. 201 s.
3. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:117-122.
4. Martin G, Young M, Aldredge L. Recommendations for Initiating Systemic Therapy in Patients with Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(4):13-26.
5. Balak DMW, Gerdes S, Parodi A, et al. Long-term Safety of Oral Systemic Therapies for Psoriasis: A Comprehensive Review of the Literature. *Dermatol Ther (Heidelb)* 10, 589–613 (2020).
6. Súhrn charakteristických vlastností lieku Neotigason, 02/2021.
7. Súhrn charakteristických vlastností lieku Methotrexat Sandoz, 03/2021.
8. Súhrn charakteristických vlastností lieku Sandimmun Neoral, 09/2020.
9. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal.* 2014; 26: 2016-2029.
10. Del Rosso JQ, Kircik L. Oral Apremilast for the Treatment of Plaque Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(9):43-48.
11. Otezla. Súhrn charakteristických vlastností lieku, apríl 2021.
12. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Feb;19(1):23-32.
13. Rozhodnutie Ministra zdravotníctva Slovenskej republiky 10.06.2016 číslo: Z23714–2016 OF/K305_N460, dostupné na <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202107>, v Zozname kategorizovaných liekov 1.7.2021 – 31.7.2021 – INFORMATÍVNY MATERIÁL, Časť B: Indikačné obmedzenia.
14. Callis-Duffin K, et al. Long-term safety of apremilast treatment in patients with psoriasis or psoriatic arthritis: Pooled analysis for 260 weeks and beyond in the ESTEEM 1 and 2 and PALACE 1-4 phase 3 trials. *JAAD* 2020 Dec;83:6 (Suppl.).
15. Augustin M, et al. Characteristics and outcomes of patients treated with apremilast in the real world: results from the APPRECIATE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Jan; 35(1):123-134. doi: 10.1111/jdv.16431. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32279378.
16. Reich K, Gooderham M, Green L, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(3):507-517.
17. Crowley J, Thaçi D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):310–317.e1.
18. Gisondi P, Fostini AC, Fossa I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36:21–8, dostupné na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241748/>.

Zvážte OTEZLU pre pacientov so stredne ťažkou ložiskovou psoriázou



-  Preukázaný účinok na viaceré prejavy psoriázy¹
-  Pohodlné perorálne dávkovanie²
-  Bez potreby skríningu a laboratórneho monitoringu sledovania²

 **Otezla**[®]
(apremilast) 30mg tablety

Literatúra: 1. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Effi cacy and Safety Trial Evaluating the Eff ects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(1):37-49. 2. Otezla Súhrn charakteristických vlastností lieku, apríl 2020.

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Otezla 10 mg filmom obalené tablety
Otezla 20 mg filmom obalené tablety
Otezla 30 mg filmom obalené tablety

Zloženie: Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg, 20 mg alebo 30 mg apremilastu. Pomocná látka so známym účinkom: laktóza (vo forme monohydrátu laktózy). **Terapeutické indikácie*:** Psoriatická artritída - Otezla, samostatne alebo v kombinácii s antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) u dospelých pacientov, ktorí mali neadekvátnu odpoveď alebo boli intolerantní na inú systémovú terapiu vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralenu a ultrafialového-A žiarenia (PUVA). **Behčetova choroba** - Otezla je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s orálnymi vredmi súvisiacimi s Behčetovou chorobou (Behçet's disease, BD), ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka apremilastu je 30 mg dvakrát denne podaná perorálne približne v 12-hodinovom odstupe (ráno a večer), nezávisle od príjmu potravy. Vyžaduje sa začiatková titrácia ako je uvedené nižšie v tabuľke 1. Po začiatkovej titrácii sa nevyžaduje retitraciia.

Tabuľka 1. Plán titrácie dávky

1. deň		2. deň		3. deň		4. deň		5. deň		6. deň & ďalšie dni	
DOP*	POP*	DOP	POP	DOP	POP	DOP	POP	DOP	POP	DOP	POP
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

*DOP – ráno; *POP – večer

Počas pivočných štúdií bolo pozorované najväčšie zlepšenie v priebehu prvých 24 týždňov liečby PsA a PSOR a v priebehu prvých 12 týždňov liečby BD. Ak pacient nevykazuje žiadne známky liečebného prínosu po tomto časovom období, liečba sa má prehodnotiť. Reakcia pacienta na liečbu sa má hodnotiť v pravidelných intervaloch. **Pediatrická populácia** - Bezpečnosť a účinnosť apremilastu u detí vo veku 0 až 17 rokov neboli stanovené. **Pacienti s poruchou funkcie obličiek** - Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml za minútu odhadovaný pomocou vzorca podľa Cockcrofta a Gaulta). Pre počiatočnú titráciu dávky v tejto skupine sa odporúča, aby bol apremilast titrovaný iba podľa dopoludňajšieho plánu uvedeného v tabuľke 1 a aby boli popoludňajšie dávky vynechané. **Spôsob podávania:** Otezla je určená na

perorálne použitie. Filmom obalené tablety sa majú prehĺtať celé a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** V súvislosti s užívaním apremilastu boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady silnej hnačky, nevoľnosti a vracania. Väčšina sa vyskytla počas prvých týždňov liečby. Počas užívania apremilastu bolo pozorované zvýšené riziko výskytu psychických porúch, ako je nespavosť a depresia. Výskyt samovražedných myšlienok a správania, vrátane samovraždy, bol pozorovaný u pacientov s predchádzajúcim výskytom depresie aj bez neho. U pacientov, ktorí majú na začiatku liečby podváhu, sa má pravidelne monitorovať ich telesná hmotnosť. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. **Liekové a iné interakcie:** Súbežné podávanie silného enzýmového induktoru cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), rifampicínu, viedlo k zníženiu systémovej expozície apremilastu, čo môže mať za následok stratu účinnosti apremilastu. Preto sa používanie silných enzýmových induktorov CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný) s apremilastom neodporúča. Apremilast môže byť súbežne podávaný so silným CYP3A4 inhibítorom ako je ketokonazol, s metotrexátom a perorálnou antikoncepciou. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Gravidita má byť vylúčená pred začatím liečby. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú metódu antikoncepcie, aby zabránili otehotneniu počas liečby. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Apremilast nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky*:** **Veľmi časté** ($\geq 1/10$): infekcie horných dýchacích ciest^a, bolesť hlavy^a, hnačka, nauzea (^afrekvencia hlásená ako častá pri PsA a PSOR). **Časté** ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): bronchitída, nazofaryngitída, znížená chuť do jedla, insomniia, depresia, migréna, tenzná bolesť hlavy, kašeľ, vracanie, dyspepsia, časté pohyby čriev, bolesť v hornej časti brucha, gastroezofageálna refluxná choroba, bolesť chrbta, únava. **Menej časté** ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$): precitlivenosť, samovražedné myšlienky a správanie, gastrointestinálne krvácanie, vyrážka, urtikária, úbytok hmotnosti. **Neznáme (z dostupných údajov):** angioedém. **Farmakoterapeutická skupina:** imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA32. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii*:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/1/14/981/001, EU/1/14/981/002. **Dátum revízie textu:** apríl 2020. **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. Pred predpísaním lieku si, prosím, prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Amgen Slovakia s.r.o., Sky Park Offices, Bottova 2A, 811 09 Bratislava, www.amgen.sk; tel.: +421 2 321 114 49. * Všímajte si, prosím, zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku. SC-SVK-Otezla-00002-0121

Výrazné zlepšení stavu psoriatického pacienta bez nutnosti předchozí keratolytické léčby

Significant Condition Improvement of Psoriatic Patient without the Need for Prior Keratolytic Treatment

Fialová, A.

Kožní ambulance Fialová s.r.o., Praha

korešpondencia: alenka.fialova@seznam.cz

Souhrn

Autorka referuje případ 53-leté pacientky trpící od dětství ložiskovou psoriázou, která byla léčena fixní kombinací kalcipotriolu a betamethason dipropionátu ve formě pěny. Navzdory výraznějšímu zašupení zvolená terapie fungovala i bez nutnosti předchozí keratolytické léčby. V souladu s aktuálními doporučeními o vhodnosti vybraných lokálních přípravků pro dlouhodobou udržovací léčbu zvolila po úvodní 4týdenní terapii (1krát denně) přechod na proaktivní terapii (2krát týdně).

Abstract

The author refers the case of a 53-year-old patient suffering from psoriasis since she was a child, treated with fixed drug combination of calcipotriol/betamethason dipropionate in form of foam. The chosen therapy worked even without of prior keratolytic treatment. Expert consensus and guidelines increasingly support topicals as a suitable for long-term treatment of psoriasis. The author started with once daily treatment for initial 4 weeks, then continue with proactive approach (2x weekly).

Anamnéza

53-letá pacientka trpí ložiskovou psoriázou od svých 5 let. V rodině s psoriázou onemocněla již její matka a oba rodiče byli hypertonici. Sama trpěla na arteriální hypertenzi od roku 2009. Užívala chronicky Telmisartan Sandoz® 40 mg 1-krát denně a Lokren® 20 mg 1-krát denně. V anamnéze měla dále vertebrogenní algický syndrom, ale na revmatologii, kde je pravidelně sledována, nebyla zatím potvrzena spojitost s psoriatickou artropatií. V průběhu života měla období, kdy neměla lupénku téměř vyjádřenou. Trpí na intermitentní exacerbace i s letitými obdobími klidu.

Předchozí terapie

V naší ambulanci byla poprvé vyšetřena v roce 2008 pro psoriasis vulgaris. Od tohoto roku podstoupila tři kúry balneofototerapie (2008, 2009, 2016), které jí vždy přinesly zlepšení alespoň na 3 - 6 měsíců. Zároveň vyhledávala pravidelné pobyty u moře. Nehty psoriázou neměla doposud zasažené a výsevy lupénky měla vždy i ve kštici. V lokální terapii převládaly kortikoidy, respektive kombinované preparáty kortikoidu s kalcipotriolem, externa s dehtem nebo keratolytika.

Nynější onemocnění

V listopadu 2020 se dostavila s progresivním zhoršením psoriázy, dávala to i do souvislosti s prodělaným infekčním onemocněním COVID-19 v říjnu 2020. Vzhledem k nastaveným protiepidemiologickým opatřením necestovala tento rok k moři jako obvykle. Při vyšetření jí byl zjištěn diseminovaný výsev charakteru drobných jednotlivých

erytématózních papul a numulárních ložisek. Pod prsy měla spíše erytématózní lesklá rozsáhlejší ložiska, na loktech a dolních končetinách převládala erytematoskvamózní ložiska (Obr. 1).



Obr. 1 • První návštěva



Tíže postižení PASI bylo 21,8. Měla i postižení kštic a nově postižení nehtů. Od listopadu 2020 aplikovala Enstilar® pěnu 1-krát denně na ložiska. Při návštěvě za 4 týdny bylo patrné výrazné zlepšení (Obr. 2). Došlo k úbytku zánětlivých ložisek. Došlo k vylepšení PASI skóre na 4,5. Po aplikaci na erytematoskvamózní ložiska došlo ke zmenšení zarudnutí i indurace a zmenšilo se zašupení.

Udržovací terapie

Po 4. týdnech od začátku léčby aplikovala Enstilar® 2-krát týdně, ve dvou po sobě nenásledujících dnech. Při dalším vyšetření po 10. týdnech se snížila indurace a zašupení

v místě chronických ložisek (Obr. 3). Vzhledem k velmi dobrému efektu léčby pěnou Enstilar® jsme pokračovaly v udržovacím režimu s aplikací 2-krát týdně s plánem pokračovat tři měsíce.

Závěr

Po 4. týdnech léčby Enstilar® pěnou došlo k výraznému zlepšení bez nutnosti použití doplňující terapie charakteru keratolytik nebo dehtových preparátů [1, 2, 3]. Vzhledem k udržovací léčbě nedošlo k novému vzplanutí akutního zánětu v místě chronických ložisek.



Obr. 2 • Druhá návštěva po 4. týdnech



Obr. 3 • Třetí návštěva po 10. týdnech

Literatura

1. Segaert S, et al. J Dermatol Treat. 2020;1-10.
2. Lebwohl M, et al. Long-term proactive management with Cal/BD foam is beneficial for all patients with psoriasis irrespective of baseline characteristics. Poster presented at the American Academy of Dermatology Virtual Meeting Experience (AAD VMX); April 23-25, 2021.
3. Lebwohl M, et al. J Am Acad Dermatol. 2021;84:1269-1277.



Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: Enstilar 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g kožní pěna. Složení: Jeden gram kožní pěny obsahuje calcipotriolum 50 mikrogramů (jako calcipotriolum monohydricum) a betamethasonum 0,5 mg (jako betamethasoni dipropionas). **Indikace:** Topická léčba psoriasis vulgaris u dospělých. **Dávkování:** *Léčba vzplanutí:* Jednou denně na postižená místa. Doporučená délka léčby jsou 4 týdny. *Dlouhodobá udržovací léčba:* Pacienti, kteří reagovali ve 4 týdnech na léčbu přípravkem Enstilar jednou denně, jsou vhodní pro dlouhodobou udržovací léčbu. Přípravek má být aplikován dvakrát týdně ve dvou po sobě nenásledujících dnech na oblasti dříve postižené psoriasis vulgaris. Mezi aplikacemi mají být 2-3 dny bez léčby přípravkem. Maximální denní dávka nemá překročit 15 g, tj. jedna 60g nádobka má vystačit na nejméně 4 dny léčby. Pokud jsou používány další topické přípravky s obsahem calcipotriolu, celková denní dávka calcipotriolu nemá překročit 15 g. Celková ošetřená plocha těla nemá překročit 30 %. *Porucha funkce ledvin a jater:* Bezpečnost a účinnost u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo těžkými poruchami funkce jater nebyla hodnocena. *Pediatrická populace:* Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje u dětí od 12 do 17 let věku jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1 plné verze souhrnu údajů o přípravku, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. **Způsob podání:** Kožní. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Erythrodermická a pustulózní psoriáza. Vzhledem k obsahu calcipotriolu je Enstilar kontraindikován u pacientů se zjištěnými poruchami metabolismu vápníku. Vzhledem k obsahu kortikosteroidu je Enstilar kontraindikován při následujících stavech: virové (např. herpetické infekce nebo varicella) kožní léze, mykotické nebo bakteriální kožní infekce, parazitární infekce, kožní projevy tuberkulózy, periorální dermatitida, atrofická kůže, atrofické strie, fragilita kožních žil, ichthyóza, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, vředy a rány. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Kvůli systémové absorpci se mohou objevit i během topické léčby kortikosteroidy nežádoucí účinky, které byly pozorovány u systémové léčby kortikosteroidy, jako je suprese kůry nadledvin nebo porucha kompenzace diabetu mellitu. Je nutné se vyhnout aplikaci pod okluzivní obvaz, na velké plochy poškozené kůže, na sliznice nebo do kožních záhybů. Nepoužívat na obličej a genitálie. Po každé aplikaci umýt ruce. Může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, zvážit odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin (katarakta, glaukom nebo centrální serózní chorioretinopatie). Při léčbě psoriázy topickými kortikosteroidy existuje po přerušení léčby riziko generalizované pustulózní psoriázy nebo rebound fenoménu. Doporučuje se vyhýbat nadměrné expozici přirozenému nebo umělému slunečnímu záření. Pomocnou látku butylhydroxytoluen může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu), nebo podráždění očí a sliznic. **Interakce:** Žádné studie interakcí nebyly provedeny. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem při léčbě jsou reakce v místě aplikace. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Extrémně hořlavý aerosol. Tlaková nádobka: může se roztrhnout, pokud je vystavena horku. Chraňte před slunečním zářením. Nevystavujte teplotám nad 50 °C. Nepropichujte nebo nepalte ani po vyprázdnění. Nestříkejte do otevřeného ohně nebo jiného zdroje vznícení. Neuchovávejte v blízkosti vzniku jisker, otevřeného ohně nebo jiného zdroje vznícení. V blízkosti nádobky nekuřte. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registrační číslo:** 46/254/16-C. **Způsob výdeje a hrazení:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 10.09.2020. **Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte plnou verzi souhrnu údajů o přípravku.**



MAT-45455

Enstilar[®]

kalcipotriol + betametazón
DERMÁLNA PENA

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. Pacienti, ktorí odpovedali na 4-týždňovú liečbu Enstilarom používaným raz denne, sú vhodní na dlhodobú udržiavaciu liečbu. Enstilar sa má aplikovať dvakrát týždenne – v dvoch dňoch, ktoré nenasledujú po sebe – na oblasti, ktoré už boli postihnuté ložiskovou psoriázou. Medzi jednotlivými aplikáciami majú byť 2–3 dni bez liečby Enstilarom. Denná maximálna dávka nemá presiahnuť 15 g. Celková liečená plocha povrchu tela nemá prekročiť 30 %. Bezpečnosť a účinnosť u pacientov so závažnou nedostatčnosťou 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 niekoľko sekúnd pretrepávať. Nádoba sa má pri aplikácii držať najmenej 3 cm od kože. Ak sa používa na vlasatú časť hlavy, Enstilar sa má nastriekať do dlane a končekmi prstov potom naniesť na postihnuté oblasti vlasatej časti 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 stedy, ak sa objavia v liečenej oblasti: vírusové lézie kože (napr. herpes alebo ovčie kiahne), mykotické alebo bakteriálne infekcie kože, parazitické infekcie, kožné prejavy súvisiace s tuberkulózou, periorálna dermatitída, atrofická koža, atrofické strie, krehkosť ciev 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 objaviť aj počas lokálnej liečby kortikosteroidmi. Treba sa vyhnúť nanášaniu pod okluzívne obvazy, 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 súbežnej liečbe toho istého miesta inými steroidmi. Nepoužívať na tvár a pohlavné 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 svetlu. Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovej a lokálnej aplikácii kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný 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, podráždenie a bolesť 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 vznetenia. Uchovávajte mimo dosahu isker, otvoreného ohňa alebo iného zdroja vznetenia. 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. Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Dátum revízie textu:** 12/2020. **Pred predpísaním 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. Lebwohl 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

Mastocytózy – komplexný pohľad na problematiku

Mastocytosis – a Complex View of the Problem

Pěč, J.¹, Vorčáková, K.¹, Pěč, M.², Adamicová, K.³, Martinásková, K.⁴

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

²Ústav lekárskej biológie, 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

⁴Oddelenie dermatovenerológie Fakultnej nemocnice J. A. Reimana Prešov

korešpondencia: kaja.martin@post.sk

Súhrn

Autori stručne popisujú celkovú problematiku mastocytóz, predovšetkým systémových mastocytóz dospelých. Stručne udávajú schému diagnostického postupu, schematicky orgány, ktoré sú u systémovej mastocytózy mastocytmi infiltrované. Udvávajú aj poslednú WHO (2016) klasifikáciu mastocytóz. Uvádzajú tiež stručný prehľad liekov využívaných v liečbe mastocytózy. Na záver popisujú kazuistiku indolentnej systémovej mastocytózy u pacienta, u ktorého po uvoľnení histamínu a ostatných mediátorov došlo ku zástave srdca s úspešnou resuscitáciou.

Kľúčové slová: *patogenéza, mutácia c-kit protoonkogénu, sérová tryptáza, biopsia kože, kostnej drene, klasifikácia, liečba, kazuistika*

Abstract

The authors present a brief complex description of mastocytoses, especially of system mastocytoses of adults. They briefly offer the scheme of the diagnostic procedure, the schematic organs which are infiltrated by mastocytes in the case of system mastocytosis. They list the latest WHO (2016) classification of mastocytoses as well. They also give a brief survey of the medicines used in the treatment of mastocytosis. In conclusion they describe the casuistic of system mastocytosis in a patient who was stricken by the cardiac arrest with successful resuscitation after the disengagement of the histamine and the other mediators.

Key words: *pathogenesis, mutation of c-kit protooncogene, serum tryptase, skin biopsy, bone marrow biopsy, classification, treatment, casuistic*

Úvod

Mastocytóza je zriedkavé ochorenie charakterizované abnormálnym narastaním počtu mastocytov v tkanivách. Klinické prejavy ochorenia sú vyvolané mediátormi uvoľňovanými procesom degranulácie mastocytov s rozličným lokálnym a systémovým efektom. Mastocytóza je ochorenie, variabilné čo sa týka orgánového postihnutia, klinických prejavov, ako aj vzťahu ku ochoreniam myelo- a lymfoproliferatívneho systému.

Charakterizovať prevalenciu mastocytózy v populácii je problematické, nakoľko veľa prípadov je nesprávne diagnosticky klasifikovaných. Kožné lézie ochorenia, niekedy iba ojedinelé, sú nezriedka nesprávne interpretované a nie vždy sú histologizované. Predpokladá sa, že jeden prípad tohto ochorenia pripadá na 1 000 – 8 000 nových pacientov navštevujúcich dermatologické kliniky. Ochorenie mastocytózou postihuje obidve pohlavia a približne rovnako všetky rasy. Až 55 % prípadov mastocytóz sa diagnostikuje u detí do druhého roka života s maximom výskytu do 6 mesiacov veku. Ďalších 10 % prípadov sa diagnostikuje

vo veku 2 – 15 ročných a 35 % prípadov po 15-tom roku života. Druhý vrchol incidencie mastocytóz je koncom tretej a vo štvrtej dekáde života. Rodinný výskyt ochorenia je raritný, napriek tomu bolo vo svetovom písomníctve popísaných 51 prípadov mastocytóz u viac ako jedného člena rodiny. Napriek týmto údajom sa vo všeobecnosti genetická predispozícia ochorenia neuznáva.

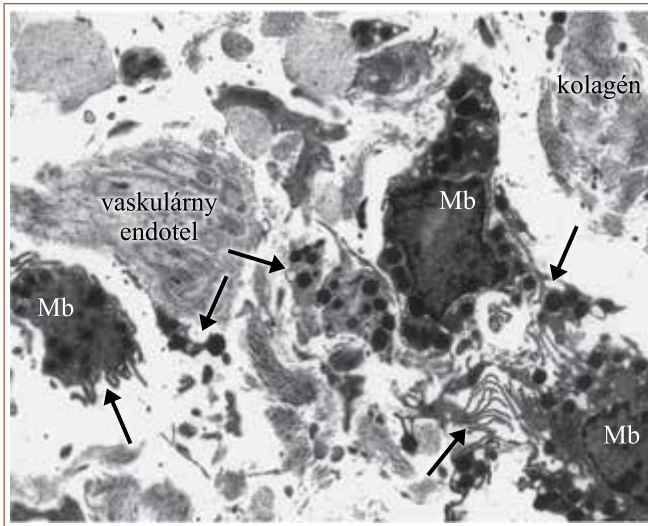
Typickým znakom kutánnej mastocytózy je tzv. „Darierov znak“ čo je inflamácia lézií v mieste ich predchádzajúceho mechanického dráždenia. Pojem "*urticaria pigmentosa*" predstavuje makuly bronzovej až hnedej farby, v mieste ktorých sa nachádzali mastocytové infiltráty dermis, predovšetkým však horného kória. Pojem mastocytoma, t. j. tumor, najčastejšie solitárny, je vytvorený denzným mastocytovým infiltrátom horného kória.

Patogenéza

Patogenéza systémových mastocytóz závisí od proliferácie mastocytov, uvoľňovania a degranulácie ich granul obsahujúcich veľa vazoaktívnych mediátorov, ako sú

histamín, heparín, leukotriény, prostaglandíny, trombocyty aktivujúci faktor, proteázy, cytokíny - ako je TNF-alfa a ďalšie. Molekulárne mechanizmy určitých systémových mastocytóz vedú ku nekontrolovateľnému rastu (proliferácii) s narastajúcou degranuláciou mastocytov pod vplyvom KIT mutácií. Objavenie aktivácie KIT mutácií u systémových mastocytóz otvorilo cestu k liečbe niektorých z nich viacerými molekulami; napríklad v prípade ASM až v 95 % prípadov, kde je exprimovaná mutácia KIT D816V je veľmi efektívna onkologická liečba. Indolentné subtypy mastocytóz sú definované viac symptómami odvodenými

z degranulácie mastocytov s menším sklonom zaangažovať sa do liečby týchto symptómov. V prípade agresívnych subtypov mastocytóz je orgánové postihnutie sekundárnou dominantnosťou proliferácie mastocytov. Orgánové postihnutie je viac u pokročilých foriem mastocytóz vrátane postihnutia kostnej drene, gastrointestinálneho traktu, pečene, sleziny a skeletu. Postihnutie kostnej drene sa manifestuje cypopéniou gastrointestinálneho traktu peptických ulkusov a malabsorpciou. Infiltrácia pečene môže viesť k pečenej dysfunkcii resp. hepatálnemu zlyhaniu, ascitu a portálnej hypertenzii (Obr. 1).



Odchýlky laboratórnych hodnôt

- Systémová tryptáza ↑
- Cypopénia/e
- Monocytóza, eozinofília
- Albumín ↓
- Alkalická fosfáza ↑
- Vitamín B12 ↑

Slezina

- Splenomegália

Kostra

- Bolesť kostí
- Zlomeniny/osteolýza

Kardiovaskulárny systém

- Únava
- Ťažká anafylaxia
- Konštitučné príznaky

Pečeň

- Ascites
- Hepatomegália

Gastrointestinálny trakt

- Hnačka
- Malabsorpcia s chudnutím
- Abdominálna lymfadenopatia

Koža

- Návaly horúčavy
- Kožné lézie (Urtikaria pigmentosa, spojené s Darierovými príznakmi)

Obr. 1 • Klinické nálezy a príznaky pri systémovej mastocytóze

Úloha mutácií protoonkogénu KIT v patogenéze mastocytóz

Medzi dôležité biologické markery výskytu mastocytóz patria zvýšené sérové hladiny tryptázy, onkopritomnosť aktivačnej mutácie D816V u protoonkogénu KIT alebo výskyt aberantných imunofenotypov CD25+ a CD2+ u mastocytov v kostnej drene.

Identifikácia prítomnosti mutácie D816V u KIT spolu s dôslednou charakteristikou imunofenotypu u klonovaných mastocytov pacientov s mastocytózou predstavuje dôležitý krok k urýchleniu výskumu a aplikácii novej cieľovej molekulovej terapie založenej na inhibítoroch KIT - špecifickej tyrozínovej kinázy, ale tiež ďalších látok v prípadoch cyto redukčnej terapie. Mutácia D816V je v KIT prítomná aj u pacientov so systémovej mastocytózou. Presná frekvencia uvedenej mutácie zostáva otázkou odbornej diskusie, u indolentnej systémovej mastocytózy bol u pacientov publikovaný výskyt od 31 % až po takmer 100 %. U systémovej mastocytózy bola pozorovaná mutácia D816V u 93 % dospelých pacientov, u 27 % pacientov bez mutácie D816V bola u protoonkogénu KIT prítomná iná mutácia v tyrozín-kinázovej doméne 2 (TK2). Zdá sa, že mutácia D816V predstavuje charakteristický znak systémovej mastocytózy u dospelých pacientov.

Kritériá pre diagnostiku kožnej mastocytózy

Diagnostika kožnej mastocytózy je založená na klinickom a histologickom rozbere kožných ložísk a absencii jednoznačných prejavov systémového typu mastocytózy, čo je:

- typický exantém a Darierov príznak;
- biopsia kože s pozitívnym nálezom, t. j. mastocytárny infiltrát (nad 15 buniek) alebo rozptýlené žirné bunky (viac ako 20 buniek) v neprítomnosti ostatných zápalových buniek, hlavne v hornej časti dermis okolo ciev;
- zistenie mutácie c-kit.

Lekár by nemal stanoviť diagnózu kožnej mastocytózy na základe necieľenej kožnej biopsie alebo biopsie kožnej lézie, ktorá nemá morfológický vzhľad *urticaria pigmentosa* alebo mastocytómu.

WHO kritériá pre diagnostiku SM

Systémová mastocytóza (SM) je častejšie diagnostikovaná v dospeljej populácii. Diagnóza SM je postavená hlavne na histologickom a imunohistochemickom vyšetrení

trepanobiopických vzoriek kostnej drene s nasledovným odporúčaným postupom:

Klinické nálezy → stanovenie tryptázy v sére → biopsia kostnej drene → diagnóza systémovej mastocytózy (WHO 2016)

Diagnostické kritériá pre SM rozlišujú hlavné a vedľajšie kritériá. Hlavné kritériá sú multifokálne, denzné infiltráty MC (15 alebo viac MC v jednom zhluku), ktoré sú diagnostikované v histologických rezoch kostnej drene a/alebo iných extrakutánných orgánov (orgánu) a sú potvrdené imunohistochemickým vyšetrením na dôkaz tryptázy alebo inými špeciálnymi farbeniami. Vedľajšie kritériá sú:

- histologických rezoch kostnej drene alebo iných extrakutánných orgánov má viac ako 25 % MC v infiltráte vretenovitý tvar alebo atypickú morfológiu, alebo v krvných náteroch je nezrelých alebo atypických viac ako 25 % všetkých MC;
- detekcia c-kit mutácie D816 v kostnej dreni, krvi alebo iných extrakutánných orgánoch;
- MC v kostnej dreni, krvi alebo iných extrakutánných orgánoch exprimujú co-expresiu CD117 s CD2 a/alebo CD25;
- vyšetrenie sérovej tryptázy: >20 ng/mL (pokiaľ nie je asociované klonálne myeloidné ochorenie v takom prípade tento parameter neplatí).

Diagnóza SM môže byť stanovená, ak je prítomné jedno hlavné a jedno vedľajšie kritérium, alebo ak sú prítomné tri vedľajšie kritériá.

Mastocytóza predstavuje širokú paletu rôznych typov ochorení od benigných foriem až po raritné onkologické ochorenia vysokého stupňa malignity s veľmi zlou prognózou.

Systémová mastocytóza predstavuje heterogénnu skupinu klonových neoplázií mastocytov s piatimi subtypmi, ako sú indolentná (lenivá) systémová mastocytóza (ďalej ISM), tlejúca (*smoldering*) systémová mastocytóza (ďalej SSM), agresívna systémová mastocytóza (ďalej ASM), systémová mastocytóza asociovaná hematologickou neopláziou (ďalej SM-AHM) a mastocytárna leukémia (ďalej MCL).

Diagnóza systémovej mastocytózy vychádza z klinickej anamnézy mastocytózy a z nálezov spĺňajúcich WHO kritériá. Na diagnózu systémovej mastocytózy musí byť splnené jedno podstatné kritérium - multifokálne (mnohohožiskové) denzné infiltráty mastocytov v kostnej dreni alebo v inom orgáne, a jedno alebo tri vedľajšie kritériá: viac ako 25 % infiltrácia mastocytmi, expresia CD2/CD25, KIT mutácia, sérová tryptáza nad 20 ng/mL, „B“ nálezy, zahŕňajúce infiltráty orgánov, ale bez porúch ich funkcie, „C“ nálezy sú definované nie iba infiltráciou, ale aj orgánovou dysfunkciou. Od splnenia týchto kritérií závisí aj liečba systémovej mastocytózy, ktorá je individuálna a líši sa od prípadu k prípadu. Pre lepšie pochopenie problematiky liečby systémovej mastocytózy ešte raz uvádzame podrobnejšiu WHO klasifikáciu mastocytóz.

1. Kutánná mastocytóza (CM):

- Urticaria pigmentosa* (UP) / Makulopapulózna kutánná mastocytóza (MPCM);
- Difúzna kutánná mastocytóza;
- Solitárny mastocytóm kože.

2. Indolentná (lenivá) systémová mastocytóza (ISM):

má kritériá pre systémovú mastocytózu (SM), nie však „C“ nálezy, bez evidencie asociácie s hematologickými neopláziami izolovaná mastocytóza kostnej drene a ako vyššie uvádzaná ISM, ale bez postihnutia kostnej drene a kože, všeobecne s nízkym bremenom mastocytov.

3. Tlejúca (*smoldering*) systémová mastocytóza (SSM):

ako už bolo uvedené (ISM), ale s 2 alebo viacerými „B“ náleznami, nie však „C“ náleznami, všeobecne s vysokým bremenom mastocytov.

4. Systémová mastocytóza s asociovanou hematologickou malignitou (SM-AHN):

má (spĺňa) kritériá pre SM a kritériá pre AHN s určitou entitou WHO klasifikácie.

5. Agresívna systémová mastocytóza (ASM):

má kritériá SM, jedno alebo viac „C“ nálezov, bez evidencie mastocytárnej leukémie.

6. Mastocytárna leukémia (MCL):

má kritériá SM. Biopsia kostnej drene vykazuje difúznu infiltráciu, obyčajne tvorenú denznými (hustými) infiltrátmi zloženými z atypických nezrelých mastocytov. Vzorky získané aspiráciou kostnej drene obsahujú 20 % a viac mastocytov. V klasických prípadoch počet mastocytov v periférnej krvi tvorí 10 % a viac a to vo frakcii bielych krviniek. Aleukemický variant MCL tvorí viac ako 10 % cirkulujúcich mastocytov.

7. Mastocytárny sarkóm (MCS):

bez evidencie SM, obyčajne lokalizovaný deštruktívny rast, vysoký stupeň patologickej cytologie.

Diagnóza SM môže byť stanovená vtedy, ak sú prítomné aspoň jedno z hlavných, alebo najmenej 3 z vedľajších kritérií:

Hlavné kritérium:

mnohohožiskové denzné (husté) infiltráty mastocytov (15 a viac mastocytov v mastocytárnych agregátoch detegované vo vzorkách kostnej drene a/alebo v iných extrakutánných orgánoch).

Vedľajšie kritériá:

(skratky: ANC – absolútny počet neutrofilov, Hgb – hemoglobín, ng – nanogramy, mL – mililiter, L – liter, dL – deciliter)

- biopických vzorkách kostnej drene alebo extrakutánných orgánov je v infiltrátoch prítomných viac ako 25 % mastocytov s ostnitém (spindle) tvarom, alebo majú atypickú morfológiu, alebo všetky mastocyty v aspirátoch kostnej drene vo viac ako 25 % sú nezrelé a atypické;
- je detegovaná aktivita kódu 816 KIT v kostnej dreni, krvi, alebo v iných extrakutánných orgánoch;
- mastocyty v kostnej dreni, v krvi, alebo v iných extrakutánných orgánoch exprimujú CD25 s alebo bez CD2 markera s prítomnosťou aj normálnych mastocytárných markerov;

d) sérová tryptáza permanentne prekračuje hodnotu 20 ng/mL. V prípade, že nie je asociácia s myeloidnou neopláziou, v takých prípadoch tento parameter nie je validný.

„B“ nálezy

1. vysoká záťaž, b-rameno mastocytmi ukazuje, že biopsia kostnej drene je vo viac ako v 30 % infiltrovaná mastocytmi (ložiskovo, aj denznými infiltrátmi) a celková sérová hodnota tryptázy je nad 200 ng/mL;
2. prítomné sú známky dysplázie alebo myeloproliferácie v nemastocytárnych líniiach, sú však insuficientné kritériá pre definitívnu diagnózu asociovanej hematologickej neoplázie (AHN), s normálnou, alebo iba mierne abnormálnou celulizáciou v periférnej krvi;
3. hepatomegália bez postihnutia pečňových funkcií, bez palpačne prítomnej splenomegálie, bez hypersplenizmu a/alebo z palpačnej lymfadenopatie.

„C“ nálezy

1. dysfunkcia kostnej drene spôsobená infiltráciou neoplastickými plazmocytmi manifestujúca sa leukopéniou (ANC menej ako $1 \times 10^9/L$, anémiou Hgb menej ako 10,0 g/dL, trombocytopéniou trombocyty menej ako $100 \times 10^9/L$);
2. palpačne prítomná hepatomegália s postihnutím pečňových funkcií, ascites a/alebo portálna hypertenzia;
3. postihnutie skeletu v podobe veľkých osteolytických ložísk s alebo bez patologických fraktúr (patologické fraktúry spôsobené osteoporózou nekvalifikované ako „C“ nálezy);
4. palpačne prítomná splenomegália s hypersplenizmom;
5. malabsorpcia so stratou hmotnosti spôsobená mastocytárnou infiltráciou gastrointestinálneho traktu.

Mastocytárny CD25 je najsenzitívnejší marker dokázaný v cytometrickom aj imunohistochemickom vyšetrení.

Liečba

Liečba systémovej mastocytózy dospelých je mimoriadne individuálna. Okrem kauzálnej liečby mastocytárných orgánových infiltrátov SM, napríklad sprevádzajúcich hematologické komorbidity, sa liečba musí zamerať aj na ovplyvnenie symptómov navodených mediátormi uvoľnenými degranuláciou mastocytov, predovšetkým u tlejúcej a lenivej (*smoldering* a *indolent*) SM.

Najčastejšie vzniknutý pruritus / flaš: prvolíniová liečba H1-antagonistami (cetirizín, fexofenadine, hydroxyzín), druholíniová liečba antagonistami leukotriénov (montelukast, zafirlukast), treťolíniová liečba nesteroidnými protizápalovými liekmi (aspirín) alebo fotochemoterapiou PUVA (psoralen).

Abnormálna bolesť, krčce, hnačka, búšenie srdca, nauzea, zvracanie: prvolíniová liečba H2-antagonistami (ranitidín, famotidín, cimetidín), druholíniová liečba inhibítormi protónovej pumpy (omeprazol, pantoprazol, rabeprazol), treťolíniová liečba chromoglykátom sodným,

ktorý sa podáva 30 minút pred jedlom alebo pred spaním, štvrtolíniová liečba kortikosteroidmi (prednison).

Bolesť hlavy, depresia, slabosť: prvolíniová liečba H1 a H2 antagonistami, druholíniová liečba chromoglykátom sodným.

Opakujúca (rekurentná) hypotenzia: prvolíniová liečba epihefrinom, druholíniová liečba antagonistami H1 a H2 receptorov, treťolíniová liečba kortikosteroidmi, štvrtolíniová liečba cytoredukčnou liečbou (interferón alfa, alebo 2-chlorodeoxyadenozín).

Osteoporóza: prvolíniová liečba bifosfátmi (alendronát, risendronát, kyselina pamidronová, kyselina zolendronová), kalcium, vitamín D, druholíniová liečba cytokínmi/imunomodulátormi (interferón alfa), treťolíniová liečba analógmi purínových nukleozidov (cladribín – chlorodeoxyadenozín).

V liečbe mastocytózy sa môže využívať **omalizumab**. Omalizumab je rekombinantná DNA, odvodená humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1 κ) cielená na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE). Molekuly IgE sa vysoko, ale aj nízko afinitne viažu na receptory pre Fc región IgE (Fc ϵ RI a Fc ϵ RII) na povrchu tkanivových mastocytov a cirkulujúcich bazofilov. Redukciou hladín voľných IgE znižuje reguláciu expresie Fc ϵ RI na bunkách zápalu, ako aj in vivo expresiu Fc ϵ RI na dendritických bunkách, čo ďalej navodzuje redukciu tvorby alergén prezentujúcich T-buniek, ako je blokovanie Th2 cesty alergie. Omalizumab teda znižuje uvoľňovanie proinflamačných mediátorov a redukuje alergický zápal, čiastočne znižuje aktiváciu a senzitivitu mastocytov, ako aj eozinofilov a redukuje infiltráciu eozinofilov v miestach zápalu. V klinickej praxi sa používa v liečbe chronickej spontánnej urtikárie a astmy, a tiež ako „off label“ v liečbe mastocytózy.

Ďalším liekom používaným v liečbe SM sú **interferóny**. Interferón alfa má vplyv na klinickú aktivitu SM, zlepšuje symptomatológiu degranuláciou, poklesom MC infiltrátov kostnej drene. Liečebne ovplyvňuje ascites/hepatosplenomegáliu, cytopéniu aj osteoporózu.

V súčasnosti sa vyrábajú aj tzv. pegylované interferóny alfa – Pegasys a Pegatron. Pegasys je peginterferónom-alfa 2a (pegINF-alfa2a; Roche) a Pegatron je peginterferónom-alfa 2b (pegINF-alfa2b; MSD).

Kauzálna antineoplastická liečba SM inhibítormi proteinkináz malými molekulami inhibítormi kináz zameranými na KIT receptory ovplyvňujúcimi mutácie KIT D816V. Táto liečba vychádza z klinického obrazu a histológie SM.

Midostaurín (PKC412) používa sa v liečbe ASM, SM-AHN a MCL, IMC. Midostaurín inhibuje viaceré receptory tyrozínkinázy, vrátane FLT3 a KIT kinázy, čím indukuje zastavenie bunkového cyklu a apoptózu v leukemických bunkách exprimujúcich uvedené mutantné receptory. *In vitro* štúdie naznačujú, že midostaurín inhibuje D816V mutantné KIT receptory. Midostaurín interferuje s aberantnou KIT D816V- sprostredkovanou signalizáciou a inhibuje proliferáciu a prežívanie mastocytov a uvoľňovanie histamínu. Okrem toho midostaurín inhibuje niekoľko ďalších receptorov tyrozínkinázy, ako je receptor

pre rastový faktor ovplyvnený trombocyti (PDGFR) alebo receptor 2 pre vaskulárny endoteliálny faktor (VEGFR2), ako aj členov skupiny serín/tyreonínkináz – proteínkinázy C (PKC). Midostaurín sa viaže na katalytické domény týchto kináz a inhibuje mitogénnu signalizáciu príslušných rastových faktorov v bunkách, čo vedie k zastaveniu ich rastu. Najčastejšími vedľajšími účinkami liečby midostaurínom sú nauzea, zvracanie, hnačka a cytopénia. Midostaurín v kombinácii s chemoterapeutikami (cytarabín, doxorubicín, idarubicín a daunorubicín) môže viesť k synergickej inhibícii rastu bunkových línii AML s expresiou FLT3-ITD.

Avapritinib (BLUE-285) patrí do druhej generácie inhibítorov KIT D816V a tiež tých, ktoré majú multikinázovú aktivitu, v dôsledku čoho účinne pôsobí proti mutácii KIT D816V s následnou redukcii symptómov SM, redukcii mastocytárných infiltrátov kostnej drene, výrazným znížením hladín sérovej tryptázy, liečbou hypersplenizmu a tiež výrazne znižuje záťaž mutovanej alely KIT D816V. Avapritinib je v súčasnosti v štádiu klinických štúdií a ďalšieho výskumu. Kombinácia avapritinibu s polychemoterapiou, podobne ako v prípade midostaurínu, je možná a zvyšuje účinnosť molekuly. Nežiaduce účinky liečby avapritinibom sú podobné ako pri liečbe midostaurínom. Sú to gastrointestinálny diskomfort (abdominálna bolesť, nauzea), periférne edémy a cytopénia (anémia, trombocytopenia, neutropénia).

DCC-2618 - táto molekula bola vyvinutá iba v roku 2016. DCC-2618 je inhibítor KIT D816V. V štúdiách *in vitro* sa pozorovala inhibícia fosforyláciou KIT indukovanej apoptózy na líniiach mastocytov (HMC-1, ROSA, MCPV-1) a tiež inhibícia rastu neoplastických mastocytov.

Imatinib mesylát na základe *in vitro* štúdií je efektívny proti divokému typu KIT a určitým transmembránovým (F522C) a juxtamembránovým (V560G) KIT mutáciám, ale nie spoločným mutáciám kináz D816V. Podobne nie všetky juxtamembránové mutácie môžu byť citlivé na imatinib mesylát u indolentnej mastocytózy. V takýchto prípadoch sa odporúča liečba midostaurínom. FDA špecifikovala liečbu imatinib mesylátom u dospelých pacientov s ASM, ktorí nemajú mutáciu KIT D816V, alebo majú neznámu mutáciu KIT. Hlavnou toxicitou imatinib mesylátu je hnačka, periférny edém. V prípade dvoch pacientov sa vyvinula intersticiálna pneumónia.

2-Chlorodeoxyadenosin (clabridií, alebo 2-CdA). Na základe *in vitro* štúdií bola pozorovaná aktivita 2-CdA proti neoplastickým mastocytom a liečebný efekt u všetkých subtypov SM vrátane MLC. Napriek tomu, že neboli robené komparatívne štúdie, liečebný efekt 2-CdA je zrovnateľný s liečebným efektom midostaurínu. Za najvýraznejší vedľajší liečebný efekt 2-CdA je považovaná myelosupresia a infekcia.

V liečbe systémovej mastocytózy, konkrétne SM-AHM pre myelosupresívnu aktivitu, je pomerne úspešne testovaná aj hydroxyurea.

U pacientov s veľmi agresívnym variantom SM (transformujúca ASM a MCL) je indikovaná polychemoterapia a následne alogénna transplantácia hemopoetických kmeňových buniek (HSCT). Táto liečba

sa indikuje s vierou v kompletnú remisiu ochorenia, v skutočnosti však nie všetci pacienti s progredujúcou SM môžu byť liečení HSCT, napríklad pre komorbidity a vek.

Kazuistika

Prezentujeme pacienta so systémovej indolentnou mastocytózou, kde poukazujeme na biochemické parametre, diagnostiku ako aj liečbu (18 - 23):

57-ročný pacient - muž (BMI 29,9, povrch tela 102 cm²), anamnesticky má prejavy od roku 1982 s dokázanou mutáciou c-KIT (D816V). Aktuálne má indolentnú formu systémovej mastocytózy, v súčasnosti s mastocytárnou infiltráciou kostnej drene do 30 %, s hepatosplenomegáliou a lymfadenitídou periférnych lymfatických uzlín. Pacient je ešte liečený na diabetes mellitus II typ, s diabetickou retinopatiou aj nefropatiou, hyperurikémiou a kompenzovanou asthma bronchiale a polynózu.

V čase diagnostiky urticaria pigmentosa v roku 1982 až do roku 2010 bol pacient liečený iba antihistaminikami - desloratadin, cetirizin. Predchádzajúca systémovej liečba: od 03/2010 Roferon, od 07/2010 masitinib mesylát, liečba bola ukončená pre ťažkú alergickú reakciu, od 11/2010 Roferon (Interferon alfa 2a) 6 MU s.c. 3-krát týždenne, neskôr detrakcia na 3 MU. Pred 5 rokmi dostával masitinib mesylát, ale liečbu netoleroval pre alergickú reakciu a preto bola ukončená. Sérová tryptáza opakovane 76,1 (norma do 20,0 ng/mL).

Pacient mal drobnopapulózny exantém s maximom na chrbte, diskkrétne prejavy v dekolte a hornej časti ramien typu urticaria pigmentosa, ďalej prítomnú jazvu po operácii Dupuytrenovej kontraktúry, malíčok ohnutý, prítomná recidíva, vpravo incipientná Dupuytrenova kontraktúra. Biochemicky mierna elevácia IgA pri MGUS (7,116 g/l; norma do 4,84) eleváciou ťažkých reťazcov kappa 34,51 ug/l (norma do 19,4), ale index kappa/lambda v norme, zvýšené hepatálne enzýmy (GMT-2,67 ukat/l (norma do 0,92), AST 1,46 ukat/l (norma do 0,85), ALT 1,84 ukat/l (norma do 0,85) pri referenčných hodnotách LDH aj CK vysoké celkové IgE (1416,0 g/l; norma do 100,0), hraničná leukopénia a tiež nízka hodnota doštičiek 64,0. Klinické prejavy na koži vo výraznej regresii (Obr. 2, 3). Pacient dostáva Roferon - Interferon alfa 2a v dávke 3 MU 3-krát týždenne s.c. U nás prekonal šokový stav v dôsledku náhleho uvoľnenia histamínu - histamínový šok so zástavou srdca, okamžitá resuscitácia stav zvládla. Užíva ešte methylprednisolon 2 mg, teda iba pol tabletky denne, denerel 0-0,1, cetirizin 1-1-0.

Pacient je na našej klinike dlhodobo sledovaný a liečený s diagnózou indolentná forma systémovej mastocytosis s postihnutím kože, sleziny, pečene, lymfatických uzlín, ako aj kostnej drene, pri monoklonálnej gamapatii IgA a IgE vysoké hodnoty. Pacient je po kolapsových stavoch so stratou vedomia, ako aj s krátkodobou zástavou srdca zvládnutou okamžitou resuscitáciou.

V súčasnosti očakávame veľmi dobrý efekt liečby omalizumabom, ktorý sme okrem systémovej mastocytózy indikovali aj v dôsledku sennej nádchy a asthma bronchiale.



Obr. 2 • Prejavy urticaria pigmentosa kože chrbta



Obr. 3 • Prejavy urticaria pigmentosa na boku hrudníka a na bruchu

Záver

U pacientov s diagnostikovanou mastocytózou v dospelosti je vždy potrebné myslieť na rôzne formy systémovej mastocytózy. Preto okrem posúdenia klinického obrazu ochorenia a vyšetrenia biochemických parametrov je potrebné vyšetriť aj hladiny sérovej tryptázy a pristúpiť ku trepanobiopsii kostnej drene. V prípadoch dokázanej infiltrácie kostnej drene mastocytmi je potrebné ďalej podrobne vyšetrovať pacienta aj so stanovením mutácie KIT

D816V. V prípadoch, že systémovej mastocytóza progreduje s postihnutím orgánov, je to obvyčajne indikácia na zahájenie intervenčnej antineoplastickej liečby.

V súčasnej dobe sa veľa vedeckých tímov na medziodborovej spolupráci (hematológ, patológ, dermatológ, molekulárny genetik) zaoberá problematikou výskumu mastocytóz so snahou vypracovať čo najdokonalejšiu klasifikáciu ochorenia, a na základe nových poznatkov vyvinúť nové vysoko účinné molekuly v liečbe SM.

Literatúra

1. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concept (Review) *Blood* 2017;129(11):1420-1427.
2. Butterfield JH, Ravi A, Pongdee T. Mast cell mediators of significance in clinical practice in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:397-410.
3. Kristensen T, Vestergaard H, Moller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time PCR assay. *J mol Diagn* 2011;13:180-188.
4. Fletcher L, Borate U. Novel approaches for systemic mastocytosis. *Curr Opin Hematol* 2019;26(2):112-118.
5. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019;94:363-377.
6. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368(10):924-935.
7. Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(2):171-180.
8. Czarnetzki BM, Algermissen B, Jeep S, Haas N, Nurnberg W, Muller K, Kropp JD. Interferon treatment of patient with chronic urticaria and mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:500-501.
9. Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluin P, Kroon HM, Wilemze R. Response to interferon alfa-2b in patients with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1992;326:619-623.
10. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454-464.
11. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374:2530-2541.

12. Deininger MW, Gotlieb J, Robinson WA, et al. Avapritinib (BLUE-285) a selective KIT inhibitor, is associated with high response rate and tolerable safety profile in advanced systemic mastocytosis: results from a phase 1 study. EHA Annual Meeting, 2018.
13. Smith BD, Hood MM, Wise SC, et al. DCC-2618 is a potent inhibitor of wild-type and mutant KIT, including refractory exon 17 D816 KIT mutations, and exhibits efficacy in refractory GIST and AML xenograft models. *Cancer Res* 2015;75:2690.
14. Nakagomi N, Hirota S. Juxta membrane-type c-KIT gene mutation found in aggressive systemic mastocytosis induces imatinib-resistant constitutive KIT activation. *Lab Invest* 2007;87:365-371.
15. Pardanani A, Hoffbrand AV, Butterfield JH, Tefferi A. Treatment of systemic mast cell disease with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Res* 2004;28:127-131.
16. Lim KH, Pardanani AV, Li Cy, Tefferi A. Cyto-reductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alfa, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009;84:790-794.
17. Ustun C, Gotlieb J, Popat U, et al. Consensus opinion on allogeneic hemopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(8):1348-1356.
18. Kumar A, Kumar Kansal N, Anuragi RP. Cutaneous mastocytosis: clinical, dermatoscopic and pathological features. *BMJ Case Rep* 2020; 13:e240169.doi:10.1136/bcr-2020-240169.
19. Schreiber RM, Borate U. How to treat systemic mastocytosis in adult. *Brit J Haematol* 2018;180:11-23.
20. Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindova L, et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy* 2020;75(8):1923-1934.
21. Ozturk K, Cayci Z, Gotlib J, Akin C, George TI, Ustun C. Non-hematologic diagnosis of systemic mastocytosis: collaboration of radiology and pathology. *Blood Reviews* 2021; 45: 100693.
22. mRNA COVID-19 vaccine is well tolerated in patients with cutaneous and systemic mastocytosis with mast cell activation symptoms and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;147(3):877-878.
23. Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Risk and management of patients with mastocytosis and MCAS in the SARS-Cov-2 (COVID-19) pandemic: expert opinions. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(2):300-306.

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. Prezентация: 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 nevykysne neprijateľná toxicita. **Úprava dávkovania:** Manažment nežiaducich reakcií (ADR) môže vyžadovať prerušenie liečby, redukciu dávky alebo ukončenie liečby. U pacientov s miernou 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 miernou 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, fenytoín, fenofibrát. **Upozornenia:** • **Neutropénia a infekcie:** Rydapt môže spôsobovať ťažkú neutropéniu. Je na zváženie 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. • **Pľúcna 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 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. • **Pediatrickí pacienti:** nemá sa užívať s intenzívnymi pediatrickými kombinovanými chemoterapeutickými režimami pri AML vrátane antracyklinov, fludarabínu a cytarabínu z dôvodu rizika predĺženého hematologického zotavenia. **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 induktory CYP3A4:** Súbežné použitie Rydaptu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. karbamazepín, rifampicín, enzalutamid, fenytoín, lubovník bodkovaný) je kontraindikované. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu Rydaptu so silnými induktormi CYP3A4. • **Účinok Rydaptu na iné lieky:** Farmakokinetika midazolamu (skúmaná citlivosť CYP3A4) nebola ovplyvnená po trojdňovom podávaní midostaurínu zdravým jedincom. Lieky s úzkym terapeutickým rozsahom, ktoré sú substrátmi CYP2A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4/5, CYP2B6, P-gp, BCRP alebo OATP1B1, sa majú používať opatrne, keď sa podávajú súbežne s midostaurínom, a môže byť potrebná úprava dávkovania pre udržanie optimálnej expozície. **Nežiaduce účinky:** • **AML:** Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek Rydapt boli febrilná neutropénia, nauzea, exfoliatívna dermatitída, hyperglykémia a nauzea. Najčastejšími abnormálnymi laboratornými hodnotami boli znížený hemoglobín, znížený ANC, zvýšená ALT, zvýšená AST a hypokalémia. Najčastejšími abnormálnymi laboratornými hodnotami 3./4. stupňa boli znížený ANC, znížený hemoglobín, zvýšená ALT a hypokalémia. • **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 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. *Všimnite si, prosím, zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Veľkosť balenia:** 56 (2 balenia po 28) a 112 (4 balenia po 28) mäkkých kapsúl. **Registračné číslo:** EU/1/11/1218/001-002. **Dátum poslednej revízie informácie:** Január 2021. **Poznámka:** Vydaj lieku viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, tel.: 02/5070 6111, fax: 02/5070 6100.

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

 **NOVARTIS**

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

Pokročilá systémová mastocytóza (AdvSM)

Pokročilá systémová mastocytóza je zriedkavé hematologické ochorenie charakterizované akumuláciou neoplastických mastocytov v kostnej dreni a iných orgánoch / tkanivách.

Príznaky AdvSM sú komplexné¹⁻²

Komplexné vyšetrenie môže pomôcť určiť, či sú prevládajúce príznaky spôsobené AdvSM.³

Mnoho pacientov s AdvSM:

- vykazuje celý rad heterogénnych príznakov⁴
- presné stanovenie diagnózy môže trvať 2 až 10 a viac rokov⁵



KOŽNÉ

- svrbenie (pruritus)
- žihľavka/vyrážky (urtikária)
- opuchy
- návaly tepla (často vyvolané zmenami teploty, horúčkou, cvičením a trením)



GASTROINTESTINÁLNE

- vracanie
- nevoľnosť
- bolesti brucha
- hnačka



ORGÁNOVÉ

- cytopénia
- hepatomegália (zväčšenie pečene)
- ascites (vodnatieľka)
- lymfadenopatia
- malabsorpcia s chudnutím
- osteolýza s patologickou zlomeninou
- splenomegália/hypersplenizmus



KONŠTITUČNÉ

- únava
- zimnica
- potenie
- anafylaxia
- osteopénia/osteoporóza
- bolesti kostí
- bolesti chrbta
- bolesti kĺbov (artralgia)
- bolesti svalov (myalgia)
- pocit slabosti

Existujú 3 typy AdvSM⁶

Medián celkového prežívania

2

roky

Systémová mastocytóza s pridruženými hematologickými malignitami (SM-AHN)[†]

- Kľúčové parametre: zvýšená hladina tryptázy v sére

3,5

roka

Agresívna systémová mastocytóza (ASM)

- Kľúčové parametre: poškodenie orgánov (najmä pečeň a slezina)

6

mesiacov

Mastocytová leukémia (MCL)

- Kľúčové parametre: $\geq 20\%$ mastocytov v nátere kostnej drene

Literatúra: 1. Geogin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P, Chandesris MO, Hermine O, Damaj G. Mast cell leukemia. Blood. 2013;121(8):1285-1295. 2. Arock M, Akin C, Hermine O, Valent P. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. Eur J Haematol. 2015;94(6):474-490. 3. Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. Blood. 2010;116(26):5812-5817. 4. Broesby-Olsen S1, Dybedal I, Gülen T, Kristensen TK, et al. Multidisciplinary management of mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. Acta Derm Venereol. 2016;96(5):602-612. 5. Sevrer A, Sibbald RG, D'Arville C. Thousand faces of mastocytosis: mistaken medical diagnoses, patient suffering & gender Implications. Womens Health Urban Life. 2009;8(2):84-112. 6. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2016;91(11):1146-1159.

Diagnostika AdvSM krok za krokom^{7,8}

KLINICKÉ NÁLEZY

Pri podozrení na systémovú mastocytózu (SM)

STANOVENIE TRYPTÁZY V SÉRE *

Ak je sérová tryptáza trvale zvýšená (> 20 ng/ml), je potrebné ďalšie vyšetrenie

BIOPSIA KOSTNEJ DRENE⁹:

- Odber a aspirácia kostnej drene: rutinná histológia a ster,
- Imunohistologické farbenie protilátkami proti tryptáze, KIT (CD117),
- CD2 a CD25, prietoková cytometrická analýza aspirátu na koexpresiu KIT s CD2 a CD25
- KIT mutačná analýza exónu 17
- Ultrazvukové vyšetrenie alebo CT brucha
- Osteodenzitometria
- Ak dôjde k zmenám na koži: biopsia kože s rutinnou histológiou a farbením mastocytov, napr. Giemsa, toluidínová modrá, alebo imunohistológia s tryptázovými protilátkami
- Ďalšie vyšetrenia podľa kritérií kliniky

Farbenie mastocytov vyžiadať u patológa!

DIAGNÓZA SYSTÉMOVEJ MASTOCYTÓZY

PODĽA WHO 2016:

Pre prítomnosť systémovej mastocytózy musí byť splnené jedno hlavné a jedno sekundárne kritérium, alebo 3 sekundárne kritériá¹⁰

Hlavné kritérium

- Multifokálne, husté infiltráty MC, agregáty ≥ 15 MC v biopsiách kostnej drene

Sekundárne kritériá (upravené)

- 25% všetkých MC sú atypické bunky (typ I alebo typ II) na náteroch CM, alebo vretenovité na MC infiltrátoch, ktoré sú detekované na rezoch vnútorných orgánov
- **KIT D816**
- MC majú CD25 (a/alebo CD2)
- **Sérová hladina tryptázy > 20 μ g/l**

ĎALŠIA KLASIFIKÁCIA AdvSM¹¹

(Pokročilá systémová mastocytóza)

→ ASM	≥ 1 C-nález	Medián prežívania 3,5 roka¹²
→ SM-AHN	Vyhodnotenie AHN	Medián prežívania 2 roky¹²
→ MCL	$\geq 20\%$ MC v nátere kostnej drene	Medián prežívania < 6 mesiacov¹²

C-NÁLEZY

Ďalšia klasifikácia AdvSM prebieha na základe C-nálezov (concomitant cytoreduction)¹¹

B-nálezov (borderline, benigne) pre ďalšiu klasifikáciu ISM (indolentná systémová mastocytóza)

SSM (Smoldering Systemic Mastocytosis - tlejúca systémová mastocytóza)

Nálezy C

- cytopénia (e): neutrofily $< 1 \times 10^9/l$, Hb < 10 g/dl a/alebo krvné doštičky $< 100 \times 10^9/l$
- hepatomegália s dysfunkciou pečene a ascitom
- hmatateľná splenomegália + súvisiaci hypersplenizmus
- malabsorpcia s hypoalbuminémiou a významným chudnutím
- lézie kostry: veľké osteolýzy s patologickými zlomeninami
- život ohrožujúce poškodenie iných systémových orgánov spôsobené lokálnou infiltráciou MC

MC - mastocyty

Literatúra: 7. Döhner H, Reiter A. Midostaurin Multi-Target- Kinase - Hemmer. Thieme Drug Report 2017; 11(): 1-6. (Literaturanfragen an medinfo.austria@novartis.com) 8. Rotolo A et al. Hematology-Science and Practice 2012; 467-86. 9. AWMF online - Leitlinien Dermatologie: Mastozytose. 10. Horny HP et al. Dtsch Arztebl Int. 2008; 105 (40): 686-92. 11. Mastocytosis 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. 12. Lim KH, et al. Blood 2009; 113: 5727-5736.

Brodalumab - nová príležitosť pre pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou

Brodalumab - a New Chance for the Patients with Chronic Plaque Psoriasis

Péčová, T.

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

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Brodalumab patrí medzi novoschválené inhibítory IL17 na Slovensku, avšak už s dlhodobými výsledkami z okolitých krajín. Ako rekombinantná plne humánna monoklonálna protilátka selektívne sa viažuca na podjednotku A receptora pre IL-17 (IL-17R) predstavuje účinnú terapeutickú variantu pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou psoriázou. Autorka predstavuje v článku liek, jeho mechanizmus účinku ako aj kazuistiku pacientky liečenej brodalumabom po predchádzajúcej biologickej liečbe.

Kľúčové slová: interleukín 17, brodalumab, psoriáza

Abstract

Brodalumab is one of the newest biologics available in Slovakia, but with long-term data available from other European countries. As a recombinant, fully human monoclonal antibody selectively binding interleukin 17 receptor A (IL17R) is an effective therapeutic option for patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. The author presents the drug, its mode of action as well as case report of patient treated with brodalumab after previous biologic treatment.

Key words: interleukin 17, brodalumab, psoriasis

Úvod

Brodalumab je rekombinantná, plne humánna monoklonálna protilátka (IgG2), ktorá sa vysokoafinitne viaže na podjednotku A receptora pre IL-17 (IL-17R) [1]. Jeho mechanizmus účinku sa líši od ostatných inhibítorov interleukínu 17 a umožňuje dosiahnuť rýchlu terapeutickú odpoveď [1].

IL-17 je cytokínová rodina so šiestimi členmi (IL-17A až F). IL-17A môže existovať ako homodimér, zložený z dvoch reťazcov IL-17A alebo ako heterodimér s IL-17F. Cytokíny IL-17 aktivujú zápalovú odpoveď v rozličných tkanivách a bunkách - zohrávajú úlohu v etiopatogenéze psoriázy ako aj v mnohých ďalších imunologicky mediovaných ochoreniach [2]. Interleukín 17-C sa odlišuje od IL-17A a IL-17F tým, že je produkovaný predovšetkým epiteliálnymi bunkami, ktoré nie sú súčasťou imunitného systému, ako sú keratinocyty. Je takisto prozápalový a zvýšene exprimovaný v psoriatických léziách [1, 3]. Interleukín 17F má najvyššiu mieru homológnosti s IL-17A a je exprimovaný rovnakými imunitnými bunkami vrátane

Th17 buniek. Jeho expresia je zvýšená v psoriatických ložiskách [3]. IL-17F pravdepodobne pôsobí podobne ako IL-17A ale s menšou silou účinku [4].

IL-17 vedie signalizáciu cez rodinu receptorov IL-17 - existuje 5 podjednotiek receptora IL-17 (IL-17RA-RE). IL-17A a IL-17F sa viažu na ten istý komplex IL-17RA a IL-17RC [5]. Všetci členovia receptorovej rodiny kódujú dve extracelulárne domény podobné fibronektínu II a intracelulárnu doménu SEFIR - názov naráža na prítomnosť tejto domény v SEF/IL-17RD a ďalších IL-17 receptorových proteínoch. SEFIR štruktúrne súvisí s doménou TIR nachádzajúcou sa v rodine TLR / IL-1R a je rozhodujúci pre spustenie downstreamovej signalizácie [5, 6]. Prevažujúcou paradigmou pre väčšinu IL-17 cytokínov je to, že signalizácia prebieha prostredníctvom heterodimerických receptorov zložených zo spoločného IL-17RA reťazca a druhého reťazca, ktorý určuje ligand alebo signálnu špecifickosť [5]. Druhé receptorové reťazce sú nasledujúce: IL-17RC pre IL-17A a IL-17F [7], IL-17RB pre IL-17E [8] a IL-17RE pre IL-17C [9].



Kazuistika

74-ročná pacientka s chronickou ložiskovou psoriázou ťažkého stupňa anamnesticky od puberty, s chronickým stacionárnym priebehom. Okrem psoriázy je pacientka sledovaná s arteriálnou hypertenziou, gastroezofageálnym refluxom pri insuficiencii kardiie, v anamnéze chronické obličkové ochorenie 3a/A2 št. KDIGO etiologicky s kombinovanou nefrosklerózou a tubulointersticiálnou nefritídou, a sekundárna hyperparatyreóza bez anémie a bez sideropénie.

V minulosti bola pacientka liečená acitretínom a cyklosporínom A bez zásadného terapeutického efektu. Vzhľadom na rozsah prejavov bola v roku 2010 nastavená na biologickú liečbu ustekinumabom v štandardnom dávkovacom režime 45 mg s.c. každých 12 týždňov. Pri výbere biologika zohrávala u pacientky úlohu pozitívna QuantiFeron testu pred začiatkom biologickej liečby, pacientka absolvovala 6-mesačnú chemoprophylaxiu izoniazidom pred samotnou iniciáciou biologika.

Na začiatku liečby mala pacientka dobrú terapeutickú odpoveď so stabilizovaným klinickým obrazom a dosiahnutím remisie. Počas liečby bol stav komplikovaný rozvojom povrchovej a hlbkej venóznej trombózy distálnej časti pravého predkolenia v oblasti VTP a VSM, v roku 2017 liečba ustekinumabom bola prechodne pozastavená a pacientka bola nastavená na liečbu nízkomolekulárnym heparínom s prechodom na klopidogrel. Skriningové hematologické testy vylúčili lupus antikoagulans alebo inú poruchu hemostázy, jednorazovo deficit FXII a FV ťažkého stupňa sa pri kontrolnom vyšetrení nepotvrdil. So súhlasom hematológa sa pacientka po pauze vrátila k liečbe ustekinumabom.

Od apríla 2017 pozorovala pacientka mierne zhoršenie prejavov psoriázy, najmä tvorbu nových erytematóznych ložísk na predkoleniach, bez zjavného parainfekčného korelátu alebo iného identifikovaného spúšťacieho faktora. Napriek intenzívnej lokálnej liečbe ložiská neubúdali, pri kontrole v októbri 2020 vzhľadom na výraznú progresiu a PASI 11,4 indikovaná zmena biologika. V laboratórnych odberoch bola u pacientky prítomná len ťahká elevácia hepatálnych testov, bez posunov v CRP, bol opakovane pozitívny QuantiFeron test. Kontrolný RTG hrudníka bol u pacientky bez ložiskových a infiltratívnych zmien, bez pneumologickej kontraindikácie k pokračovaniu biologickej liečby.

Od decembra 2020 bola pacientka nastavená na liečbu brodalumabom 210 mg vo forme subkutánnej injekcie v 0., 1. a 2. týždni, s pokračovaním v dávke 210 mg každé 2 týždne. Pacientka už po 2. injekcii pozorovala výrazné zlepšenie, pri kontrole po mesiaci už výrazná regresia nálezu. Počas liečby pacientka nepociťuje ťažkosti, neobjavila sa lokálna reakcia v mieste vpichu ani iné komplikácie.



Obr. 1 • Pacientka pred liečbou



Obr. 2 • Pacientka pred liečbou





Obr. 3 • Pacientka po 3 mesiacoch liečby



Obr. 4 • Pacientka po 3 mesiacoch liečby

Záver

Inhibícia IL-17R patrí medzi účinné terapeutické možnosti pre pacientov so stredne ťažkou a ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou. Jej účinnosť sa netýka len biologicky

naivných pacientov, ale aj pacientov po predchádzajúcej biologickej liečbe alebo pacientov s komorbiditami a pridruženými ochoreniami.

Literatúra

1. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. *Drugs Context* 2019; 8:212570.
2. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1):141-150.
3. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesions psoriatic skin. *Br J Dermatol* 2009;160(2):319-324.
4. Brembilia NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol* 2018;9:1682.
5. Monin L, Gaffen SL. Interleukin 17 Family Cytokines: Signaling Mechanisms, Biological Activities, and Therapeutic Implications. *Cold Spring Harb Prospect Bill* 2018;10(4):a028522.
6. Novatchkova M, Leibbrandt A, Werzowa J, et al. The STIR-domain superfamily in signal transduction, development and immunity. *Trends Biochem Sci* 2003;25(5):226-229.
7. Toy D, Kugler D, Wolfson M, et al. Cutting Edge: Interleukin 17 Signals through a Heteromeric Receptor Complex. *J Immunol* 2006;177(1):36-39.
8. Rickel EA, Siegel LA, Yoon BR, et al. Identification of Functional Roles for Both IL-17RB and IL-17RA in Mediating IL-25 Induced Activities. *J Immunol* 2008;181(6):4299-4310.
9. Ramirez-Carozzi V, Sambandam A, Luis E, et al. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol* 2011;12(12):1159-1166.



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 inhibítormi 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 príčina 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

Ochorenie COVID-19 a kardiovaskulárny systém

The COVID-19 -Disease and the Cardiovascular System

Péč, M.J.¹, Kučeriková, M.^{2,3}, Sokol, J.², Galajda, P.¹, Mokáň, M.¹

¹I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

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

³Onkologické centrum, Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: martinjpec@gmail.com

Súhrn

Celosvetová pandémia, ktorá sa začala v roku 2019 vo Wuhane v Číne má potenciál dlhodobo ovplyvňovať najrôznejšie aspekty nášho života. Jedným z nich je aj kardiovaskulárna morbidita a mortalita. SARS-2-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus 2) spôsobujúci ochorenie COVID-19, môže prostredníctvom ACE2 (angiotenzín konvertujúci enzým-2) receptora infikovať srdce, vaskulárne tkanivá i cirkulujúce bunky. Zvýšené riziko infarktu myokardu, myokarditídy, arytmií, venózneho trombembolizmu a kardiomyopatií napodobňujúcich STEMI sú najčastejšie kardiovaskulárne komplikácie popísané u pacientov s ochorením COVID-19. Kardiovaskulárne následky majú za následok horšiu prognózu u pacientov s COVID-19, preto je dôležité u pacientov myslieť na možné kardiovaskulárne komplikácie a včasným terapeutickým zásahom im predchádzať.

Kľúčové slová: myokarditída, srdcové zlyhanie, akútny infarkt myokardu, arytmia, venózny trombembolizmus

Abstract

The global pandemic, which began in 2019 in Wuhan, China, has the potential to affect various aspects of our lives in the long term. One of them is cardiovascular morbidity and mortality. SARS-2-CoV (severe acute respiratory syndrome - coronavirus 2), which causes the COVID-19 disease, can infect the heart, vascular tissues and circulating cells via the ACE2 (angiotensin converting enzyme-2) receptor. The increased risk of myocardial infarction, myocarditis, arrhythmias, venous thromboembolism and STEMI-mimicking cardiomyopathies are the most common cardiovascular complications described in patients with COVID-19. Cardiovascular consequences result in a worse prognosis in patients with COVID-19, so it is important to think about possible cardiovascular complications in patients and to prevent them with an early therapeutic intervention.

Key words: myocarditis, heart failure, acute myocardial infarction, arrhythmia, venous thromboembolism

Úvod

Ochorenie, ktoré spôsobuje vírus SARS-CoV-2 sa od predchádzajúcich epidémií spôsobených koronavírusmi líši hlavne v globálnom rozsahu. Kým vírusom SARS-CoV sa v roku 2002 nakazilo celosvetovo 8 098 ľudí s mortalitou 9,6 % [1] a vírusom MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) sa v roku 2012 nakazilo 2 562 ľudí s úmrtnosťou približne 34,4 % [1], tak do tohto času sa vírusom SARS-CoV-2 nakazilo viac ako 177 000 000 ľudí a smrtnosť dosiahla 2 %. Smrtnosť varíruje podľa krajiny, od menej ako 0,1 % do viac ako 20 % a je ovplyvnená nielen ekonomickou a politickou situáciou v krajine, systémom zdravotnej starostlivosti a demografickými ukazovateľmi, ale aj testovacou stratégiou. Za hlavnú klinickú manifestáciu COVID-19 sa považujú pľúcne ťažkosti, ktoré sa pohybujú na škále závažnosti od ľahkej formy až po syndróm akútnej dychovej tiesne.

Ako sa existencia ochorenia COVID-19 dostala do druhého roka, zvýraznili sa aj mimoplúcne komplikácie u pacientov nielen s ťažkým priebehom ale aj s tým ľahkým. Doteraz dominovali medzi komplikáciami infekcie SARS-CoV-2 akútna respiračná insuficiencia, menej často akútne obličkové poškodenie, teraz sa čoraz častejšie hovorí o komplikáciách viazaných na kardiovaskulárny systém. Pri kardiovaskulárnom systéme sa ochorenie COVID-19 môže prejaviť akútne alebo môže perzistovať, prípadne sa predpokladá aj prechod do chronicity [2]. Horší priebeh spolu s horšou prognózou pri tomto ochorení je spájaný práve s preexistujúcimi kardiovaskulárnymi ochoreniami a ich rizikovými faktormi. Akútne poškodenie myokardu, definované ako zvýšenie hladiny kardiálneho troponínu, je popísané u 8 – 62 % pacientov s ochorením COVID-19 a je asociované s ťažkým priebehom ochorenia, potrebou umelej pľúcnej ventilácie a smrťou [3, 4, 5]. Okrem akútnych novovzniknutých ochorení kardiovaskulárneho

systemu pri pacientoch s infekciou SARS-CoV-2 dochádza aj k dekompenzácii chronických kardiovaskulárnych ochorení. Štúdia so 44 672 pacientmi s ochorením COVID-19 poukázala na to, že pacienti s koronárnou chorobou srdca a COVID-19 mali úmrtnosť vyššiu o 10,5 % než pacienti bez koronárnej choroby srdca [6].

Kardiovaskulárne rizikové faktory

Najčastejšie komorbidity medzi pacientmi s COVID-19 vyžadujúcimi hospitalizáciu patria hypertenzia a diabetes mellitus. V štúdií zahŕňajúcej 5 700 pacientov malo 56,6 % hypertenziu a 41,7 % obezitu a 33,8 % z nich diabetes mellitus [7]. Najnovšie štúdie poukazujú na vyššie riziko úmrtia u pacientov s hypertenziou a COVID-19 [8]. Metaanalýza 6 štúdií COVID-19 ukázala výskyt hypertenzie v 17,1 % prípadov, výskyt ochorení srdca alebo mozgu v 16,4 % prípadov a diabetes pri 9,7 % pacientov s ochorením COVID-19 [9]. Hypertenzia ako chronické ochorenie znamená prozápalový stav, ktorý sa pozoruje u niekoľkých infekčných porúch, ako aj oslabenie vrodenej imunitnej odpovede, ktoré je dôležitou súčasťou patogenézy COVID-19 najmä u kritických pacientov. Retrospektívna kohortová štúdia zahŕňala 126 pacientov s COVID-19 a existujúcou hypertenziou a 125 pacientov zodpovedajúcich veku a pohlaviu s COVID-19 bez hypertenzie. Z hypertenikov malo 21,3 % závažnejšiu infekciu SARS-CoV-2 a vyššiu mieru úmrtia, 10,3 % verzus 6,4 %, v porovnaní so skupinou bez hypertenzie, čo naznačuje, že hypertenzia je kritickým rizikovým faktorom spojeným s horšími klinickými výsledkami. Hypertenici s COVID-19 tiež vykazovali vyššie koncentrácie vysoko citlivého CRP, prokalcitonínu a IL-6 v porovnaní s kontrolnými skupinami, čo naznačuje, že hypertenzia zvyšuje zápal pri infekcii SARS-CoV-2 [10]. Zdá sa, že rezistentná hypertenzia ešte viac zvyšuje riziko závažnejšieho ochorenia, pretože sa už preukázalo, že títo pacienti majú vyššie hladiny zápalových biomarkerov. Stále je však potrebných viac dôkazov na objasnenie potenciálneho patofyziologického vzťahu, klinického vývoja a možného rizika u pacientov s rezistentnou hypertenziou a COVID-19 [11].

Akútne kardiovaskulárne manifestácie COVID-19

Medzi hospitalizovanými pacientmi s ochorením COVID-19 sú pomerne časté kardiovaskulárne komplikácie – akútne srdcové zlyhanie u 3 % – 33 % [12, 13, 14], kardiogénny šok (9 % - 17 %) [15], ischémia myokardu až akútny infarkt myokardu (0,9 % - 11 %) [12], kardiomyopatia (2 % - 5,6 %) [16, 17], arytmie (9 % - 17 %) [12, 13], venózný tromboembolizmus u 23 % - 27 % pacientov [14] a arteriálna trombóza na podklade vírusom indukovanvej koagulopatie [18]. Prítomnosť markerov myokardiálneho poškodenia je úzko spojená s horšou prognózou priebehu COVID-19. Zvýšené hladiny cTn boli zriedkavé u tých, ktorí prežili COVID-19 s nekomplikovaným priebehom (1 % - 20 %),

bežné u ťažko chorých pacientov (46 % - 100 %), a takmer univerzálne u kriticky chorých (vyžadujúcich intenzívnu starostlivosť alebo ventiláciu) a neprežívších [1]. Medzi 2 736 hospitalizovanými pacientmi s COVID-19 v New Yorku bolo dokonca aj malé zvýšenie cTn I spojené s vyššou úmrtnosťou [33]. Ďalej platí, že čím väčšie je zvýšenie cTn, tým vyššie je riziko úmrtia [33]. Zdá sa teda, že troponín je markerom horšej prognózy a úmrtnosti u pacientov s COVID-19.

Myokarditída

Patofyziológia týkajúca sa poškodenia myokardu spôsobeného infekciou COVID-19 nie je dostatočne objasnená. Je potrebné poznamenať, že hypercytokinémia vyvolaná SARS-CoV-2 s následným systémovým zápalom môže spôsobiť poškodenie myokardu [6, 19]. Zápal myokardu preto môže mať za následok náhle zníženie kontraktility srdca, vytvorenie inotropného deficitu, zvýšenie pľniacich tlakov a akútne zlyhanie srdca. Myokarditída súvisiaca s infekciou SARS-CoV-2 bola popísaná ako významná akútna komorová dysfunkcia spojená s difúznym edémom myokardu [20]. Je taktiež veľmi dôležité zdôrazniť existenciu správ odhaľujúcich výskyt myokarditíd s fulminantným vývojom, komplikovaných perikarditídou, perikardiálnym výpotkom a následnou srdcovou tamponádou [20]. Je tiež popísané postihnutie myokardu, ktoré sa môže vyskytnúť aj pri absencii príznakov infekcie horných dýchacích ciest. Poškodenie myokardu je faktor zlej prognózy pri ochorení COVID-19 a je priamo asociované so zvýšenou mortalitou [21]. Je vhodné u pacientov s vysokým rizikom a kritickou infekciou pravidelne kontrolovať markery poškodenia myokardu a realizovať *bed-side* echokardiografiu.

Srdcové zlyhanie

Srdcové zlyhanie je dôležitou príčinou úmrtia u pacientov s COVID-19 a vyskytuje sa v dôsledku množstva rôznych mechanizmov [19, 21]. Boli popísané prípady závažnej myokarditídy s redukovanou systolickou funkciou po prekonaní COVID-19 [22]. Guo a kolektív [21] uviedli, že zvýšenie troponínu v sére u pacientov s predchádzajúcim kardiovaskulárnym ochorením alebo bez neho priamo súvisí so zvýšením plazmatických hladín NT-proBNP, čo zvyšuje úmrtnosť a toto zvýšenie je stanovené ako marker zlej prognózy. Dôležité je poznamenať, že zvýšenie troponínu u jedincov s predchádzajúcim kardiovaskulárnym ochorením bolo spojené so závažnejšími klinickými výsledkami a vyššou úmrtnosťou v porovnaní s pacientmi bez predchádzajúceho ochorenia srdca a zvýšenými hodnotami troponínu [19, 21]. Preto je prítomnosť kardiovaskulárných ochorení dôležitým rizikovým faktorom, pokiaľ ide o prognózu pacientov s COVID-19 a akútnym poškodením myokardu [23, 21]. U takýchto pacientov je vždy dôležité ďalej skúmať, či sa pri srdcovom zlyhavaní jedná o už existujúcu dysfunkciu ľavej komory alebo novú kardiomyopatiu [24].

Akútny infarkt myokardu

Existuje niekoľko štúdií spájajúcich akútny infarkt myokardu (AIM) s infekciou SARS-CoV-2 [23, 25]. Na základe doteraz publikovaných hypotéz sa dá aspoň čiastočne objasniť spojitosť medzi infekciou COVID-19 a AIM [6]. Spolu s exacerbovaným zápalom pri infekcii zohrávajú v protrombotickom stave rolu ďalšie faktory, ako je hypoxémia, imobilizácia a v niektorých prípadoch diseminovaná intravaskulárna koagulopatia. V porovnaní s pacientmi, ktorí sú hospitalizovanými s ťažkým zápalom pľúc spôsobeným inou etiológiou, majú jedinci infikovaní SARS-CoV-2 vyššiu trombofiliu, čo vyvoláva otázky o ďalších mechanizmoch [26]. Bioinformatické štúdie naznačujú, že niektoré väzbové proteíny a vírusové obalové glykoproteíny sa môžu viazať na porfyrín aj na p-reťazec hemoglobínu. Toto spojenie môže viesť k zníženiu dostupného sérového hemoglobínu a následne k hypoxémii s pľúcny a srdcovými následkami. Neschopnosť vykonať výmenu plynov môže vyvolať intenzívny zápal pľúcnych tkanív. AIM typu 2, pri ktorom dochádza v dôsledku neúmernej potreby kyslíka v myokarde k nerovnováhe medzi spotrebou a príjmom, sa vysvetľuje hypoxémiou spojenou so zvýšeným srdcovým dopytom v dôsledku systémovej infekcie. Odhaduje sa, že približne 7 % pacientov má ischemiu alebo myokarditídu [25]. Taktiež je dôležité myslieť na pacientov, ktorí sa predtým podrobili angioplastike. V dôsledku hyperkoagulačného stavu, ktorý je vyvolaný infekciou, je u nich zvýšené riziko výskytu AIM typu 4b v dôsledku trombotickej oklúzie stentu [25, 26].

Arytmie

V literatúre je len málo správ o srdcových arytmiách a ochorení COVID-19, pričom nie je objasnená jasná patofyziologická korelácia. Medzi 187 pacientmi s potvrdeným COVID-19 mali pacienti so zvýšenou hladinou troponínu častejšie malígne arytmie. Príčinou arytmií u týchto pacientov bolo predovšetkým poškodenie myokardu a následné srdcové zlyhávanie [21]. Taktiež je v literatúre popísaná myokarditída s kardiogénnym šokom, ktorá bola asociovaná so supraventrikulárnymi a ventrikulárnymi arytmiami [27, 28, 29]. Je popísaná korelácia medzi vysokou hladinou troponínu, CRP a vyšším výskytom ventrikulárnych arytmií s potrebou mechanickej ventilácie [0]. Arytmie je taktiež možné navodiť liekmi podávanými pacientom s COVID-19, ako napríklad hydroxychlorochín, ale taktiež

je potrebné zväziť rozličné parametre u pacientov s vrodeným predĺženým QT, závažnou poruchou funkcie obličiek a minerálovým dysbalansom [31]. U pacientov s ťažkým zápalom dochádza k závažnej hypoxémii a poruche rovnováhy elektrolytov, čo spôsobuje arytmiu potencionálne súvisiace s poruchami draslíka [30]. U kriticky chorých pacientov s ochorením COVID-19 bol popísaný aj atrioventrikulárny blok, ktorý zvyšuje riziko vzniku myokarditídy [30].

Venóznym trombembolizmus

Ochorenie COVID-19 je protrombotický stav a je asociované s venóznym trombembolizmom ale i artériovými trombami na atypických miestach. Častejšie sú tieto komplikácie popísané u pacientov s ťažkým priebehom [32]. Mechanizmus vzniku trombózy je priamy (zápalové poškodenie ciev pri vírusovej infekcii), nepriamy (hypoxia, diseminovaná intravaskulárna koagulopatia) a behaviorálny (imobilita počas umelej pľúcnej ventilácie) [26, 32]. Štúdia s 449 pacientmi, pričom 99 z nich dostávalo nízkomolekulový heparín aspoň 7 dní, ukázala, že 28-dňová úmrtnosť medzi pacientmi, ktorí dostávali a nedostávali heparín bola podobná, ale bola omnoho nižšia v podskupine pacientov, ktorých hladina D-diméru bola šesťkrát vyššia ako horný limit (32,8 % verus 52,4 %) [32]. Tieto údaje podporujú profylaktické podávanie antikoagulačnej liečby niektorým skupinám pacientov.

Záver

Kardiovaskulárne ochorenia výrazne ovplyvňujú prognózu pacientov s ochorením COVID-19. Je dôležité lepšie preskúmať mechanizmy, ktoré sa uplatňujú pri vzniku nových kardiovaskulárnych komplikácií, ale aj pri zhoršení už existujúcich. Prítomnosť poškodenia myokardu, srdcového zlyhávanie a myokarditídy sú nezávislé faktory negatívne ovplyvňujúce mortalitu a prognózu pacientov. U pacientov s náhle zhoršenou hypoxiou a hemodynamickou nestabilitou je potrebné pri elevovanej hodnote D-dimérov myslieť na embóliu do artérie pulmonalis. Infekcia sama o seba je výrazný protrombotický stav a treba dôkladne zväziť profylaktické podávanie antikoagulačnej liečby s vysokým rizikom trombembolickej príhody. I keď mnohé mechanizmy sú nám známe, je dôležité neustále prehľbovať poznatky, pretože stále nedokážeme odhadnúť dlhodobý vplyv ochorenia COVID-19 na kardiovaskulárny systém.

Literatúra

1. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ Res.* 2021;128(8):1214-1236.
2. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1265-1273.
3. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1244-1258.

4. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, Danilov T, Kukar N, Shaban N, Kini A, et al. Characterization of myocardial injury in patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2043-2055.
5. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020;141:1648-1655.
6. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80:607-613.
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052-2059.
8. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Rigatelli A, Mazza A, Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81: 84-86.
9. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-538.
10. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: a single-center retrospective study. *Hypertension.* 2020;76:51-58.
11. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca F, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press* 2015;24:7-13.
12. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, Chang BP, Chau KH, Choi JJ, Gavin N, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ.* 2020;369:m1996.
13. Zeng JH, Wu WB, Qu JX, Wang Y, Dong CF, Luo YF, Zhou D, Feng WX, Feng C. Cardiac manifestations of COVID-19 in Shenzhen, China. *Infection.* 2020;48:861-870.
14. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, Chen Y, Han Y. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart.* 2020;106:1132-1141.
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069.
16. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, White A, Salvo GD, Sade LE, Pearce K, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21:949-958.
17. Jain SS, Liu Q, Raikhelkar J, Fried J, Elias P, Poterucha TJ, DeFilippis EM, Rosenblum H, Wang EY, Redfors B, et al. Indications for and findings on transthoracic echocardiography in COVID-19. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33: 1278-1284.
18. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favalaro EJ, Lavie CJ, Henry BM. Coronavirus disease 2019-associated coagulopathy. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:203-217.
19. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffò M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1-6.
20. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J* 2020;41:2130.
21. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-818.
22. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422.
23. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5:802-810.
24. Buzon J, Roignot O, Lemoine S, et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza A virus. *Intern Med.* 2015;54(16):2017-2019.
25. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chairman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Executive group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *Glob Heart* 2018;13:305-338.

26. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-147.
27. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020;ehaa190.
28. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-2371.
29. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):390-391.
30. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for cardiac electrophysiology during the coronavirus (COVID-19) pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Heart Rhythm* 2020; S1547-5271: 30289–7.
31. Demaziere J, Fourcade JM, Busseuil CT, Adeleine P, Meyer SM, Saissy JM. The hazards of chloroquine self prescription in west Africa. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33(4):369-370.
32. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-2973.
33. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, Zhao S, Somani S, Van Vleck T, Vaid A, et al; Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:533–546.

Táto práca bola podporená grantami UK/183/2021, ITMS2014+:313011V344 a APVV-17-0054.

Pretrvávajúca úľava PRE ŽIVOT BEZ ZASTÁVOK¹⁻⁶



Janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 株式会社 礼和

Viac ako 85% pacientov dosiahlo odpoveď PASI 90 aj po 5 rokoch liečby Tremfyou^{6#}

Literatúra: 1. SPC Tremfya®, 02/2021. 2. Blauvelt A, et al. J Am Acad Dermatol 2018;76(3):405–417. 3. Reich K, et al. J Am Acad Dermatol 2018;76(3):418–431. 4. Reich K, et al. Lancet 2019;394:831–839. 5. Langley R, et al. Br J Dermatol 2018;188(1):114–123. 6. Griffiths CEM, et al. Poster prezentovaný na Coastal Dermatology Symposium 2020.

V klinickom skúšaní VOYAGE 1 u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou viedla liečba Tremfyou k významným zlepšeniam v odpovedi PASI 90 v porovnaní s placebom a adalimumabom v 16. týždni (p<0,001) a v porovnaní s adalimumabom v 24. a 48. týždni (p<0,001). 5-ročnú liečbu a sledovanie dokončilo 76,9% (380 zo 494) pacientov randomizovaných na liečbu Tremfyou či na liečbu placebom, ktorí boli následne v 16. týždni prevedení na Tremfyou. V priebehu 5-ročnej kontinuálnej liečby Tremfyou bola preukázaná pretrvávajúca vysoká miera terapeuticko odpovede až do 252. týždňa. Odpoveď PASI 90 dosiahlo 86,6% pacientov podľa analýzy OBS, ako bolo pozorované. Zároveň neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné riziká.^{2,6}

Skrátená informácia o lieku TREMFYA®

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. **Názov lieku a lieková forma:** Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. Tremfya 100 mg injekčný roztok 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. Tremfya samotná alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (DMARD) nebola dostatočná alebo ju netolerovali. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Dávkovanie a spôsob podávania:** **Ložisková psoriáza:** Odporúčaná dávka Tremfye je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. Ukončenie liečby sa má zavážiť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby. **Psoriatická artritída:** Odporúčaná dávka Tremfye je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. U pacientov s vysokým rizikom poškodenia kĺbov možno podľa klinického úsudku zavážiť dávku 100 mg každé 4 týždne. V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď ani po 24 týždňoch liečby, sa má zavážiť ukončenie liečby. Tremfya je určená na subkutánne použitie. Podrobné informácie nájdete v SPC. **Špeciálne skupiny pacientov:** Nie je potrebná úprava dávky u pacientov vo veku ≥ 65 rokov. U pacientov vo veku ≥ 65 rokov sú dostupné obmedzené, resp. veľmi obmedzené informácie. Použitie Tremfye sa neskúmalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Bezpečnosť a účinnosť Tremfye u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. **Osobitné upozornenia:** Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Tremfya môže zvýšiť riziko infekcie. Pred začatím liečby Tremfyou sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulóza liečba sa má zavážiť pred začatím liečby Tremfyou u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivosťou vrátane aritmií. Niektoré vážne reakcie z precitlivosťou sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivosťou, podávanie Tremfye sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby Tremfyou sa má zavážiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným Tremfyou sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. Pred očakovaním 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 očakovaní. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou sa pozorovala zvýšená incidencia zvýšených hodnôt pečefných enzýmov u pacientov liečených Tremfyou q4w v porovnaní s pacientmi liečenými Tremfyou q8w alebo placebom. Pri predpisovaní Tremfye q4w pri psoriatickej artritíde sa odporúča vyhodnotenie pečefných enzýmov na začiatku liečby a naďalej v rámci bežnej liečby pacienta. Ak sa

spozoruje zvýšenie alaninaminotransferázy [ALT] alebo aspartátaminotransferázy [AST] a existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, podávanie Tremfye sa má dočasne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevylúči.* Podrobné informácie nájdete v SPC. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek boli infekcie dýchacích ciest. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou boli do 24. týždňa v skupinách liečených Tremfyou častejšie hlásené nežiaduce udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz* (8,6 % v skupine s režimom q4w a 8,3 % v skupine s režimom q8w) ako v skupine s placebom (4,6 %) a takisto bola častejšie hlásená nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov v skupine liečenej Tremfyou (0,9 %) ako v skupine s placebom (0 %). Počas 1 roka boli nežiaduce udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz hlásené u 12,9 % pacientov v skupine s režimom q4w a u 11,7 % pacientov v skupine s režimom q8w a nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená u 0,9 % pacientov liečených Tremfyou (po 24. týždni nebola skupina s placebom).* Podrobné informácie nájdete v SPC. **Predávkovanie:** V prípade predávkovania sledujte u pacienta prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a bezodkladne začinite náležitú symptomatickú liečbu. **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 v štúdiách so psoriázou nezhodnotili. **Fertilita, gravidita a laktácia:** 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 dojčenia pre dieťa a prínos liečby Tremfyou pre ženu. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Tremfya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Balenie:** Tremfya je dostupná v balení obsahujúcom jednu naplnenú injekčnú striekačku a vo viacpočetnom balení obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky, alebo v balení obsahujúcom jedno naplnené injekčné pero a vo viacpočetnom balení obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné perá. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C), chrániť pred mrazom a svetlom. **Opisťel rozhodnutia o registrácii:** Janssen-Chilad International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko. **Registračné čísla:** EU/1/17/1234/001, EU/1/17/1234/002, EU/1/17/1234/003, EU/1/17/1234/004. **Dátum poslednej revízie textu*:** 02/2021

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

Liek je viazaný na lekársky predpis. Liek je hradený z verejného zdravotného poistenia v indikácii stredne závažná až závažná ložisková psoriáza u dospelých. Skôr, ako liek predpíšete, obzrite sa, prosím, s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). SPC je dostupné na vyžiadanie na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, s. r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)232408400, <https://www.janssen.com/slovakia/>

Úspech pri určení správnej bioptickej diagnózy sa začína na klinickom pracovisku

Success in Determining the Correct Bioptic Diagnosis Begins in the Clinical Workplace

Adamicová, K.¹, Fetisovová, Ž.², Pěč, J.²

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

²Klinika dermatovenerológie Jesseniova lekárska fakulty v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Súhrn

Úspešné bioptické vyšetrenie kože je podmienené rozličnými faktormi. Ústrednou podmienkou je erudícia vyšetrujúceho diagnostika. Profesionálna zručnosť bioptika musí byť však podporená aj ďalšími podmienkami. *Conditiones sine qua non* podľa pracovného postupu možno rozdeliť na dve základné skupiny:

- tie, ktoré sa vykonávajú na klinických pracoviskách;
- tie, ktoré sa vykonávajú na pôde histopatologických pracovísk.

V príspevku sa autori venujú klinickej časti. Ide o správny výber najvhodnejšej časti s patologickým prejavom na histologické vyšetrenie, správnu techniku pri odbere materiálu a správny postup pri odosielaní materiálu.

Abstract

Biopsy skin examination is subject to various factors. The central condition is the erudition of the investigating doctor. However, professional biopsy skill must also be supported by other terms. According to the workflow, *conditiones sine qua non* can be divided into two basic groups:

- those which are carried out in clinical workplaces and
- those which are performed on the ground of histopathological workplaces.

The authors dedicate their present contribution to the clinical section. It is concerned with the correct choice of the most suitable part with a pathological manifestation for the histological examination, and also with the right technique in collecting the material and the right procedure in sending the material.

Výber miesta excízie

Výber miesta excízie spravidla závisí od ďalšieho spôsobu vyšetovania lézie. Miesto sa vyberá podľa toho, či sa v ďalšom postupe vyžaduje klasické histologické vyšetrenie, alebo aj/alebo imunofluorescenčné vyšetrenie.

Najčastejším vyšetrením je histologické vyšetrenie [1]. Odber materiálu a výber správneho miesta i štádia ochorenia patrí do kompetencie skúseného klinika [2]. Zvyčajne sú na vyšetrenie vhodné úplne vyvinuté ochorenia s najmarkantnejšími prejavmi. Začínajúce sa a končiacie štádia ochorenia nebývajú charakteristické. Takéto štádia ochorenia sa spravidla vyšetrujú pri zmenách dynamiky choroby, resp. pri posudzovaní liečebného efektu. V prípade výskytu zoskupených eflorescencií sa im dáva prednosť pred izolovanými. Vyberajú sa ložiská bez macerovaných častí, exkoriácií či vysoko navrstvených šupín a sekundárne neinfikované. Pľuzgiere sa vyberajú celé a úplne čerstvé, relevantný nález je do 8 hodín od ich vzniku, najneskôr do 24 hodín.

Z anulárnych prejavov sa vyberá časť okrajového lemu. Je vhodné vyhnúť sa fluktuujúcim hnisavým častiam.

Pri ochoreniach infiltrujúcich hlboké časti kože a sliznice treba viesť excíziu dostatočne hlboko, aby sa zachytilo zmenené tkanivo. Vred sa exciduje tak, aby sa zasiahla časť jeho okraja s kožou okolia, ako aj jeho spodina.

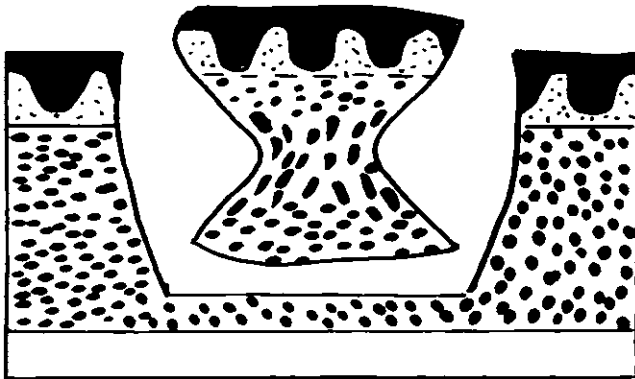
Ak to nevyžadujú mimoriadne okolnosti, je nevyhnutné rešpektovať kozmetický efekt. Aj sliznicové ložiskové afekcie sa excidujú tak, aby sa odobral prechod medzi zdravou a postihnutou časťou. Odber materiálu na imunofluorescenčné vyhodnotenie sa vykonáva z periférnejších úsekov pľuzgiernatých lézií, pretože pri použití priebojníka možno poškodiť materiál odsekutím najdôležitejších diagnostických častí, epidermy a periférnych úsekov pľuzgiera (Obr. 1).

Technika odberu materiálu

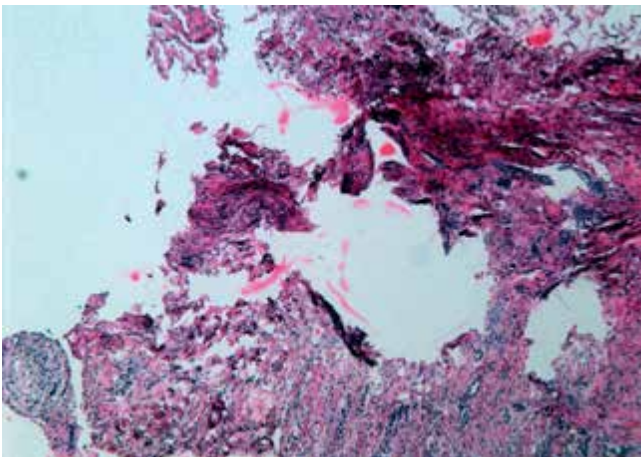
Bioptický materiál z kože je najvhodnejšie odoberať klasickou chirurgickou cestou, pretože umožňuje hodnotiť rôzne úrovne excidovaného tkaniva (trojrozmerné vyšetrenie). Menšie excízie z kože možno odobrať priebojníkom, čo je rúrkovitý nástroj na jedno použitie, najlepšie s priemerom

4 - 6 mm. Tento postup sa používa pri drobnejších povrchových léziách. Pri lokalizácii lézie v hlbších častiach dermy či podkožia sa nepoužíva „shave“ povrchový odber, ktorý nezasiahne pre vyšetrenie potrebnú léziu (Obr. 2). Cytologické postupy (dvojrzmerné vyšetrenie) sa využívajú pri cystických formách ochorenia, resp. pri exulcerovaných léziách.

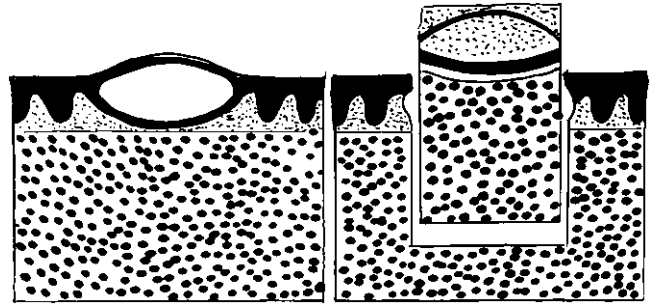
Pri excíziách sa dodržiavajú zásady asepsy. Pri anestézii sa preferujú lokálne anestetiká bez vazokonstrikčnej zložky, pretože by rušila vyšetrenie stavu kapilár. Excidované tkanivo sa neinfiltuje anestetikom priamo, ale iba jeho okolie. Možno použiť zvodovú anestéziu. Excidujú sa všetky vrstvy kože. Jemným chirurgickým háčikom sa zachytí iba cíp okraja excidovaného tkaniva. Reže sa vždy ostrým skalpelom, nožnice sa nepoužívajú, aby sa materiál nepomliaždil (Obr. 3, 4). Materiál sa NIKDY nedelí na časti „pre kontrolu“ na inom histopatologickom pracovisku. V rozdelenej excízii nie sú totožné histologické zmeny, preto ani výsledná diagnóza z rôznych pracovísk nemusí byť podobná.



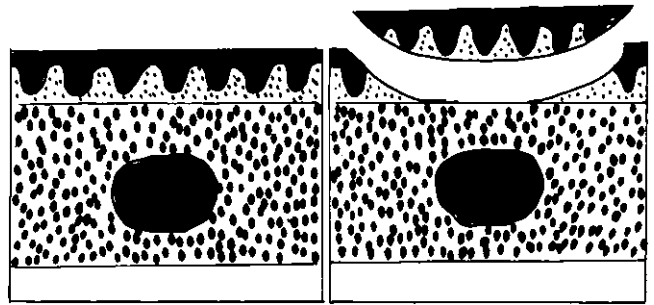
Obr. 3 • Stlačenie biptickej vzorky pomocou pinzety či klieští spôsobuje artificálnu zmenu tvaru buniek, čo sťažuje alebo znemožňuje histopatologické hodnotenie nálezu



Obr. 4 • Príklad suboptimálneho pribojníkom odobratého materiálu, nevhodného na biptické vyšetrenie. Malá vzorka kože (reálne 2 mm), bez epidermy, krašovaná, s výpadmi tkaniva a nezasiahnutím patologického ložiska. Klinik uvádzal ako diagnózu pigmentový névus (HE, obj. 120x)



Obr. 1 • Pribojníková biopsia cez pl'uzgier zvyčajne odsekne epidermálny povrch a okraj - dôležité tkanivá a miesta pre určenie diagnózy



Obr. 2 • Pri použití „shave“ metódy odberu sa nezasiahne v hĺbke uložené patologické ložisko

Postup pri zasielaní materiálu

Biopický materiál sa musí dostať z klinických pracovísk do biopického laboratória v takom stave, v akom bol z organizmu odobraný. Pri manipulácii sa nesmie poškodiť, a preto sa treba vyhýbať použitiu kovových inštrumentov, deleniu materiálu a násilnému vtlačaniu do tesných nádob. Najmenšie častice tkaniva sa vkladajú priamo do fixačného roztoku na hrote injekčnej ihly. Drobný biopický materiál z kože sa položí spodinou na podložku z filtračného papiera, pretože jednotlivé vrstvy tkaniva sa fixáciou nerovnako retrahujú. Pri manipulácii sa používa aj hrot injekčnej ihly. (Spracovanie materiálu na elektrónovomikroskopické a histochemické vyšetrenie je odlišné a je súčasťou kapitola postgraduálnych monografií.) Bežný biopický materiál sa premiestňuje anatomicou pinzetou, pričom sa excidované tkanivo drží za okraj. Operačné preparáty, napr. podkožné nádory, *in toto* sa vkladajú po uchopení obidvoma rukami do emitnej misky. Na vyšetrenie treba zasielať kompletný materiál. Tieto pravidlá sú vecou dohovoru medzi klinikom a erudovaným biopikom. Orientácia topografie väčšieho operačného útvaru sa zlepši označovaním. Používa sa čierny tuš najmä pre nefixované tkanivá. Ligatúra šijacím materiálom je vhodná tak pre nefixované, ako aj fixované materiály [3].

Fixácia tkanív

Pod fixáciou sa rozumie jemný, dôkladný spôsob uchovávaní tkanív, ktorý zabraňuje autolýze aj hnilobe. Umožňuje zachovať tkanivá v takom stave, v akom boli

vybrané z tela. Čím kratší čas uplynie od exstirpácie po fixáciu, tým priaznivejšie sú možnosti bioptickej diagnostiky. Fixačné roztoky prenikajú tkanivami pomerne pomaly. Fixačný roztok musí byť preto pripravený podľa predpisu, excízie treba doň vkladať čo najskôr po exstirpácii, pričom treba použiť dostatočne veľkú nádobu so širokým hrdlom (cca desaťnásobok fixačného roztoku v porovnaní s objemom bioptického materiálu) a zabezpečiť prístup fixačného roztoku ku všetkým stranám fixovaného tkaniva (na dno sa zvyčajne ukladá niekoľko vrstiev gázy, aby sa naň excízia neprilepila). Predstavám o ideálnom univerzálnom fixačnom roztoku na každodenné použitie pre klinické i patologické pracoviská sa približuje formalín (formol). Do predaja sa dostáva jeho 40 %-ný roztok. Riedením 1 dielu formolu s 9 dielmi vodovodnej vody sa pripraví 10 %-ný formol, t. j. 4 %-ný formaldehyd. V praxi je vhodné využívať tzv. tlmenný formol. Je to 10 %-ný formol tlmenný fosfátovým tlmivým roztokom. Výnimočne možno použiť aj koncentrovanejší roztok -10 %-ný formaldehyd (1 diel formolu a 3 diely vody).

Fixácia bežných excízií tkanív vo formole sa dokončí po 1 - 2 dňoch, pri ideálnej hrúbke tkaniva asi 5 mm. Okrem formolu sa niekedy využívajú aj iné fixačné prostriedky, ako je absolútny alkohol, acetón, sublimát, kyselina pikrová, kyselina chrómová, kyselina osmičelá, ľadová kyselina octová a iné. Tieto látky sa spravidla spolu kombinujú, aby vytvorili fixačné zmesi najvhodnejšie na uchovanie vyšetřovaných štruktúr. Medzi známejšie fixačné zmesi patrí Bakerov kalciový formol, Carnoyova tekutina, Zenkerova tekutina, Hellyho tekutina, Bouinov pikroformol, atď. Na špeciálne účely sa používajú osobité postupy. Niektoré histochemické či imunofluorescenčné metódy, dôkaz tukov a príprava peroperačných preparátov vyžadujú fixáciu rýchlym zmrazením pri nízkych teplotách a rezanie v kryostate alebo prípravu preparátov zlyofylovaného (v mraze vysušeného) materiálu.

Osobitú pozornosť si zasluhuje občas nesprávne použitý fyziologický roztok. Fyziologický roztok materiál nefixuje. Tkanivá sa v ňom po krátkom čase znehodnocujú. Voda poškodzuje jemné štruktúry buniek, čo spôsobuje problémy pri mikroskopickom hodnotení tkanív.

Bioptický materiál v nefixovanom stave možno na vyšetřenie zasielať iba v zdravotníckych zariadeniach s vlastným, rýchlo dostupným oddelením patológie. Zoznam materiálu, ktorý sa zasiela v nefixovanom stave, ako aj detaily transportu určuje patológ.

Transportné (tzv. Michelovo) médium sa používa na určovanie materiálu pre imunofluorescenčné, prietokovo-cytometrické, molekulové a genetické vyšetřenie tkaniva.

Spracovanie a archivácia tkaniva odobraného na bioptické vyšetřenie: fixovaný verus nefixovaný materiál – výhody a nevýhody

Správne spracovanie materiálu odobraného na bioptické vyšetřenie je v centre pozornosti správnej bioptickej diagnostiky. Tá nie je možná v suboptimálne spracovanom

tkanive. Fixácia každého tkaniva vrátane excízií z kože vo fixatívne (najčastejšie formalínovom) s na to nadväzujúcimi histologickými vyšetřeniami bola v 70. a 80. rokoch 20. storočia na niektorých pracoviskách patológie vystriedaná požiadavkou na dodávanie nefixovaného tkaniva. Bolo to najmä v tých prípadoch, keď klinikom supponovaná diagnóza predpokladala vyšetřiť dôkaz niektorých enzýmov (KF, NE, ANAE, a pod.) v kryorezoch. Rozvoj imunohistochemickej diagnostiky aplikovateľnej aj vo formalínom fixovanom a v parafíne zaliatom tkanive viedol k ústupu tejto požiadavky. V priebehu 90. rokov 20. storočia nastala postupne implementácia nových technológií, a to prietokovo-cytometrickej, resp. molekulovobiologickej a genetickej analýze bioptického materiálu. Z tohto dôvodu sa vynorila otázka, či má patológ vyžadovať dodanie fixovaného, alebo nefixovaného materiálu. Okrem toho dnes k tomu pribudli ďalšie otázky, ktoré sa viažu na diskusiu o zriadení nádorovej „banky“ na archivovanie nefixovaného materiálu [3].

O uskladnení bioptického materiálu možno povedať toto:

- a) prioritou každej bioptickej diagnostiky je pravidlo, že vždy musí mať prednosť adekvátne vyšetřenie dostatočného množstva tkaniva po štandardnej (najčastejšie formalínovej) fixácii, a až po zabezpečení tejto požiadavky možno uvažovať o ďalších postupoch;
- b) v prípade veľkej vzdialenosti medzi klinickými ambulatnými alebo posteľovými zariadeniami, v ktorých sa odoberá materiál na biopsiu a miestnym pracoviskom patológie, keď hrozí autolytické poškodenie, treba tkanivo bezprostredne po odbere vložiť do fixatíva. To isté platí aj pre zariadenia, ktoré odosielajú exstirpované tkanivo poštou alebo inou dopravou, alebo pre pracoviská patológie, ktoré nemajú suplementárne laboratória genetických analýz ani príslušnú technologickú výbavu na zmrazovanie tkaniva na požadovanej úrovni $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ v „banke“;
- c) prípadné dodanie nefixovaného materiálu (zabaleného do gázy navlhčenej fyziologickým roztokom, nie ponoreného do fyziologického roztoku!) musí byť vopred dohodované s pracoviskom patológie ad hoc alebo musí byť dohodovaný vopred dohodnutý algoritmus postupu, aby sa zabránilo eventuálnemu znehodnoteniu tkaniva odobraného na bioptické vyšetřenie. Rozhodnutie o rozdelení materiálu na časť určenú na fixáciu a na časť na iné analýzy musí byť vždy v rukách zodpovedného patológa alebo po dohode povereného klinického pracovníka [4]. Obaja potom preberajú zodpovednosť za ďalšie adekvátne spracovanie biopsie podľa existujúcich štandardov a okrem vlastných bioptických analýz v spolupráci s ďalšími spolupracovníkmi následne zabezpečujú:

- kvalitnú fixáciu,
- zhotovenie vzoriek na analýzu s použitím interfázovej fluorescenčnej in situ hybridizácie (FISH),
- odber a spracovanie tkaniva na prípadné prietokovo-cytometrické vyšetřenie,

- prípadnú izoláciu nukleových kyselín z natívneho materiálu a ďalšie vyšetrenia pomocou genetických a molekulovobiologických metód v laboratóriách patológie,
- prípadný odber a archiváciu tkaniva v hlboko mraziacom zariadení,
- ak pracovisko patológie nedisponuje potrebným laboratórnym suplementom, treba dohodnúť spoluprácu s pracoviskom, ktoré takéto možnosti má,
- zvyšné - v analýzach nespotrebované - formalínom fixované tkanivo alebo nespotrebované parafínové rezy sa musia uskladniť až do skončenia vyšetrenia daného prípadu,
- legislatívne nedokonale doriešenou otázkou, ktorá súvisí s kapacitou pracovísk, je otázka času archivácie mikroskopických preparátov a parafínových bločkov. Niektoré postupy odporúčajú, najmä pri nádorových diagnózach, archivovať zafarbené preparáty minimálne 10 rokov a bločky 30 rokov [5].

Opatrenia zabraňujúce zámene bioptického materiálu

Na klinických pracoviskách s väčšou operačnou či endoskopickou prevádzkou môže nastať zámena materiálu, čo môže zapríčiniť závažné zanedbanie zásad a postupov práce. Zámena sa môže týkať buď jedného pacienta, keď sa mu odoberie naraz viac vzoriek, alebo sa môže zameniť materiál od dvoch pacientov operovaných v ten istý deň. Takejto nepríjemnej situácii možno predísť tým, že sa všetky práce súvisiace s manipuláciou s materiálom určeným na vyšetrenie vykonávajú pri plnom sústredení, keď sa technické pomôcky pripravujú už pred operačným výkonom a precízne sa dodržiava poradie pracovných úkonov: bioptický materiál sa vkladá do neoznačenej nádoby, ihneď po vložení materiálu do nádoby sa napíšu na štítok identifikačné údaje, ako aj poradové číslo vzorky. Dbá sa na to, aby sa štítok neodlepil a aby údaje zostali čitateľné.

Pri preprave sa nesmie zabúdať na etickú a estetickú stránku transportu.

Sprievodný list k zásielke bioptického materiálu

Bioptická sprievodka je, žiaľ, najčastejšie jedinou formou spolupráce klinika s patológom v biopsii. Aj z tohto dôvodu je potrebné, aby boli všetky vyznačené rubriky sprievodky starostlivo vyplnené. V zásade sa treba zamerať na nasledujúce informácie:

- meno pacienta napísať tak, ako je uvedené v občianskom preukaze, v prípade zahraničného občana v pase;
- vek sa uvádza presným dátumom narodenia. Vždy sa uvádza rodné číslo a číslo poisťovne;
- adresa (mesto, ulica a číslo domu) môže pomôcť vypátrať predchádzajúci nález i pri skomolení mena;
- treba uviesť (ak existuje) číslo predchádzajúceho bioptického vyšetrenia a čas začatia ochorenia;
- klinické a laboratórne údaje je vhodné uviesť v takom rozsahu, ktorý zodpovedá diagnostickému významu prípadu, rozmeru a počtu exstirpovaného materiálu;

- treba zaznamenať anamnestické údaje vo vzťahu k terajšiemu ochoreniu, najvýznamnejšie objektívne nálezy a najzávažnejšie liečebné procedúry.

V každom prípade je nevyhnutný názor ošetrojúceho lekára vyjadrený diagnózou, resp. indikáciou odberu. Na záver treba uviesť požiadavky ošetrojúceho lekára na patológa v diagnostike.

Význam klinických informácií pre exaktné posúdenie bioptického nálezu

Erudovaný klinik, ktorý v praxi používa správnu techniku odberu materiálu, dodržiava dohodnutý postup pri jeho zasielaní na diagnostické pracovisko, vie správne využívať spektrum fixačných postupov na uchovanie tkanív, ako aj dodržiava opatrenia zabraňujúce zámene bioptického materiálu, môže od bioptika očakávať jednoznačný diagnostický záver. Problémom ostáva už iba zdánlivo jednoduchá činnosť a tou je vyplnenie sprievodného listu k zásielke bioptického materiálu. Bioptická sprievodka (či už papierová, alebo elektronická) je na prevažnej väčšine pracovísk, žiaľ, najčastejšie jedinou formou spolupráce klinika s patológom. Aj z tohto dôvodu je potrebné, aby boli všetky vyznačené rubriky sprievodky starostlivo vyplnené. V zásade sa treba zamerať na nasledujúce informácie:

- Odosielateľ: vypísanie zariadenia a oddelenia, kde sa výkon diagnostikoval a vykonal, s adresou a nákladovým strediskom, zaručuje možnosť presného odoslania diagnostického nálezu pracovisku a možnosť následného zúčtovania výkonu. Ak sa na jednom klinickom pracovisku diagnostikuje, ale chirurgický výkon sa realizuje na ďalšom pracovisku, je vhodné uviesť obidve pracoviská (výsledky môžu byť na ne zaslané bez nevyhnutnosti zhotovovať ďalšie vyžiadané kópie). Ideálne je, keď sprievodku vyplní ošetrojúci lekár, a nie chirurg z údajov na sprievodnom „výmennom“ lístku.
- Meno pacienta a ďalšie údaje: vyplniť meno pacienta nerobí nikomu problém. Problémy s evidenciou a opätovné vyhľadávanie údajov v registri môžu spôsobiť nesprávne napísané cudzokrajné mená alebo mená typu „Jozef Ferko“, z ktorých nie je jasné, ktoré je krstné meno a ktoré priezvisko. Odporúča sa akýmkoľvek spôsobom zvýrazniť priezvisko. Registrácia na pracoviskách patologickej anatómie je spravidla podľa abecedného zoznamu priezvisk. Rodné číslo pacienta aj jeho poisťovňa niekedy v údajoch chýbajú. Pre dokumentačnú pracovníčku to vždy znamená zložité a zdĺhavé pátranie po týchto údajoch. V prípade neúspechu v hľadaní znáša finančnú stratu bioptické pracovisko.
- Vek pacienta sa zvyčajne vypočíta z dátumu narodenia alebo rodného čísla. Údaj o rodnom čísle je dôležitý ako informácia pre poisťovňu potrebná je na preplatenie výkonov. Pre diagnostikujúceho patológa, ktorý pacienta nevidí a diagnózu stanovuje iba na základe „kúska excízie“, je vek pacienta nevyhnutným údajom.

Existuje množstvo ochorení nádorového či nenádorového pôvodu, ktoré sa takmer výlučne vyskytujú v určitej vekovej skupine. Ako príklad možno uviesť *incontinentia pigmenty* novorodenec-kého veku či seboroickú veruku, epitelové malígne nádory kože (spinocelulárny karcinóm či bazalióm) v pokročilom veku.

- Adresa pacienta: adresa pacienta sa môže zdať klinikovi nepodstatným údajom pre bioptika. Aktuálna je však u pacientov s rovnakými menami a chybné uvedenými či niekedy aj rovnakými rodnými číslami. Je nevyhnutná v prípade žiadosti o opätovné pozvanie pacienta na ďalšie vyšetrenie, ak nenastane zhoda diagnóz a sú potrebné ďalšie vyšetrenia pacienta.
- Predchádzajúce bioptické vyšetrenia: riadok s týmto údajom najčastejšie zostáva prázdny. A pritom v algoritme povinností patológa ide o závažnú absenciu informácie. Úlohou patológa nie je len stanoviť diagnózu, ale pomerne často aj určiť dynamiku zmien patologického obrazu napríklad po celkovej alebo lokálnej terapii. Býva to napríklad pri systémovej terapii ťažkých chronických dermatóz, ako aj pri zložitých terapeutických postupoch lymfoproliferatívnych ochorení, recidivujúcich nádorových procesoch, metastázach apod. V tejto rubrike by sa podľa možnosti mali uvádzať aj všetky doteraz vykonané histopatologické vyšetrenia pacienta i bez aktuálnej kauzálnej súvislosti. Patológovia navzájom často konzultujú nálezy s inými pracoviskami. Preto treba uviesť údaje o histopatologickom vyšetrení a jeho číslo aj v prípade, keď bol pacient vyšetrený na inom pracovisku.
- Predmet vyšetrenia: o údajoch uvádzaných pri vyplňovaní tejto rubriky sa trajú celú históriu. Neprekonateľný je zápis, dávnejšie uvedený klinikom z nemenovaného pracoviska, ktorý do tejto rubriky napísal „koža z vojaka“. Aj v súčasnosti sa vyplňuje nedbalo, napríklad vo veľkej časti bioptických sprievodiek sa uvedie predmet vyšetrenia - „tumor“, „lézia“ alebo „patologické ložisko“. Nedostatočné údaje o predmete vyšetrenia zaťažuje patológa stratou času na študovanie a v konečnom následku spôsobuje použitie redundantných vyšetrovacích metód a nakoniec aj predĺženie času určeného na definitívnu diagnózu, čo môže poškodiť pacienta. Významným údajom je lokalizácia lézie. Určitou pomôckou, napríklad pre diagnózu morfeaformného (invazívneho) bazocelulárneho karcinómu, je spresnenie lokalizácie exulcerujúceho nádoru v oblasti kože mihalnic, spánkovej oblasti, a pod. Prítom požadovaná (a klinikmi iba málo uvádzaná) T-kódová klasifikácia má dosť numerických symbolov na bližšiu špecifikáciu lokalizácie.

Grafické znázornenie lézie je tým najjednoduchším a niekedy najvýstižnejším údajom o mieste, z ktorého sa excízia odobrala. Nie je potrebný „umelecký výkon“, stačí načrtnúť pomery v bezprostrednej blízkosti a miesto

odobratia excízie, či už bolo vykonané z periférie lézie, alebo jej centra [6]. Tento spôsob je uľahčením najmä pre klinikov s menšou verbálnou schopnosťou.

Klinický priebeh, terapia, ožarovanie a klinická diagnóza: „Tu tváre v.s. neo“ je príkladom nevhodného vyplnenia tejto rubriky. V záujme rýchlej a presnej diagnózy je podstatné uvádzať opis prvých príznakov, ich zmeny a čas trvania ochorenia. Biopticky veľmi podobné lézie nemetastazujúci keratoakantóm verus spinocelulárny karcinóm sa odlišujú rýchlosťou rastu. Kým keratoakantóm rastie rýchlo (týždne, mesiace), spinocelulárny karcinóm sa vyvíja dlhší čas. Iným príkladom je pyogénny granulóm a kapilárny hemangióm. Podobne významný je aj údaj, či existovala a aký mala vzhľad predchádzajúca lézia (dysplastický névus verus radiálne sa šíriaci malígny melanóm). Pri excíziách z hlbších tkanív je potrebný aj údaj o súvislosti nádoru s okolitými anatomickými štruktúrami. Lézie periférnych nervových štruktúr sa napríklad v rámci diferenciálnej diagnostiky v skupine nádorov z mäkkých tkanív jednoznačne potvrdzujú najmä pri makroskopicky zistenej súvislosti s nervom.

Terapia často mení vzhľad patologickej lézie. Bez potrebnej informácie patológ zvyčajne opisuje „veľmi chudobné zápalové a proliferatívne procesy“, napríklad pri dermatózach. Jednoznačne však posúdi prítomnosť atrofie kože, ak má údaj o tom, že sa dlhodobo aplikovali kortikosteroidové externá. Úspešne pokračujúca cytostatická terapia zvyčajne spôsobí výraznú nekrotizáciu proliferujúcich buniek, čo môže bioptik interpretovať ako „rozsiahle nekrózy v nádore“, čo v iných prípadoch znamená vyšší stupeň malignity nádoru. Ožarovanie tkaniva mení najmä charakter väziva. Klinická diagnóza by nemala chýbať, aj keď sa materiál na biopsiu posielal práve vtedy, keď obraz ochorenia nie je jednoznačný. Vhodnejšie je uviesť aspoň spektrum možných makroskopických diagnóz ako nijakú. O fixácii materiálu sa hovorí v inej kapitole.

Detaily, ako je dátum odoslania, ktorý sa na pracoviskách patológie dopĺňa o dátum prijatia a meno s podpisom lekára zodpovedného za vyplnenie sprievodky, sú dôležité tak pre ďalší kontakt klinika a bioptika, ako aj pre možné súdne dohry pri nezrovnalostiach obsahu či formy dokumentácie [2].

Preberanie materiálu

Bežnú operačnú biopsiu sanitári donesú na oddelenie patológie v určených prijímacích hodinách. Materiál aj čitateľne vypísaný bioptický lístok ešte raz prekontrolujú so zodpovednou pracovníčkou patológie a prevzatie materiálu si ňou nechajú podpísať do príslušného zošita.

Ďalšie spracovanie materiálu je vo výlučnej kompetencii pracovníkov patológie. Poverená laborantka prideli materiálu bioptické číslo, ktoré výrazne zapíše na bioptický sprievodný lístok. Nacionálne, číslo a klinické údaje z bioptického lístka sa prepisujú do počítača. Napriek dokonalej počítačovej technike sa odporúča prax, zavedená na martinskej patológii – zapisovanie údajov z príjmu materiálu do osobitnej bioptickej knihy. Táto „nadpráca“ sa veľakrát ukázala ako užitočná pri riešení nezrovnalostí ohľadom doručenia materiálu.

Literatúra

1. Adamicová K. Biopsia kože. JLF UK;2008: 100, ISBN 978-80-969953-6-4.
2. Adamicová K, Fetisovová Ž. Význam klinických informácií pre exaktné posúdenie bioptického nálezu. Lekárske listy 2003;33:17-18.
3. Galbavý Š. Nádorová tkanivová „banka“. Onkológia 2007;2(5): 274-277. ISSN 1336-8176.
4. McKee PH, Calonje,E, Grantner SR. Pathology of the Skin. With clinical correlations. China: Elsevier Mosby, 2005;2: 1 498–1 513. ISBN 0-323-03672-4.
5. Plank L. Pohľad patológa-bioptika na diagnostiku malígnych lymfómov. Onkológia 2008; 2:80-85.
6. Vestník MZ SR o17/c0/2006 Konceptia v odbore patologická anatómia. <https://www.epi.sk/vestnik-mzsr/2006-c0-o17/vsetky-znenia>.

Skyrizi®

(rizankizumab)

Dlhotrvajúca účinnosť a bezpečnosť

Liek Skyrizi® je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu¹.

58%

pacientov dosiahol
PASI100
v **136. týždni**²

85%

pacientov dosiahol
PASI 90
v **136. týždni**²

Podávajú sa

4

udržiavacie
dávkové ročne¹

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 škrčka 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 4. týždni 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 neodzní 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 očkování 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 fertílnom 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:** apríl 2020. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

Pred predpísaním lieku sa oboznámte, prosím, so Súhrnom charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na vyzhľadanie 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: apríl 2020. 2. Papp et al. Long-Term Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab: Results From the Open-Label Extension Study LIMMittess, AAD 2020 Poster 14027.

Liečba pacientov so psoriatickou chorobou s periférnou alebo axiálnou formou artritídy

The Treatment of Patients with Psoriatic Disease with Peripheral or Axial Form of Arthritis

Semančík, J.

Reumatologická ambulancia, IV. Interná klinika, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach a Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura Košice

korešpondencia: jurajsemancik@gmail.com

Súhrn

Psoriatická artritída je častou súčasťou psoriatickej choroby, ktorá sa spája s významne zhoršenou kvalitou života pacientov. Psoriatická artritída je heterogénne ochorenie so šiestimi kľúčovými prejavmi ako je periférna artritída, entezitída, daktylitída, axiálne postihnutie podobné ankylozujúcej spondylitíde a postihnutie nechtov. U psoriatickej artritídy a axiálnej spondyloartritídy, kam patrí nonrádiografická spondyloartritída a ankylozujúca spondylitída, bývajú časté extraartikulárne prejavy ako uveitídy alebo zápalové ochorenia čreva a pridružené ochorenia (hypertenzia, diabetes, MACE, duševné poruchy). Významným prínosom v diagnostike a manažmente choroby sú nové CASPAR kritériá a hodnotenie aktivity pomocou DAPSA skóre. V liečbe využívame NSAID, lokálnu liečbu na psoriázu, syntetické chorobu modifikujúce lieky, a biologickú liečbu TNF inhibítormi a novšie inhibítormi IL-17, IL-12/23 a IL-23, a syntetické DMARDs - JAK inhibítory.

Kľúčové slová: psoriáza, periférna, axiálna artritída, lokálna, systémová, biologická liečba

Abstract

Psoriatic arthritis is a common manifestation of psoriatic disease, which is often associated with an important decrease in the health related quality of life. Psoriatic arthritis is a heterogeneous disease with six different key clinical manifestations such as peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, axial disease resembling ankylosing spondylitis and nail disease. In psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis, which includes nonradiographic spondyloarthritis and ankylosing spondylitis there are common extraarticular manifestations such as uveitis or inflammatory bowel disease and other comorbidities (hypertension, diabetes, MACE, mental disorders). The novel classification criteria for psoriatic arthritis such as the CASPAR criteria, and the disease activity index DAPSA are significant improvements in the psoriatic arthritis classification and in the disease management. The treatment of PsA consists of NSAIDs, topical treatment for psoriasis, conventional synthetic DMARDs, biological therapies such as TNF inhibitors and more lately novel therapies inhibiting IL-17, IL-12/23 and IL-23 and synthetic DMARDs - JAK inhibitors.

Key words: psoriasis, peripheral, axial arthritis, local, system, biologic treatment

Úvod

Psoriatická artritída je chronická zápalová artropatia asociovaná s psoriázou, ktorej súčasťou je postihnutie periférnych kĺbov, axiálneho skeletu, entezitída a daktylitída. Je častou súčasťou psoriatickej choroby, podľa štúdie Alinaghiho a kol. je prevalencia psoriatickej artritídy v európskej populácii pacientov so psoriázou 22,7 % [1]. PsA je súčasťou skupiny ochorení – spondyloartritíd, kde zaraďujeme axiálne formy - nonrádiografickú spondyloartritídu a ankylozujúcu spondylitídu, a periférne formy – PsA, nediferencovanú PsA, reaktívnu artritídu a artritídu asociovanú so zápalovými črevnými ochoreniami.

Klasicky je rozlišovaných 5 typov PsA podľa Wrighta a Molla: postihujúca DIP kĺby, asymetrická oligoartritída, polyartritída, spondylitída a arthritis mutilans [2]; v klinickej praxi toto rozdelenie absolútne neplatí.

Izolované axiálne postihnutie pri psoriatickej artritíde je zriedkavé, vyskytuje sa u približne 5 % pacientov s psoriatickou artritídou, oveľa častejšia kombinácia periférnej a axiálnej manifestácie [13]. Výskyt HLA-B27 je častejší u pacientov s axiálnou formou PsA než s periférnou PsA, aj keď nižší než u ankylozujúcej spondylitídy. Charakter postihnutia chrbtice a sakroiliakálnych kĺbov je iný než pri AS, s častejším výskytom unilaterálnej sakroileitídy a náhodnou distribúciou syndezmofytov pozdĺž chrbtice s rovnako častým výskytom marginálnych a paramarginálnych syndezmofytov chrbtice [14].

V diagnostike používame CASPAR klasifikačné kritériá, zahŕňajúce vstupné kritériá (artritída, entezitída, axiálne postihnutie) a jednotlivé položky: prítomná psoriáza, osobná/rodinná anamnéza psoriázy, postihnutie nechtov, neprítomnosť RF, daktylitída, rádiografický dôkaz

juxta-artikulárnej osteoprodukcii s "cut-off" hodnotou 3 body [3]. Diagnóza PsA je u polovice pacientov diagnostikovaná s oneskorením až 2 roky [4].

Na hodnotenie aktivity ochorenia používame DAPSA skóre s hodnotením počtu bolestivých (68) a opuchnutých kĺbov (66), bolesti a celkového hodnotenia stavu na vizuálnej analógovej škále a objektívneho kritéria merania zápalovej aktivity pomocou CRP [5].

Liečba psoriatickej artritídy

V súčasnosti je vypracovaných viacero odporúčaných postupov v liečbe PsA, ako sú GRAPPA (2015), ACR/NPF (2018), EULAR (2019). Na Slovensku sa riadime predovšetkým odporúčaniami Európskej ligy pro reumatizmu (EULAR) [6]. Podľa týchto odporúčaní je liečba PsA rozdelená do viacerých úrovní s využitím viacerých druhov liekov ako NSAID, lokálne a systémové glukokortikoidy, csDMARDs, biologická liečba s cieľením na rôzne cytokíny (TNF, IL-17, IL-12/23, IL-23), malé molekuly (inhibítory PDE4 a JAK inhibítory). Výber konkrétneho liečiva zohľadňuje jednotlivé manifestácie ochorenia, závažnosť psoriázy, prítomnosť kontraindikácií jednotlivých liečiv, názor pacienta.

Lokálna liečba

V prípade monoartikulárneho postihnutia alebo entezitídy je možné lokálne instilovať glukokortikoid, v prípade entezitídy ideálne pod USG kontrolou.

Systémová liečba

Glukokortikoidy per os v prípade polyartikulárneho postihnutia, len krátkodobo vzhľadom na nežiaduce účinky, absenciu klinických štúdií potvrdzujúcich ich prínos a riziko vzplanutia psoriatickej kožnej choroby pri ich detrakcii. Nesteroidové antiflogistiká sa používajú pri ľahkých formách na zmiernenie muskuloskeletálnych prejavov a príznakov [6].

Chorobu modifikujúce lieky (csDMARDs)

Medzi csDMARDs zaraďujeme metotrexát, leflunomid a sulfasalazín. Účinkujú na periférne kĺbne prejavy, účinok pri entezitídach a daktylitídach je slabší. Zvyčajne je prvou voľbou metotrexát, ktorého výhoda je aj účinok na kožné postihnutie. MTX používame v dávkach 15 - 25 mg týždenne. Kyselina listová znižuje výskyt nežiaducich účinkov MTX. csDMARDs nemajú účinok pri axiálnom postihnutí.

Biologická liečba

Ďalším stupňom v terapeutickom rebríčku sú inhibítory TNF, IL-17, IL-12/23, IL-23. Jednotlivé preparáty volíme podľa dominantného klinického prejavu, rozsahu kožného postihnutia a komorbidít.

Inhibítory TNF

Medzi TNF inhibítory zaraďujeme monoklonálne protilátky (adalimumab, golimumab, infliximab), pegylovaný FaB fragment (certolizumab), solubilný TNF receptor (etanercept). Vyznačujú sa účinnosťou na všetky domény PsA vrátane entezitíd, taktiež spomaľujú rádiografickú progresiu ochorenia (ako napr. adalimumab v štúdiu ADEPT alebo certolizumab v štúdiu RAPID-PsA) [15, 16]. Adalimumab je liekom voľby v prípade konkomitantnej uveitídy alebo zápalového črevného ochorenia. Pred začatím a počas liečby je nutný skrining latentnej TBC pred začatím a počas liečby. Okrem TNF receptora sú kontraindikované pri srdcovom zlyhávaní triedy III a IV podľa NYHA, nie sú vhodné u pacientov s malignitami a demyelinizačnými ochoreniami CNS.

Inhibítory IL-17

Inhibítory IL-17 majú preukázanú účinnosť v liečbe psoriatickej choroby. Výhodou je výborný bezpečnostný profil, s nízkym rizikom reaktívacie latentnej TBC. Patria sem sekukinumab a ixekizumab. Sekukinumab má v liečbe periférnej artritídy a entezitídy numericky lepšiu odpoveď ako adalimumab, spojenú s vyššou retenciou k liečbe, ako ukázala štúdia EXCEED [7]. Sekukinumab je rovnako účinný aj pri axiálnej forme ochorenia, ako ukázalo klinické skúšanie MAXIMISE [8] a spomaľuje rádiografickú progresiu [17]. Je účinný aj u biologicky naivných aj u biologikám exponovaných pacientov, bez ohľadu na konkomitantnú liečbu MTX [10]. V experimentálnej štúdiu bol účinný aj v predklinických štádiách PsA u pacientov s psoriázou a artralgiami [11]. Limitáciou je neúčinnosť pri uveitíde a zápalových črevných ochoreniach.

Inhibítory IL-12/23

Ustekinumab je inhibítor p40 podjednotky IL-12 a IL-23, je indikovaný v liečbe PsA a psoriázy. V porovnaní s inhibítormi IL-17 a TNF je menej účinný [9], podľa odporúčaní EULAR je možné ho použiť v prípade periférnej artritídy a relevantnom kožnom postihnutí [6].

Inhibítory IL-23

Zatiaľ poslednou molekulou zaregistrovanou EMA na liečbu psoriatickej artritídy je monoklonálna protilátka guselkumab.

Apremilast

Apremilast je malá molekula ktorá inhibuje fosfodiesterázu 4 (PDE4). Je menej účinná v liečbe PsA než ostatné skupiny liekov, výhodou je dobrá tolerancia, možnosť podávania pri chronických infekciách a aktívnom malignom ochorení a v prípade, ak sa nedá použiť v liečbe bDMARD alebo JAK inhibítora [6].

Inhibitory JAK

Podľa odporúčaní EULAR sú JAK inhibitory v liečbe indikované po zlyhaní inhibitorov cytokínov, prípadne pri silnej preferencii pacienta pre liečbu per os. Majú nižšiu účinnosť v liečbe kožnej choroby. Nepoužívajú sa pri axiálnom postihnutí [6].

Stratégia liečby PsA

Liečba podľa EULAR algoritmu je rozdelená do niekoľkých úrovní. V prvej úrovni v prípade polyartritídy, oligoartritídy, entezytídy a axiálneho postihnutia je indikované podanie NSAID a lokálnej liečby glukokortikoidmi. Pri neúspechu tejto liečby, pri polyartritíde podávame liečivá druhej úrovne - csDMARDs, zvyčajne metotrexát. Pri zlyhaní csDMARDs je indikované podávanie biologickej liečby, ako liečiv tretej úrovne. Približne 50 % pacientov s PsA vyžaduje biologickú liečbu [12]. Pri voľbe preparátu zohráva úlohu prítomnosť komorbidít, rozsah kožného postihnutia, plánované tehotenstvo. V prípade periférneho postihnutia môžeme podať TNFi, IL-17i, IL-12/23i, pri axiálnej forme ochorenia TNFi alebo IL-17i. Inhibitor IL-17 je preferovaný

pri závažnejšom kožnom postihnutí. V prípade uveitídy a IBD sú podávané TNFi, v tehotenstve máme možnosť podávať certolizumab. V prípade neúčinnosti/nedostatočnej účinnosti prvého biologického lieku realizujeme zmenu lieku. V prípade axiálneho postihnutia TNFi za IL-17i a naopak. Pri artritíde/entezytíde zmeníme pôvodný biologický liek za liek s iným mechanizmom účinku, prípadne JAKi alebo apremilast po zohľadnení komorbidít a ostatných manifestácií psoriatického ochorenia.

Pri liečbe sa riadime princípom *treat-to-target*, za použitia kompozitných indexov v hodnotení aktivity ako ACR, DAPSA v prípade periférnej artritídy a BASDAI alebo ASAS pri axiálnej forme [6]. Cieľom je dosiahnutie remisie alebo nízkej klinickej aktivity.

Záver

Psoriatická artritída ako závažná manifestácia psoriatickej choroby významne znižuje kvalitu života pacientov. V súčasnosti máme na výber zo širokej škály účinných liečiv, od malých molekúl po ciele biologické liečivá s možnosťou liečby podľa prevažujúcej klinickej manifestácie, s účinkom aj na kožné prejavy.

Zoznam skratiek

ACR/NPF	American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation	IL	Interleukín
ASAS	Assesment of SpondyloArthritis	JAK	Janusova kináza
BASDAI	Bath Ankylosing spondylitis disease activity index	MTX	Metotrexát
CASPAR	Classification criteria for Psoriatic ARthritis	NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
csDMARD	conventional synthetic disease modifying drug	NYHA	New York Heart Association
DAPSA	Disease activity in psoriatic arthritis	PsA	Psoriatická artritída
EULAR	European League Against Rheumatism	RF	Reumatoidný faktor
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis	AS	Ankylozujúca spondylitída
		TNFi	Tumor Necrosis Factor inhibitors

Literatúra

- Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, Gottlieb AB, Gisondi P, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jan;80(1):251-265.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29928910.
- Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-2673. doi: 10.1002/art.21972. PMID: 16871531.
- Karmacharya P, Wright K, Achenbach SJ, Bekele D, Crowson CS, Ogdie A, Duarte-García A, Ernste FC, Tollefson MM, Davis JM 3rd. Diagnostic Delay in Psoriatic Arthritis: A Population Based Study. *J Rheumatol.* 2021 Feb 15;jrheum.201199. doi: 10.3899/jrheum.201199
- Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:811-818.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:700-712.
- McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, Masmitha JG, Goupille P, Korotaeva T, Gottlieb AB, Martin R, Ding K, Pellet P, Mpofu S, Pricop L; EXCEED Study Group. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2020 May 9;395(10235):1496-1505. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30564-X. Erratum in: *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1694.

8. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, Schulz B, Rissler M, Nagar K, Perella C, Coates LC. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 17:annrheumdis-2020-218808. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218808.
9. Zhang H, Wen J, Alexander GC, Curtis JR. Comparative effectiveness of biologics and targeted therapies for psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2021 Apr;7(1):e001399. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001399.
10. Blair HA. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2021 Mar;81(4):483-494. doi: 10.1007/s40265-021-01476-3. Epub 2021 Mar 4. Erratum in: *Drugs*. 2021 Apr 15.
11. Kampylafka E, Simon D, d'Oliveira I, Linz C, Lerchen V, Englbrecht M, Rech J, Kleyer A, Sticherling M, Schett G, Hueber AJ. Disease interception with interleukin-17 inhibition in high-risk psoriasis patients with subclinical joint inflammation-data from the prospective IVEPSA study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jul 26;21(1):178. doi: 10.1186/s13075-019-1957-0. PMID: 31349876; PMCID: PMC6659205. Kampylafka E, et al. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jul 26;21(1):178.
12. Gorlier C, Orbai AM, Puyraimond-Zemmour D, et al. Comparing patient-perceived and physician-perceived remission and low disease activity in psoriatic arthritis: an analysis of 410 patients from 14 countries. *Ann Rheum Dis* 2019;78:201-208.
13. Feld J, Chandran V, Haroon N, et al. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol* 14, 2018;363-371.
14. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:701-707.
15. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT) *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:702-709.
16. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure *RMD Open* 2015;1:e000119. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000119.
17. Mease PJ, B.M. Landewé R, Rahman P, et al. LB0006 Subcutaneous secukinumab 300mg and 150 mg provides sustained inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis over 2 years: Results from the phase 3 FUTURE 5 trial *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:262.

*Publikácia článku bola podporená spoločnosťou Novartis Slovakia, s.r.o.
SK2107065136*

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.

taltz®
(ixekizumab)

Úplne čistá koža, ktorá pretrváva dlhodobo a výsledok je viditeľný rýchlo¹⁻³



Prvý a jediný inhibítor IL-17A, ktorý
preukázal superioritu v priamom
porovnaní s guselkumabom.^{3*}
Taltz má účinnosť pretrvávajúcu počas 5 rokov.²

TALTZ
5 INDIKÁCIÍ
SCHVÁLENÝCH¹

Ložisková
psoriáza
u dospelých

Ložisková
psoriáza
u detí

r-axSpA | nr-axSpA
PsA

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:

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 kandidátni 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 kandidátni na systémovú liečbu. Liečba aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali 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 nevylieči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zväzťe protituberkulóznou liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivosť, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivosť. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivosť, 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, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie a infekcie horných dýchacích ciest. Ďalej boli hlásené: tinea, herpes simplex, chrípka, rinítida, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, neutropénia, trombocytopenia, angioedém, anafylaxia, orofaryngeálna bolesť, nevoľnosť, zápalové črevné ochorenie, žihľavka, vyrážka, ekzém. **Interakcie:** Neužívajte 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 dojčenie alebo ukončiť podávanie Taltzu. **Podmienky uchovávania:** uchovávajte v chladničke (2°C–8°C). Neuchovávajte v mrazničke, chráňte pred svetlom. Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/1/15/1085/002. **Dátum poslednej revízie textu:** január 2021.

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.

Referencie:

1. SPC TALTZ 2. Leonardi, C., Reich, K., Foley, P. et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab Through 5 Years in Moderate-to-Severe Psoriasis: Long-Term Results from the UNCOVER-1 and UNCOVER-2 Phase-3 Randomized Controlled Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2020). <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00367-x> 3. Blauvelt A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab versus guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019 Dec 30;doi:10.1111/bjd.18851. (Epub ahead of print)

* Priama porovnávací štúdia u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou (n=1027).

Superiorita ixekizumabu v 12. týždni: podiel pacientov s odpoveďou PASI 100 (41 % ixekizumab vs. 25 % guselkumab; p < 0,001).

Dátum schválenia materiálu: 06/2021

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 nie je
len o koži***

Psoriatická choroba môže byť prítomná aj keď koža vyzerá čistá¹

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

Skrátaná 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 a *pediatrických pacientov (dospievajúci a deti vo veku od 6 rokov), ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. ● Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, keď odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu (*disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nebola dostatočná. ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy * (AS, axiálnej spondyloartritídy s rádiografickým dôkazom) u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná. * Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpA) s objektívnymi prejavmi zápalu preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MRI) u dospelých bez adekvátnej odpovede na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID). **Dávkovanie:** **Ložisková psoriáza u dospelých:** 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. * **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov:** Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti pacienta a podáva sa subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Každá dávka 75 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 150 mg. Každá dávka 150 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 150 mg. Každá dávka 300 mg sa podáva ako *jedna subkutánná injekcia po 300 mg alebo ako dve subkutánne injekcie po 150 mg. 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere nie je indikovaný u pediatrických pacientov s hmotnosťou <50 kg. Na podávanie tejto populácii je vhodný 150 mg prášok na injekčný roztok. **Psoriatická artritída:** U pacientov so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu anti-TNF α (*inadequate responders*, IR) je odporúčaná dávka 300 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. U ostatných pacientov je odporúčaná dávka 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Na základe klinickej odpovede sa dávka môže zvýšiť na 300 mg. * **Axiálna spondyloartritída (axSpA)** Ankylozujúca spondylitída (AS), axiálna spondyloartritída s rádiografickým dôkazom): 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. * **Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu (nr-axSpA):** 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 jedna subkutánná injekcia po 300 mg alebo ako dve 150 mg subkutánne injekcie. **Spôsob podávania:** Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov (vo veku 65 rokov a viac). Roztok v pere 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 antituberkulóznu liečbu. **Zápalové ochorenie čriev** * (vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy): Sekukinumab sa neodporúča u pacientov so zápalovým ochorením čriev. Ak sa u pacienta objavia prejavy a príznaky zápalového ochorenia čriev alebo ak dôjde k exacerbácii už existujúceho zápalového ochorenia čriev, je potrebné ukončiť liečbu so sekukinumabom a začať s primeranou lekárskou starostlivosťou. **Reakcie z precitlivosti:** 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 ihly v naplnenom pere 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. * **Pred začatím liečby Cosentyxom sa odporúča, aby pediatrickí pacienti absolvovali všetky potrebné imunizácie podľa veku v súlade s aktuálnymi usmerneniami pre imunizáciu. Súbežná imunosupresívna liečba:** Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní súbežného použitia iných imunosupresív a sekukinumabu. **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 dojčiacich detí treba rozhodnúť, či ukončiť liečbu, alebo ukončiť dojčenie počas liečby a do 20 týždňov po skončení liečby. **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). **Nežiaduce účinky: veľmi časté:** infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída a rinítída), **časté:** orálny herpes, tinea pedis, * bolesť hlavy, rinorea, hnačka, * nauzea, * únava. V klinických skúšaní sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na sekukinumab. U pacientov s diagnózou psoriázy boli zriedkavo hlásené prípady exfoliatívnej dermatitídy. Profil bezpečnosti sekukinumabu sa vo všetkých indikáciách zhoduje. * **Profil bezpečnosti v pediatrických skúšaníach** bol zhodný s profilom bezpečnosti u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Úplný zoznam nežiaducich reakcií je podobný. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený 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 SPC:** Február 2021.

* Prosím, všimnite si zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku.

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 PA-40. 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 vlasatej časti hlavy, dlaniach a chodidlách a takisto pri psoriatickej artritíde; udržiava pod kontrolou nezvratné štruktúrne poškodenie (PsA) a zlepšuje kvalitu života.

PsA = psoriatická artritída.