

2/2018

Ročník 6

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 Péč, 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 Péč, PhD.
MUDr. Klaudia Péčová, 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: Jún 2018

©2018, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Vážení čitatelia,

napriek tomu, že v poslednom desaťročí boli zaznamenané zásadné pokroky vo výskume patogenézy a liečby psoriázy ako aj so psoriázou asociovaných ochorení, stále je v tejto problematike čo skúmať. Napríklad ďalší výskum patogenézy psoriázy a vývoj ďalších liekov, liečbu niektorých ťažkých foriem resp. problematických lokalizácií psoriázy, problematiku biosimilars, spúšťací superantigén a jeho odstránením eliminácia kliniky psoriázy (liek, beta haemolytický streptokok), genetiku psoriázy a vzťah ku rodine, vplyv biologickej liečby na graviditu, vplyv psoriázy na vznik komorbidít, infekcií a nádorov, resp. vznik onkologických ochorení ako možný dôsledok imunosupresie, vplyv komorbidít na vznik resp. zhoršenie psoriázy, problematiku paradoxných reakcií a kombinácie systémovo podávaných liekov, vrátane biologík. Výdobytcom výskumu v liečbe psoriázy sú ďalšie nové molekuly, napríklad guselkumab, ktoré prichádzajú na náš farmaceutický trh.

Sme pred dovolenkovým obdobím, s čím sa spájajú letné mesiace. Radosť z dlho očakávaného oddychu v krásnej prírode Slovenska nám žiaľ môžu výrazne skomplikovať kliešte, ktoré, ako sa ukazuje, sú už všade prítomné, dokonca aj vo vysokohorských polohách. S kliešťami prichádzajú aj veľmi závažné ochorenia, ako sú kliešťová encefalitída a borelióza. Touto problematikou sa tiež v prezentovanom čísle zaoberáme.

Teda zaželajme si letnú pohodu a veľa krásnych zážitkov a spomienok, aby sme sa na jeseň bez akejkoľvek ujmy na zdraví opäť odpočinutí vrátili do práce.

redakčná rada

OBSAH

3	Guselkumab, prvý inhibitor interleukínu 23 schválený v liečbe ložiskovej psoriázy Guselkumab, the First Inhibitor of Interleukin 23, Approved in the Treatment of Plaque Psoriasis Kampe, T.
10	Apremilast - nové terapeutikum v liečbe psoriázy Apremilast – a New Therapeutic Way in the Treatment of Psoriasis Jandová, M.
13	Ojedinelý prípad hemodialyzovaného pacienta so závažnou formou psoriázy na biologickej liečbe sekukinumabom A Unique Case of a Haemodialysis Patient with a Severe Form of Psoriasis in the Biological Treatment with Secukinumab Urbanček, S., Bieliková, M., Štovčík, T.
18	Disekujúca celulitída kapilícia a asociované ochorenia tetrády folikulárnej oklúzie Dissecting Cellulitis of the Scalp and association with tetrad follicular occlusion diseases Péčová, K., Vorčáková, K.

24	Výskyt kliešťov (Ixodidae) a ich vplyv na zdravie človeka The Occurrence of Ticks (Ixodidae) and their Influence on the Health of Man Straka, V.
29	Čo ešte o psoriáze dokonale nevieme What We Don't Know Thoroughly about Psoriasis Yet Pěč, J., Vorčáková, K., Pěčová, T., Pěčová K. jr., Martinásková, K.

Guselkumab, prvý inhibítor interleukínu 23 schválený v liečbe ložiskovej psoriázy

Guselkumab, the First Inhibitor of Interleukin 23, Approved in the Treatment of Plaque Psoriasis

Kampe, T.

Klinika dermatovenerológie UNLP Košice

korešpondencia: tomaskampe@gmail.com

Súhrn

Vývoj biologických liekov v posledných dvoch dekádach dramaticky zmenil možnosti terapie ložiskovej psoriázy. Nárast poznatkov o imunopatogenéze tohto ochorenia rezultuje do identifikovania čoraz konkrétnejších terapeutických cieľov. Napriek tomu, že komplexnosť imunologických dráh psoriázy ešte stále nie je úplne objasnená, aktuálne modely zdôrazňujú dôležitosť a možno kľúčový význam interleukínov IL-23 a IL-17 vo vývoji psoriatického ložiska [1, 2].

Kľúčové slová: guselkumab, anti IL-23, chronická ložisková psoriáza

Abstract

The development of biologics in the last two decades has dramatically changed possibilities of the plaque psoriasis treatment. The growth of knowledge of immunopathogenesis of this disease results in identifying more and more concrete therapeutic aims. Despite the fact that complexity of immunological paths of psoriasis has not been fully clarified yet, topical models emphasize the importance and maybe even the key importance of interleukins IL-23 and IL-17 in the development of the psoriatic plaque [1, 2].

Key words: guselkumab, anti IL-23, chronic plaque psoriasis

Úvod

Význam IL-23 v patogenéze psoriázy

Interleukín 23 je regulačný cytokín, ktorý zohráva dôležitú úlohu v regulácii vrodenej a získanej imunity, najmä v imunologických procesoch obrany proti extracelulárnym patogénom, ale aj v patogenéze rôznych imunitne mediovaných ochorení vrátane psoriázy [3]. IL-23 je prozápalový cytokín produkovaný prevažne zápalovými myeloidnými bunkami. Je to heterodimér tvorený podjednotkou p40, ktorá je spoločná s IL-12 a jedinečnou podjednotkou p19. Hladiny IL-23p19 a IL-12/23p40 mediátorovej RNA (mRNA) sú v psoriatických ložiskách zvýšené. Signalizácia sa realizuje prostredníctvom IL-23R a IL-23Rb1 receptorov [4].

V prítomnosti IL-6 a transformujúceho rastového faktora (TGF)- β ovplyvňuje IL-23 diferenciáciu, expanziu a prežívanie subpopulácie T buniek (napr. buniek Th17 a buniek Tc17) a podsúborov vrodenných imunitných buniek, ktoré predstavujú zdroje efektorových cytokínov, vrátane IL-17A, IL-17F, IL-22 a tumor nekrotizujúceho faktora - alfa (TNF α). Preukázalo sa, že selektívne blokovanie IL-23 u ľudí tvorbu týchto cytokínov normalizuje [5, 6].

Guselkumab v liečbe ložiskovej psoriázy

Guselkumab je plne humánna monoklonálna protilátka IgG1 λ proti podjednotke p19 interleukínu 23. V modeloch *in vitro* sa preukázalo, že guselkumab inhibuje biologickú aktivitu IL-23 blokovaním jeho interakcie s receptorom

IL-23 na povrchu bunky, čím narúša signalizáciu, aktiváciu a cytokínové kaskády sprostredkované IL-23. Guselkumab vykazuje pri ložiskovej psoriáze klinické účinky blokádou cytokínovej cesty IL-23/IL-17, ktorá je v patogenéze psoriázy kľúčová. Je schválený na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu [7, 8].

Na rozdiel od predchádzajúcich inhibítorov, ktoré sú zamerané na IL-23 aj IL-12 je bezpečnosť guselkumabu zvýšená zachovaním osi IL-12/Th1. IL-12 je potrebný pre zodpovedajúcu odpoveď Th1 buniek a obranu proti intracelulárnym patogénom vďaka svojej úlohe pri produkcii interferónu gama (INF- γ) T bunkami a prirodzenými zabíjačmi (NK) [9].

Guselkumab – výsledky klinických skúšaní u psoriázy

Fáza I

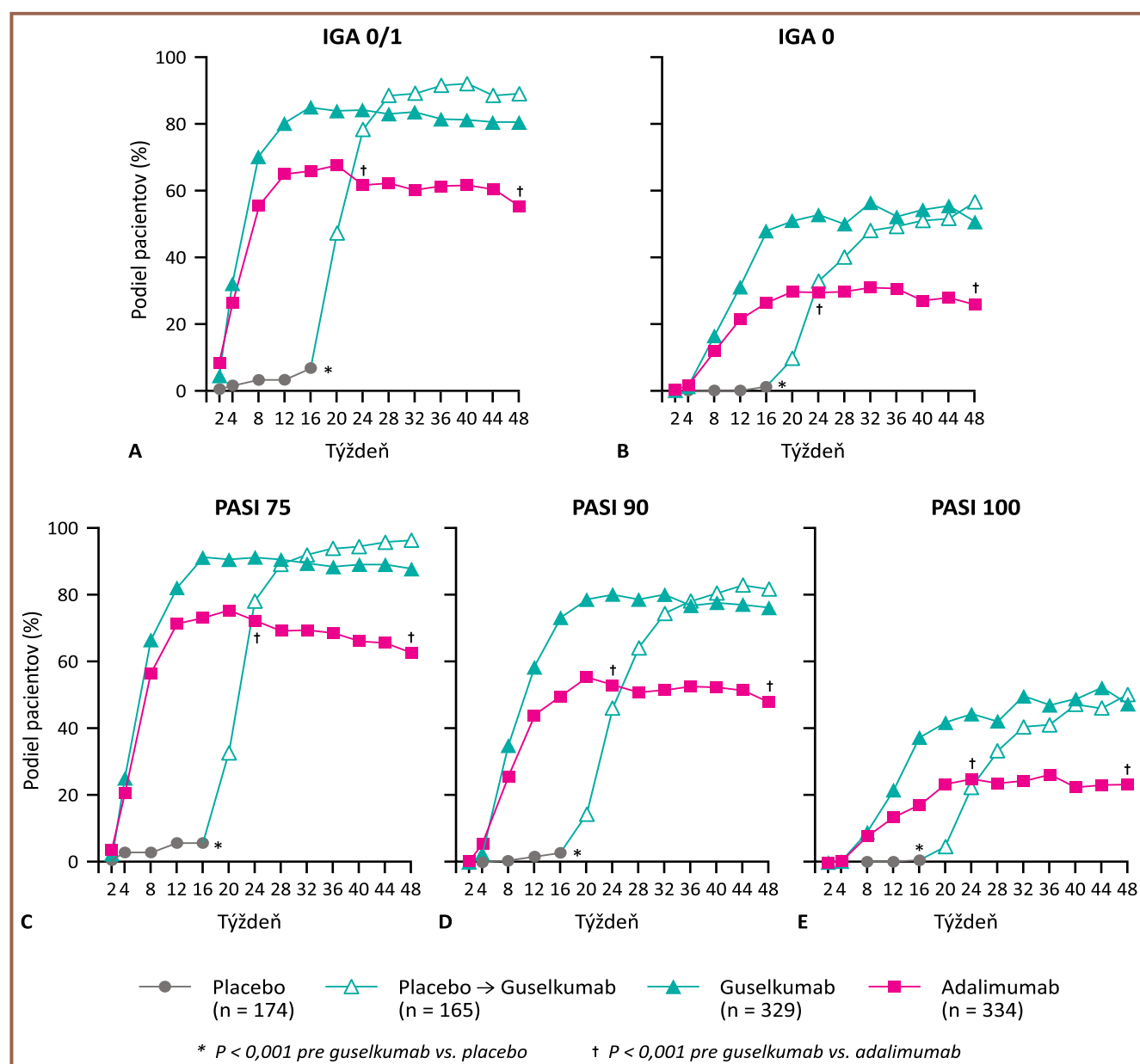
Prvá randomizovaná, dvojito zaslepená placebom kontrolovaná štúdia fázy I preukázala, že jedna dávka guselkumabu navodzuje významnú klinickú odpoveď. V štúdiu dostalo 24 pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou jednorazovú dávku 10 mg, 30 mg, 100 mg alebo 300 mg guselkumabu alebo placebo. V 12. týždni dosiahlo 75 % zlepšenie PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) skóre 50 %, 60 %, 60 % a 100 % pacientov v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Okrem toho bol zaznamenaný pokles exprese génov cesty IL-23/Th17

a expresných profilov génu súvisiaceho s psoriázou, ako bolo preukázané analýzami mRNA získanými z biopsií a pokles sérových hladín IL-17A v skupine liečenej guselkumabom. V 12. týždni liečba guselkumabom viedla k zlepšeniu histologických meradiel psoriázy, vrátane zníženia hrúbky pokožky a hustoty T-buniek [10].

Fáza II – účinnosť

Účinnosť guselkumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii fázy II X-PLORE s aktívnym komparátorom adalimumabom na súbore 293 pacientov. Štúdia preukázala superioritu guselkumabu voči adalimumabu. 86 % pacientov, ktorí

dostávali 100 mg guselkumabu dosiahlo podľa celkového hodnotenia lekárom PGA (Physician Global Assessment, primárny cieľový ukazovateľ) úplné alebo takmer úplné vymiznutie príznakov psoriázy (PGA 0/1), kým v skupine s adalimumabom to bolo 58 % ($P < 0,05$). Podobne percento pacientov s aspoň 75 % zlepšením PASI skóre v týždni 16 oproti východiskovým hodnotám bolo v každej skupine s guselkumabom signifikantne vyššie oproti placebo. Percento pacientov s PGA 0 alebo 1 dosiahlo maximum v 20. týždni vo väčšine skupín s guselkumabom a táto odpoveď sa udržala až do 40. týždňa. Okrem toho, skupina, ktorá prešla z placebo na guselkumab dosiahla po 16 týždňoch liečby podobné PGA skóre ako skupina, ktorá dostávala 100 mg guselkumabu [11].



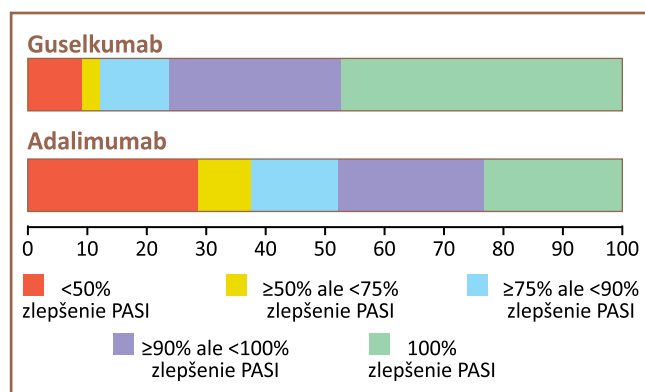
Obr. 1 • VOYAGE 1. Klinická účinnosť počas 48. týždňov. Podiel pacientov dosahujúcich (A) IGA 0/1, (B) IGA 0, (C) PASI 75, (D) PASI 90 a (E) PASI 100 odpovede (upravené podľa Blauvelt, A. et al., 2016)

Fáza III

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu bola hodnotená v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných štúdiách fázy III s dospelými pacientmi so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu. Dve štúdie **VOYAGE 1** a **VOYAGE 2** hodnotili účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s placebom a adalimumabom u 1829 dospelých pacientov. V oboch štúdiách, pacienti randomizovaní na placebo dostali guselkumab 100 mg v 16. a 20. týždni, a potom každých 8 týždňov. V štúdii **VOYAGE 2** pacienti randomizovaní na guselkumab v 0. týždni, ktorí boli v 28. týždni respondérmi podľa PASI s hodnotou 90, boli randomizovaní buď na pokračovanie v liečbe guselkumabom každých 8 týždňov (udržiavacia liečba) alebo dostali placebo (ukončenie liečby). Non-respondéri PASI 90 zo skupiny s adalimumabom začali dostávať guselkumab v 28. a 32. týždni, a potom každých 8 týždňov. Všetci pacienti boli sledovaní až do 48. týždňov od prvého podania skúšanej liečby. Účinnosť guselkumabu bola hodnotená s ohľadom na celkové postihnutie kože, lokalitu ochorenia, kvalitu života a výsledky hlásené pacientom. Koprímárne cieľové ukazovatele vo **VOYAGE 1** a **2** boli podiel pacientov, ktorí v 16. týždni v porovnaní s placebom dosiahli skóre IGA čisté alebo minimálne (IGA 0/1) a odpoveď PASI 90.

V 16. týždni liečby bol podiel pacientov dosahujúcich PGA 0/1 resp. PASI 90 v skupine s guselkumabom signifikantne vyšší v porovnaní s adalimumabom aj placebom (85,1 %, 65,9 % resp. 6,9 %, $P < 0,001$) a PASI 90 (73,3 %, 49,7 % resp. 2,9 %, $P < 0,001$). Tieto vyššie odpovede v porovnaní s adalimumabom boli udržiavané až do 48. týždňa (Obr. 1). Okrem toho, v 48. týždni vyšší podiel pacientov, ktorí užívali guselkumab dosiahlo vyššie odpovede PASI v porovnaní s adalimumabom (Obr. 2).

Guselkumab vykazoval v 16. a 48. týždni superioritu aj v hodnotení sekundárnych ukazovateľov v účinku na vlasovú pokožku, nechty a Dermatologický index kvality života (DLQI). Nežiaduce účinky boli podobné u všetkých skupín [12].



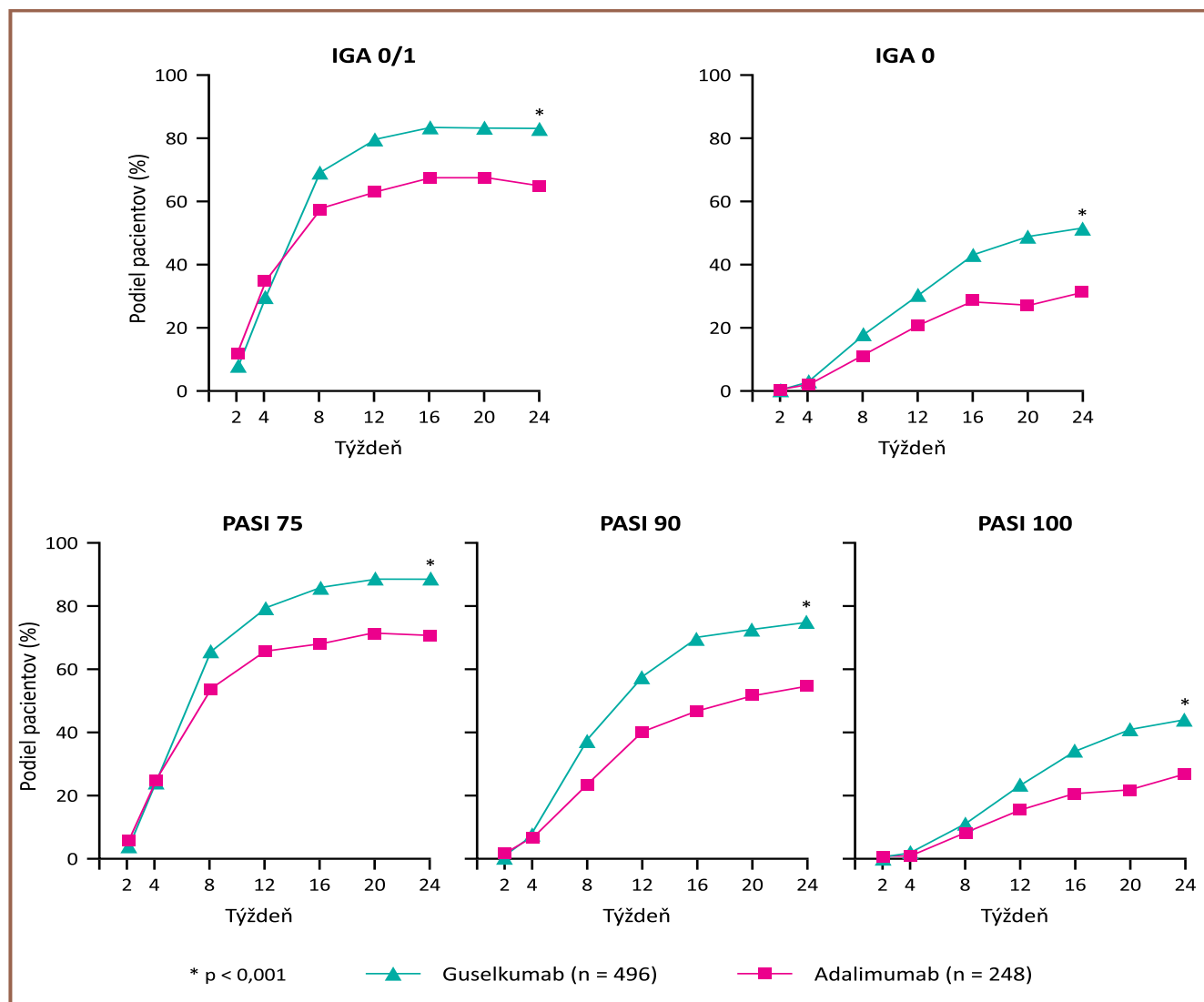
Obr. 2 • Distribúcia PASI odpovedí v 48. týždni (upravené podľa Blauvelt, A. et al., 2016)

V štúdii **VOYAGE 2** boli pacienti randomizovaní na identické porovnávacie ramená, avšak v týždni 28 boli PASI 90 respondéri opätovne randomizovaní na guselkumab alebo placebo. Výsledky ukázali, že v 16. týždni malo 70,0 % pacientov, ktorí dostávali guselkumab odpoveď PASI 90 v porovnaní s 2,4 % u placeba. V porovnaní s adalimumabom dosiahla liečba guselkumabom vyššie podiely 75 % a 100 % zlepšenia PASI po 16, respektíve 24 týždňoch (Obr. 3). Okrem toho guselkumab vykazoval zlepšené výsledky u tých, ktorí neodpovedali na adalimumab. Strata odpovede PASI 90 bola zaznamenaná už 4 týždne po ukončení liečby guselkumabom s mediánom doby do straty odpovede PASI 90 približne 15 týždňov. 66 % pacientov, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90 v 28. týždni liečby adalimumabom dosiahlo odpoveď PASI 90 po 20-tich týždňoch liečby guselkumabom. U pacientov, ktorí prešli z adalimumabu na guselkumab, neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné zistenia [13].

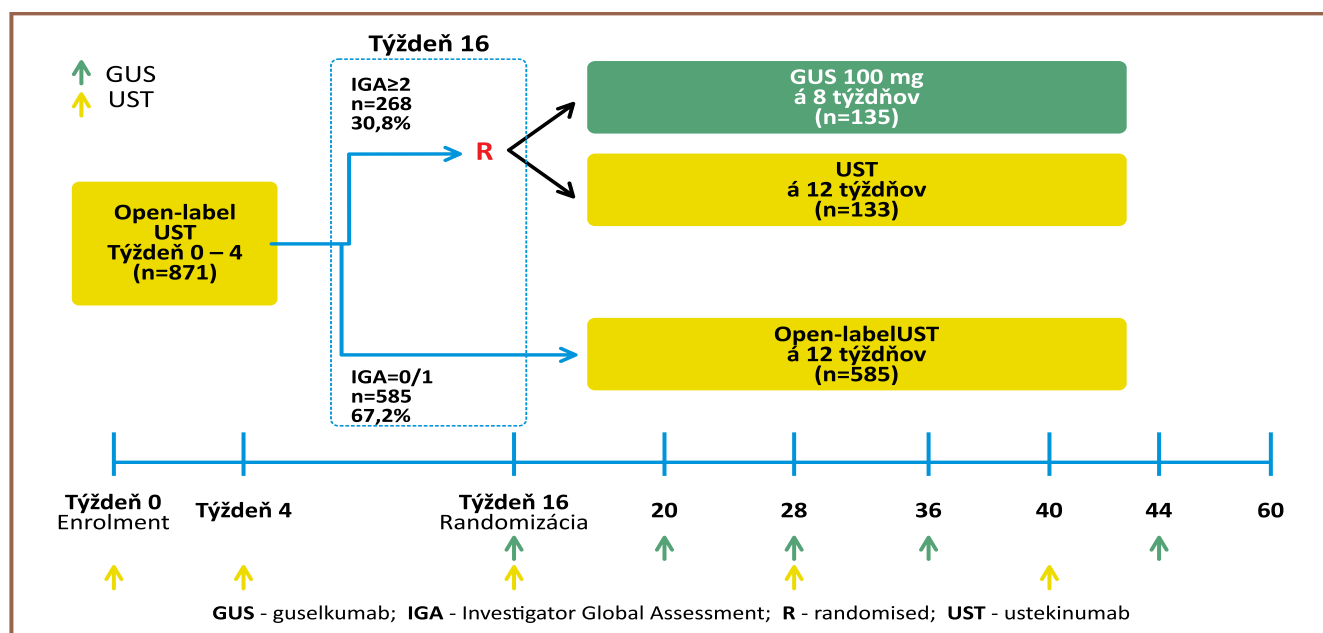
Guselkumab preukázal rýchly nástup účinnosti s významne vyšším percentom zlepšenia PASI v porovnaní s placebom už v 2. týždni ($p < 0,001$). Percento osôb, ktoré dosiahli odpoveď PASI 90, bolo od 8. týždňa numericky vyššie pri guselkumabe ako pri adalimumabe, rozdiel dosiahol maximum okolo 20. týždňa (**VOYAGE 1** a **2**) a udržal sa do 48. týždňa (**VOYAGE 1**) [12, 13].

Vo **VOYAGE 1** a **2** boli v 16. týždni u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo pozorované významne väčšie zlepšenia kvality života súvisiacej so zdravím merané pomocou DLQI a zlepšenia pacientom hlásených príznakov a prejavov psoriázy meraných pomocou Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD). Prejavy zlepšenia výsledkov hlásených pacientom sa udržali do 24. týždňa (**VOYAGE 1** a **2**) a 48. týždňa (**VOYAGE 1**).

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii fázy III **NAVIGATE** bola hodnotená účinnosť a bezpečnosť guselkumabu u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ustekinumab. Štúdia bola realizovaná od októbra 2014 do mája 2016 v 100 centrách v 10 krajinách. Štúdia zahŕňala 16-týždňové otvorené obdobie, 28-týždňové randomizované obdobie aktívnej liečby a 16-týždňovú sledovaciu periódu. Všetkých 871 pacientov bolo liečených v prvej fáze ustekinumabom (45 mg pre pacientov s hmotnosťou ≤ 100 kg; 90 mg u pacientov s hmotnosťou > 100 kg) v týždňoch 0 a 4. V 16. týždni 268 pacientov s neadekvátnou odpoveďou na ustekinumab ($\text{IGA} \geq 2$) bolo randomizovaných (dvojito zaslepené) na 100 mg guselkumabu v týždni 16, 20 a potom každých 8 týždňov pokračovali v liečbe ustekinumabom v týždni 16 a potom každých 12 týždňov (Obr. 4). Na udržanie zaslepenia boli podávané placebo injekcie. Pacienti s odpoveďou IGA 0 alebo 1 pokračovali v liečbe ustekinumabom v 16. týždni a každých 12 týždňov. Injekcie ustekinumabu a guselkumabu boli podávané do 40. týždňa a 44. týždňa. Účinnosť bola sledovaná do 52. týždňa a bezpečnosť do 60. týždňa.



Obr. 3 • VOYAGE 2. Klinická účinnosť do 24. týždňa (upravené podľa Reich, K. et al., 2016)

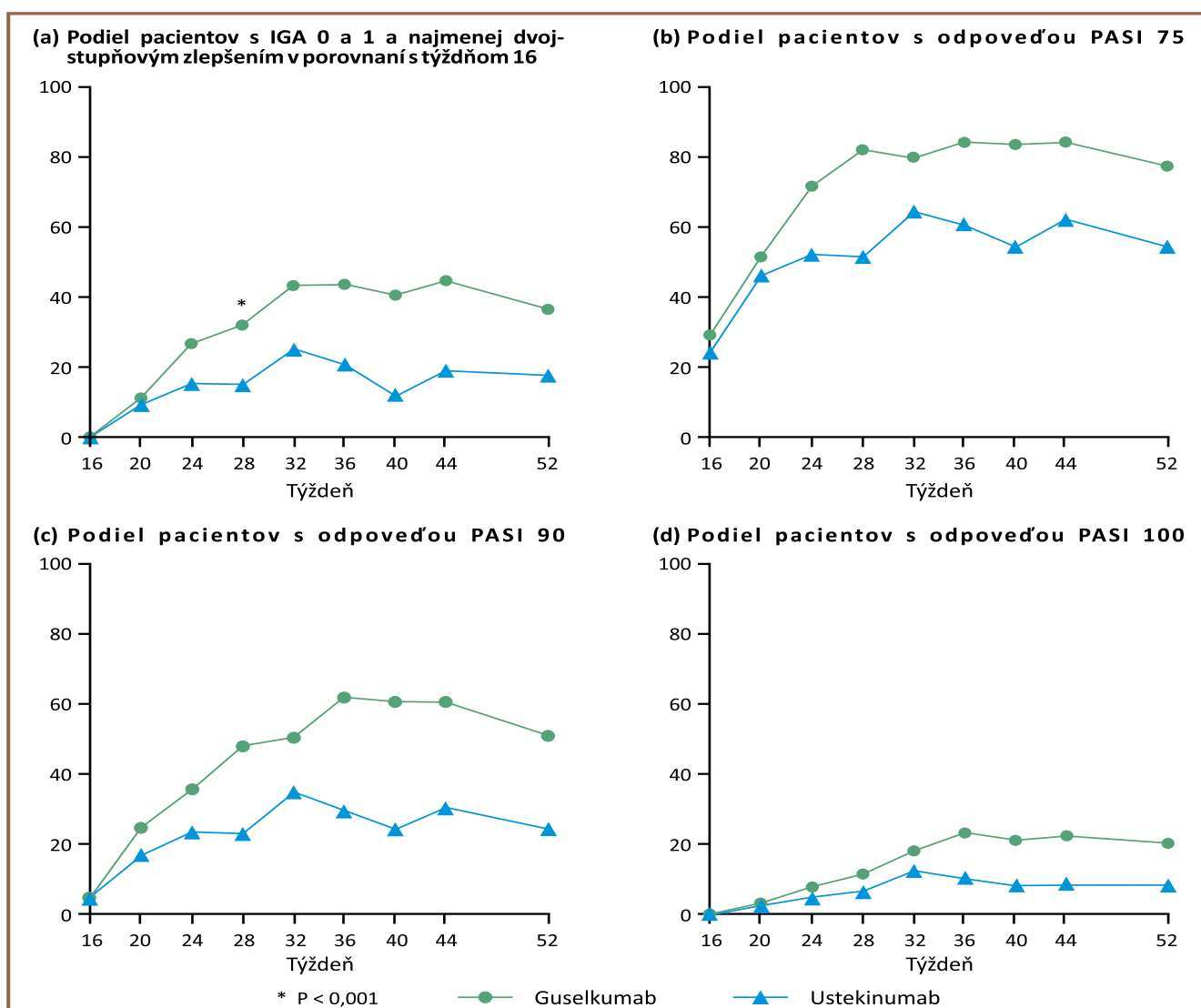


Obr. 4 • NAVIGATE – dizajn štúdie (upravené podľa Langley, R.G. et al., 2017)

Klinická účinnosť bola hodnotená pomocou IGA a PASI. Primárnym cieľom bol počet návštev, pri ktorých pacienti dosiahli IGA skóre 0 alebo 1 a najmenej dvojstupňové zlepšenie v porovnaní s týždňom 16 (týždeň 28 – 40) s maximálne štyrmi návštevami pre randomizovaných pacientov (t.j. tí s nedostatočnou odpoveďou na ustekinumab v 16. týždni). Priemerný počet návštev, pri ktorých pacienti dosiahli IGA 0/1 a najmenej dvojstupňové zlepšenie bol u guselkumabu signifikantne vyšší oproti skupine randomizovanej na ustekinumab (1,5 vs. 0,7; $P < 0,001$); väčší podiel pacientov v skupine s guselkumabom dosiahol IGA 0/1 a najmenej dvojstupňové zlepšenie v 28. týždni (31,1 % vs. 14,3 %; $P = 0,001$) a v 52. týždni (36,3 % vs. 17,3 %; $P < 0,001$). Väčší podiel pacientov liečených guselkumabom dosiahol v 52. týždni hodnoty PASI 90, PASI 100 a DLQI 0/1 (Obr. 5).

Pacienti posudzovali výsledky prostredníctvom DLQI a PSSD. Až do 60. týždňa boli sledované nežiaduce udalosti, vitálne funkcie a laboratórne biochemické a hematologické

parametre. Imunoanalýza bola použitá na hodnotenie prítomnosti protilátok proti guselkumabu a ustekinumabu u pacientov, ktorí dostali aspoň jedno podanie. Protilátky proti guselkumabu alebo ustekinumabu boli zistené u 9,0 % resp. 14,7 % pacientov. Po 16-tich týždňoch liečby 64,4 % pacientov v skupine s guselkumabom a 55,6 % v skupine s ustekinumabom malo aspoň jednu nežiaducu udalosť, najčastejšie išlo o infekcie (nazofaryngitída 5,4 % a infekcie horných dýchacích ciest 3,8 %). Nevyskytli sa žiadne prípady oportúnnych infekcií alebo aktívnej tuberkulózy, závažné kardiovaskulárne príhody ani úmrtia do týždňa 16. Najmenej jednu závažnú nežiaducu udalosť malo celkovo 6,7 % ($n = 9$) pacientov liečených guselkumabom a 4,5 % ($n = 6$) pacientov v skupine s ustekinumabom. Závěry štúdie dokazujú, že pacienti liečení ustekinumabom, ktorí nedosiahli IGA 0/1 do 16. týždňa, významne profitujú z prechodu na guselkumab [14].



Obr. 5 • Podiel randomizovaných pacientov, ktorí dosiahli IGA 0 alebo 1 a najmenej dvojstupňové zlepšenie oproti týždňu 16 (a), podiel pacientov s odpoveďou PASI 75 (b), podiel pacientov s odpoveďou PASI 90 (c) a PASI 100 (d) do 52. týždňa. $P < 0,001$. (upravené podľa Langley, R.G. et al., 2017)

Záver

Guselkumab je prvý špecifický inhibítor IL-23, ktorý bol na základe dokázanej významnej účinnosti a bezpečnosti v klinických štúdiách schválený pre liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu bola preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, telesnú hmotnosť, umiestnenie ložísk, závažnosť východiskového PASI, súbežnú psoriatickú artritídu a predchádzajúcu biologickú liečbu. Guselkumab bol účinný u pacientov, ktorí neboli predtým liečení konvenčnou systémovou liečbou, biologickou liečbou, aj u pacientov, ktorí už boli liečení biologikami a nemali adekvátnu odpoveď.

Na rozdiel od inhibítorov IL-17 s ktorými vykazuje porovnateľnú účinnosť, nebolo v štúdiách s guselkumabom pozorované riziko exacerbácie alebo indukcie zápalových

črevných ochorení. Liečba bola dobre tolerovaná a nebolo zaznamenané riziko závažných nežiaducich príhod, malignít ani závažných kardiovaskulárnych príhod. Najčastejšími nežiaducimi príhodami v súvislosti s podávaním guselkumabu boli infekcie, hlavne nazofaryngitída a infekcie horných dýchacích ciest.

Ďalšou potenciálnou výhodou guselkumabu je nižšia frekvencia podávania každých 8 týždňov, čo by mohlo zlepšiť adhérenciu k liečbe. V štúdiách VOYAGE sa preukázala aj účinnosť na prejavy vo vlasovej pokožke a postihnutie nechťov. Pre zhodnotenie prínosu v terapii stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy je nevyhnutné ďalšie sledovanie údajov o účinnosti a bezpečnosti pri dlhodobom podávaní.

Literatúra

1. Dong J, Goldenberg G: Cutis. 2017; 99 (2): 123-127.
2. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE: Cytokine Growth Factor Rev. 2015; 26 (1): 25-33.
3. Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C: J Autoimmun. 2015; 60: 1-11.
4. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ et al: Nat Med. 2015; 21 (7): 719-729.
5. Di Meglio P, Nestle FO: F1000 Biol Rep. 2010, May 24; 2.
6. Sharma J, Balakrishnan L, Datta KK et al: J Cell Commun Signal. 2015; 9 (3): 291-296.
7. Krueger JG, Ferris LK, Menter A et al: J Allergy Clin Immunol. 2015; 136: 116-124. e7.
8. Sofen H, Smith S, Matheson RT et al: J Allergy Clin Immunol. 2014; 133: 1032-1040.
9. Gaspari AA, Tying S: Dermatol Ther. 2015 Jul-Aug; 28 (4): 179-193.
10. Sofen H, Smith S, Matheson RT et al: J Allergy Clin Immunol. 2014 Apr; 133 (4):1032-1040.
11. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R et al.: N Engl J Med. 2015 Jul 09; 373 (2): 136-144.
12. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE et al: J Am Acad Dermatol. 2016 Dec 29. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041.
13. Reich K, Armstrong AW, Foley P et al: J Am Acad Dermatol. 2016 Dec 29. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042.
14. Langley RG, Tsai TF, Flavin S et al: Br J Dermatol 2017 Jun 21. ePub. doi: 10.1111/bjd.15750.

Na liečbu stredne závažnej až závažnej
ložiskovej psoriázy u dospelých,
ktorí sú kandidátmi na
systémovú liečbu¹

 **Tremfya**TM
(guselkumab)

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

Nový mechanizmus
účinku^{2,3}

**PRVÝ SELEKTÍVNY
IL-23 INHIBÍTOR**

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



Preukázaný dlhodobý
terapeutický efekt⁴



Pohodlný
dávkovací režim¹
(7 injekcií počas prvých
52 týždňov)



Skrátená informácia o lieku TREMFYA:

Názov lieku a lieková forma: Tremfya 100 mg injekčný roztok. **Účinná látka:** Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku. **Indikácie:** Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky závažná aktívna infekcia. **Zvláštne upozornenie:** Tremfya môže zvýšiť riziko infekcie. Pred začatím liečby Tremfyou sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulózná liečba sa má zväčšiť pred začatím liečby Tremfyou u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivenosti, podávanie Tremfye sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby Tremfyou sa má zväčšiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným Tremfyou sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba Tremfyou prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. **Nežiaduce reakcie a predávkovanie:** Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek bola infekcia horných dýchacích ciest. V klinických štúdiách sa podávali jednorazové intravenózne dávky guselkumabu až do 987 mg (10 mg/kg) zdravým dobrovoľníkom a jednorazové subkutánne dávky guselkumabu až do 300 mg pacientom s ložiskovou psoriázou bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. Ďalšie info v SmPC. **Interakcie:** Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450. Bezpečnosť a účinnosť Tremfye v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa nehodnotili. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka Tremfye je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. Ukončenie liečby sa má zväčšiť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby. Podrobné info v SmPC. **Tarchavosť a dojčenie:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu Tremfye počas gravidity. Vzhľadom na to, že sa imunoglobulíny vylučujú do ľudského mlieka, nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie počas liečby a až do 12 týždňov po poslednej dávke, alebo či prerušiť liečbu Tremfyou so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Tremfyou pre ženu. **Možná lieková závislosť:** Nevývoláva závislosť. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke, chrániť pred mrazom a svetlom. **Dátum poslednej revízie textu:** 11/2017. **Spôsob výdaja lieku:** Liek je viazaný na lekársky predpis. Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa s úplnou informáciou o lieku (SmPC), ktorú je možné stiahnuť na stránkach Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) alebo na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, spol. s r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/32408400, fax: +421 (0)2/32408490, www.janssen.sk

Referencie: 1. Súhrn charakteristických informácií o lieku Tremfya 100 mg injekčný roztok, dátum revízie textu: 11/2017. 2. Blauvelt A, Papp K, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-IL-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of moderate- to-severe psoriasis: results from the phase III VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76:405-417. 3. Reich K, Armstrong AW, Foley P. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator e controlled VOYAGE 2 trial. J Am Dermatol. 2017;76(3):418-431. doi:10.1016/j.jaad.2016. 11. 042. 4. Griffiths CEM, Papp K, Kimball AB, et al. Two-year efficacy and safety of guselkumab for treatment of moderate to severe psoriasis: phase 3 VOYAGE 1 trial. Oral presentation presented at: 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology; September 13-17, 2017; Geneva, Switzerland.

janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

PHSK/GUS/0518/0001

Apremilast - nové terapeutikum v léčbě psoriázy

Apremilast – a New Therapeutic Way in the Treatment of Psoriasis

Jandová, M.

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK v Hradci Králové

korespondence: marie.jandova@fnhk.cz

Souhrn

Apremilast (inhibitor fosfodiesterázy 4) je nová cílená malá molekula vyráběná synteticky, podávaná per os s indikací středně těžké až těžké psoriázy a psoriatické artritidy. Popisujeme první klinický případ léčby apremilastem na naší klinice.

Klíčová slova: apremilast, psoriáza, cílená malá molekula, biologika

Summary

Apremilast (inhibitor of phosphodiesterase 4 enzyme) is a new target small molecule produced synthetically with oral use in patients with moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis. We present a clinical report of our first case of treatment by apremilast in our Department.

Key words: apremilast, psoriasis, target small molecule, biologics

Úvod

Apremilast je perorální inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4) s malou molekulou, působí intracelulárně a moduluje síť prozánětlivých a protizánětlivých mediátorů. Tato inhibice ve výsledku omezuje zánětlivou odpověď díky modulaci exprese TNF-alfa, IL-23, IL-17 a jiných zánětlivých cytokinů přítomných u psoriázy a psoriatické artritidy.

Apremilast byl uveden na trh v roce 2014 a kromě psoriatické artritidy je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří neodpovídali nebo mají kontraindikovanou nebo netolerují jinou systémovou terapii, včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo PUVA.

Apremilast je účinnou látkou preparátu Otezla (Celgene), který je na našem trhu dostupný ve formě tablet s gramáží 10 mg, 20 mg a 30 mg v počátečním titračním balení a 30 mg v tabletě pro pokračující udržovací terapii.

Bezpečnost a účinnost apremilastu byla hodnocena ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích, které zahrnovaly 1257 pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou s PASI ≥ 12 , kteří byli kandidáty na systémovou terapii nebo fototerapii [1, 2]. Odpověď na apremilast v porovnání s placebem byla do 2. týdne rychlá, s významně větším zlepšením příznaků psoriázy, včetně PASI, postižení nehtů, pruritu, postižením vlasové pokožky a zlepšením kvality života. PASI 75 bylo dosaženo do 16. týdne bez ohledu na hmotnost pacientů [1, 2]. Mezi nejčastější nežádoucí účinky preparátu, které se objevily v prvních 2 týdnech léčby, byly hodnoceny jako mírně až středně závažné a většinou ustoupily spontánně do 4 týdnů, patří gastrointestinální poruchy včetně průjmů, nevolnosti a zvracení, dále infekce horních cest dýchacích a bolesti

hlavy. Po uvedení na trh byly hlášeny neobvyklé případy sebevražedných představ a chování, a dokonce dokonané sebevraždy, kde nebyla prokázána souvislost s podávaným lékem [1, 2]. Dlouhodobá udržovací dávka je 30 mg 2-krát denně, které se dosáhne postupnou titrací v průběhu prvních 6-ti dnů a to od 10 mg 1. den postupně až na 60 mg od 6. dne podle SPC.

Popis případu

Naše pacientka (*1947) se léčí na psoriázu od r. 1995, opakovaně byla hospitalizována na kožní klinice, každoročně absolvovala lázeňský pobyt. Od 56 let věku byla léčena nízkodávkovaným methotrexátem (15 mg týdně), v letech 2009-2010 *Enbrelem* 50 mg s.c. a následně *Humirou* 40 mg s.c. 1x za 14 dnů. Efekt biologické terapie byl velmi dobrý, u nemocné došlo k poklesu PASI na hodnotu 1 – 2.

Podávání biologické terapie však bylo v září 2014 ukončeno pro stanovení diagnózy světlobuněčného karcinomu ledviny indikovaného k nefrektomii v září 2014. V listopadu 2015 byl u pacientky navíc diagnostikován duktální karcinom prsu (cT2cN1M0, grading 1) s následnou chirurgickou terapií, chemoterapií a radioterapií. Byla provedena parciální mastektomie s exenterací axily. Histologické vyšetření prokázalo regresivně změněný středně diferencovaný invazivní duktální karcinom prsu s metastázami ve 2 axilárních lymfatických uzlinách (Chevalier grade 3). Neoadjuvantní chemoterapie nebyla pro intoleranci dokončena. V současné době je pacientka pouze na hormonální terapii. Od ledna do července 2016 byla léčena retinoidy systémově (*Neotigason* v dávce 35 mg/den), který byl vysazen pro onycholýzu a cárovité olupování kůže dlaní a plosků.

Z vedlejších diagnóz je přítomen diabetes mellitus. Užívá pouze *Arimidex* a *Siofor*. V rodině se psoriáza nevyskytuje.

Od července 2016 setrvala pouze na lokální léčbě bez dostatečného efektu. Z plicní indikace (radiální pneumonitida) přechodně užívala *Prednison* tbl. se zlepšením kožního nálezu, ale s rychlým a závažným zhoršením ve smyslu *rebound* fenoménu po ukončení kortikoidní systémové léčby (PASI 15, DLQI 16). Ke zhoršení docházelo i vlivem vysoké stresové zátěže při péči o těžce nemocného imobilního manžela. K podobnému zhoršení došlo i v r. 2009 po tragickém úmrtí 2 vnuků.

Pro výše uvedená maligní onemocnění, absenci léčebné odpovědi a po schválení revizním lékařem na paragraf 16 byla zahájena koncem července 2017 imunomodulační terapie preparátem *Otezla* s postupnou titrací dávky systémově, lokálně na ložiska *Enstilar* pěna a *Beloderm* ung. Před nasazením této léčby absolvovala lázeňský pobyt v Lázních Lipová, kde došlo k poklesu PASI na 5. Léčba apremilastem byla tedy zahajována

ve fázi zlepšení. Po 2 měsících léčby apremilastem bylo PASI 0, DLQI 0. Na začátku léčby pozorovala nauzeu a zvracení, které byly mírného charakteru a spontánně ustoupily. Dle pacientky při porovnání s nežádoucími účinky chemoterapie tyto potíže vůbec neřešila. Při kontrole za 12 týdnů od zahájení léčby se PASI drželo na nule. K přechodnému výraznému zhoršení došlo po úmrtí manžela. Při poslední kontrole v květnu 2018 bylo PASI opět nula, z léčby nadále profituje.

Strategie zahájení léčby ve fázi zlepšení se jeví jako výhodná, neboť nástup účinku apremilastu je poměrně dlouhý. Z psychologického hlediska tak nedošlo při léčbě ke zhoršení a zároveň nebyla narušena důvěra pacientky v novou terapii, kdy po předchozích zkušenostech s biologií mohla očekávat rychlejší a intenzivnější efekt.

Laboratoř včetně ledvinných parametrů je v normě. Pacientka podstoupila vyšetřovací proces pro blíže nespecifikované ložisko v solitární ledvině, jedná se o benigní cystu.



Obr. 1 • 18.9.2017 - 8 týdnů léčby, PASI 0



Obr. 2 • 6.11.2017 - 16 týdnů léčby, PASI 0

Diskuse

Podle zprávy WHO z r. 2016 [3] postihuje psoriáza celosvětově 0,09 % – 11,4 % populace (Tanzanie, Norsko) [4, 5]. Jedná se o komplexní onemocnění, přičemž nedochází pouze k postižení kůže, kožních adnex a kloubů. Psoriatictí pacienti jsou ve vyšším riziku vzniku vážných komorbidit, zejména kardiovaskulárních a metabolických. Psoriáza tak zasahuje do všech rovin života a staví značné fyzikální, sociální a psychologické hranice. Jakákoli léčba (lokální i systémová, fototerapie) je založena pouze na kontrole symptomů a bývá celoživotní. Jejím cílem je dosažení remise, kompletní vyléčení není možné. V případě selhání nebo kontraindikace systémové léčby máme nově možnost terapie apremilastem a po té léčbu biologiky. K injekční biologické léčbě, která je moderním způsobem léčby psoriázy s výrazně selektivním účinkem, vysokou efektivitou a relativně malým rizikem nežádoucích účinků, nyní přichází na trh cílená malá molekula apremilastu, která s sebou nese jednoduchost perorálního podání a významnou bezpečnost proti biologické terapii i pro velmi nemocné pacienty, jako je např. naše výše popsáná pacientka. Přináší s sebou ale

také větší ekonomickou zátěž pro centra léčící biologiky a do určité míry i byrokratickou zátěž pro předepisující lékaře, kteří bývají pod tlakem pacientů. Přesto jsme velmi rádi, že je máme pro pacienty k dispozici.

Závěr

Na rozdíl od biologik má apremilast pomalejší nástup účinku. Nepříjemností jsou i počáteční gastrointestinální obtíže, které ale v čase spontánně ustupují a jsou hodnoceny jako mírné. K 1. listopadu 2017 má schválenou úhradu SÚKL-em, k nasmlouvání s pojišťovnami docházelo až v dubnu 2018 a nyní již můžeme léčit naše pacienty bez dalších obtíží. Kladně bychom mohli hodnotit perorální způsob podávání, minimální vyšetřovací program před zahájením léčby a v jejím průběhu. Do imunitního systému zasahuje cíleně, modulačně, nenese s sebou tudíž vyšší riziko nádorových onemocnění. Proto se jeví jako bezpečná volba u pacientů, kteří systémovou léčbu potřebují, ale z důvodu nedávných malignit v anamnéze ji nemohou dostat, což je případ i naší pacientky.

Literatura

1. European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003746/human_med_001835.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
2. Crowley J 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): JAAD. 2017; 77(2): 310-317.
3. Global report on psoriasis. 1. Psoriasis – epidemiology. 2. Psoriasis – prevention and control. 3. Public Health. 4. Skin Diseases. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data World Health Organization. ISBN 978 92 4 156518 9 (NLM classification: WR 205). Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf
4. Gibbs S: Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. Int J Dermatol. 1996; 35(9): 633-639.
5. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS: Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. Br J Dermatol. 2013;168: 1303-1310.

Ojedinelý prípad hemodialyzovaného pacienta so závažnou formou psoriázy na biologickej liečbe sekukinumabom

A Unique Case of a Haemodialysis Patient with a Severe Form of Psoriasis in the Biological Treatment with Secukinumab

Urbanček, S.¹, Bielíková, M.¹, Štovčík, T.²

¹Dermatovenerologická klinika SZU, FN sP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica

²Dermatovenerologické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou Prievidza, Bojnice

korešpondencia: surbancek@nspbb.sk

Súhrn

V súčasnosti prípady hemodialyzovaných pacientov liečených biologickou liečbou pre stredne závažnú až závažnú formu psoriázy nie sú známe. Autori prezentujú prípad 29-ročného pacienta so závažnou formou ložiskovej psoriázy v pravidelnom hemodialyzačnom programe, u ktorého bola začatá biologická liečba sekukinumabom. Cieľom kazuistiky je upozorniť na možnosti liečby v neštandardnej situácii.

Kľúčové slová: psoriáza, renálna insuficiencia, hemodialýza, sekukinumab, biologická liečba

Abstract

At present, no cases of haemodialysis patients treated with biological therapy for moderate to severe psoriasis are known. The authors present the case report of a 29-years old patient with a severe form of plaque psoriasis, in whom a regular haemodialysis program of biological treatment with secukinumab was initiated. The purpose of the case report is to highlight a treatment option in a non-standard situation.

Key words: psoriasis, renal insufficiency, haemodialysis, secukinumab, biological therapy

Úvod

Psoriáza postihuje približne 2 – 4 % európskej populácie, pričom sa vyskytuje v rovnakom percente u žien ako aj u mužov. Morbidita sa líši na základe geografických podmienok, v severných štátoch Európy je výskyt psoriázy vyšší ako v južne lokalizovaných krajinách. Rozdiely pozorujeme aj v etnických skupinách. Systémové terapie používané v súčasnosti zahŕňujú klasické antipsoriatická (metotrexát, acitretín a cyklosporín) a biologickú liečbu. Liečba pacientov so psoriázou v terminálnom štádiu renálnej insuficiencie, vrátane dialyzovaných, predstavuje terapeutickú výzvu. Autori prezentujú prvý prípad úspešnej liečby psoriázy dialyzovaného pacienta sekukinumabom.

Opis prípadu

29-ročný polymorbídny pacient so závažnou formou chronickej ložiskovej psoriázy s tendenciami prechodov do erythrodermie (Obr. 1) bol dlhodobo liečený na našom pracovisku. V rodine sa psoriáza, ani iné kožné ochorenia nevyskytli. V osobnej anamnéze pacienta bola uvedená apendektómia, tonzilektómia, liečený bol na chronickú bronchitídu. V roku 2008 bola diagnostikovaná povrchová chronická refluxná ezofagitída a antrumgastritída a aftózna bulbitída s ojedinelými ložiskami intestinálnej metaplázie bez dysplázie. Stav progredoval do kachexie a malnutrie s hnačkami a zvracaním, pacient bol opakovan hospitalizovaný, lymfoproliferatívne ochorenie bolo vylúčené. Pre pozitívitu antigliadínových protilátok

bola diagnostikovaná celiakia, súčasne boli zistné protilátky proti bielkovinám kravského mlieka. Pre ťažkú sideropenickú anémiu bola podaná hemosubstitúcia. Po liečbe sa stav stabilizoval, zaznamenaný bol hmotnostný prírastok 14 kg. V máji 2009 bol pacient hospitalizovaný na Neurologickej klinike pre ľavostrannú hemiparézu, zobrazovacími metódami boli detegované supra aj infratentoriálne demyelinizačné lézie. Keďže bol pacient v roku 2006 liečený efalizumabom, zvažovala sa aj možnosť neurologického postihnutia v súvislosti s touto liečbou. Diagnóza progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie nebola potvrdená, hemiparéza vymizla. Postupom času došlo k prehĺbovaniu renálnej insuficiencie, pravdepodobne na podklade chronickej tubulárnej intersticiálnej nefritídy s početnými ložiskovými defektami v parenchýme, s proteinúriou a intermitentnou erytrocytúriou. Súčasne sa pacient liečil na arteriálnu hypertenziu.



Obr. 1 • Časté stavy erythrodermie u pacienta

U pacienta bola liečená psoriáza od 8 roka života. Pre epizodické zhoršenie stavu bol opakovane hospitalizovaný na spádovom dermatologickom oddelení. Opakovane absolvoval kúpeľnú liečbu. Z klasických systémových antipsoriatick absolvoval terapiu acitretínom a cyklosporínom A bez výraznejšieho zlepšenia. V roku 2006 po zlyhaní systémovej terapie bola v júli 2006 začatá biologická liečba efalizumabom, avšak pre nedostatočný efekt bola v januári 2007 zmenená na liečbu infliximabom. Pre erytrodermické zhoršenie s febrilitami bol pacient v roku 2007 hospitalizovaný na Dermatovenerologickej kliniku FNŠP F.D. Roosevelta. K biologickej liečbe bol pridaný metotrexát 7,5 mg týždenne. Pre nedostatočný efekt bola v máji 2008 indikovaná zmena terapie na etanercept. Pre suspexiu na progredujúcu multifokálnu leukoencefalopatiu a kachexiu so zhoršením celkového stavu bola liečba ukončená. Pri uvedenej terapii došlo v septembri roku 2009 opäť k extenzívnemu zhoršeniu vo forme psoriatickej erytrodermie, celkovej slabosti a k obmedzeniu mobility. Pri uvedenom zhoršení bola začatá liečba ustekinumabom s dobrou odpoveďou na liečbu a dosiahnutím PASI 75, rovnako došlo k zlepšeniu trofiky svalstva a k postupnej mobilizácii. Stav zostal stabilizovaný približne do roku 2013, kedy došlo opäť ku generalizácii psoriázy s artritídou a teplotami, pre ktoré bol pacient opakovane hospitalizovaný. Vzhľadom na kožný nález boli k ustekinumabu podávané pulzne kortikosteroidy parenterálne, s plynulým prechodom

na perorálny metylprednizolón v dávke 16 mg/deň, aplikovaná UVB fototerapia s následným zlepšením klinického nálezu. V uspokojivo stabilizovanom náleze stav pacienta pretrvával až do marca 2015. Na ďalšie podania a kontroly sa pacient nedostavil. V októbri 2015 prekonal akútne srdcové zlyhanie, bilaterálny fluidothorax s dyspnoe, dilatačná kardiomyopatia neischemickej etiológie NYHA II, priebeh bol komplikovaný sepsou z kavalného prístupu. V júni 2016 bol pacient opakovane hospitalizovaný pre generalizáciu prejavov psoriázy. V tom období bol v pravidelnom hemodialyzačnom programe jeden rok pre progresiu renálnej insuficiencie. Pre rozsah a torpídnosť psoriatických prejavov (Obr. 2, 3) a zhoršenia mobility bola zvažovaná biologická liečba sekukinumabom po zvážení limitácií, vyplývajúcich z prítomnosti komorbidít. Rovnako absentovali skúsenosti s biologickou liečbou u hemodialyzovaného pacienta. Po interdisciplinárnej konzultácii s dialyzačným centrom a ďalšími špecialistami sme v januári 2017 pristúpili k liečbe sekukinumabom v štandardnom dávkovaní, pričom bolo odporučené podávanie lieku u pacienta po dialýze. Po prvom podaní došlo k významnému zlepšeniu lokálneho nálezu, pri kontrolách pretrvávalo zlepšenie PASI 75 (Obr. 4, 5, 6), subjektívne sa pacient cítil dobre. Nebola zaznamenaná žiadna toxicita, ani iné nežiaduce účinky. Hemodialýza pokračuje v nezmenenom režime, pacient je pravidelne sledovaný klinicky aj laboratórne.



Obr. 2 • Generalizované prejavy psoriázy pred začiatkom liečby sekukinumabom – pohľad spredu

Obr. 3 • Generalizované prejavy psoriázy pred začiatkom liečby sekukinumabom – pohľad zozadu



Obr. 4 • Zlepšenie prejavov psoriázy v 3. mesiaci liečby – pohľad spredu

Obr. 5 • Zlepšenie prejavov psoriázy v 3. mesiaci liečby – pohľad zozadu



Obr. 6 • Detail rúk – zlepšenie nálezu v 3. mesiaci liečby

Diskusia

Podľa Národného centra zdravotníckych informácií v roku 2015 bolo evidovaných 3.324 pravidelne dialyzovaných pacientov, z toho 1.939 mužov a 1.385 žien. Najviac dialyzovaných pacientov sa nachádza v Košickom kraji. Najčastejšou príčinou zaradenia do pravidelného hemodialyzačného programu je poškodenie obličiek spôsobené diabetes mellitus, potom nasledujú iné príčiny, ako sú pyelonefritída, primárna glomerulonefritída, poškodenie obličiek hypertenziou, v menšom zastúpení je dôvodom polycystická choroba obličiek u dospelých, renálne vaskulárne ochorenie a neznáme príčiny. S vyšším vekom stúpa počet dialyzovaných pacientov, najviac ich je vo vekovej skupine nad 70 rokov [8]. Do 31.12.2015 bolo v sledovaní nefrologických ambulancií 44.902 detských pacientov vo veku 0 – 18 rokov, dospelých pacientov bolo sledovaných 147.304. Zatiaľ čo u detských pacientov sa ich počet medziročne mierne znižuje, u dospelých sa zvyšuje. Počet chorých v 3. a 4. štádiu chronickej choroby obličiek má v posledných rokoch stúpajúci trend, ktorý vyúsťuje aj do narastajúceho počtu pacientov v terminálnom štádiu zlyhania obličiek [8]. V súčasnosti neexistuje register pacientov trpiacich na chronické renálne zlyhávanie a súčasne trpiacich aj na psoriázu. Aktuálne nie je známy počet pacientov v 4. štádiu chronickej choroby obličiek, ktorí môžu pri zhoršení eventuálne prejsť do pravidelného hemodialyzačného programu a ktorí súčasne trpia chronickou ložiskovou psoriázou stredne ťažkého až ťažkého stupňa.

Z vyššie uvedenej štatistiky je zrejmé, že stúpajúci trend závažných obličkových ochorení bude lekárov čoraz častejšie stavať pred problém nutnosti rozhodovania o použití biologickej liečby u hemodialyzovaných pacientov, trpiacich súčasne aj stredne závažnou až závažnou formou psoriázy.

Nedávno publikované práce uvádzajú zvýšený výskyt renálnej insuficiencie u pacientov so psoriázou [13, 14]. Možným príčinným faktorom môže byť nefrotoxicita cyklosporínu A, často používanom na liečbu stredne závažnej a závažnej psoriázy [6].

Biologiká používané na liečbu psoriázy sú komplexy makromolekúl s veľkou molekulovou hmotnosťou 148-150 kDa. Nemôžu byť teda filtrované na úrovni glomerulov s filtrujúcimi molekulami s maximálnou veľkosťou približne 60 kD [7]. Podobne nemôžu byť oddialyzované v pôvodnej podobe, pretože dialyzačné filtre sú schopné odfiltrovať molekuly s maximálnou hmotnosťou 40 kDa.

Metabolizmus biodegradácie sekukinumabu, rekombinantnej monoklonovej protilátky triedy IgG1 proti IL-17, nie je detailne preskúmaný. Predpokladá sa analogický proces odbúravania ako u endogénneho IgG. Biologický polčas lieku je 27 dní. Eliminácia sa uskutočňuje prostredníctvom intracelulárneho katabolizmu po endocytóze z tekutej fázy alebo sprostredkovanou receptorom. Molekula je hydrolyzovaná v lyzozómoch (SPC Cosentyx).

Literárne údaje o liečbe biologikami u pacientov v terminálnom štádiu renálnej insuficiencie a u hemodialyzovaných sú zriedkavé. Niekoľko publikácií opisalo úspešné liečenie pacientov s reumatickými ochoreniami s diagnostikovaným ochorením obličiek v konečnom štádiu podstupujúcich dialýzu s antagonistami TNF-alfa (infliximab, adalimumab, etanercept) [2, 3, 9, 10]. Hueber a kol. v súbore 11 reumatologických pacientov s renálnou insuficienciou, vrátane jedného dialyzovaného nepotvrdil zvýšenú toxicitu preparátov anti-TNF [4]. Sumida a kol. porovnával v skupine 65 reumatologických pacientov na adalimumabe podskupiny s normálnymi renálnymi funkciami a s renálnou insuficienciou, vrátane dvoch hemodialyzovaných. Konštatuje porovnateľnú účinnosť liečby v oboch súboroch, bez výskytu nežiaducich účinkov, z čoho rezultuje možnosť podávania adalimumabu u pacientov s renálnou insuficienciou, vrátane dialyzovaných bez redukcie dávky [11]. Iní japonskí autori uvádzajú prípad psoriatika, u ktorého bola hemodialýza začatá počas liečby infliximabom. Zvýšený prijatý objem tekutín pri intravenóznom podaní infliximabu viedol k rozvoju pľúcneho edému. Zmena terapie na ustekinumab nevedla k zlepšeniu kožného nálezu. Ku kompletnému zhojeniu došlo až po zmene na adalimumab, pri absencii akýchkoľvek nežiaducich účinkov [6]. De Unamuno-Bustos a kol. opísali prípad pacienta so psoriázou, ktorý pokračoval v liečbe ustekinumabom po začatí hemodialýzy s významnou remisiou ochorenia a bez zmeny funkcie obličiek po 17-tich mesiacoch liečby [1]. Skupina japonských autorov prezentovala prípad úspešnej liečby pacienta ustekinumabom so závažnou psoriázou, ktorý už bol v hemodialyzačnom programe pri začatí liečby, sledovaná dĺžka terapie bola 33 mesiacov [5].

Úspešnú liečbu psoriázy ustekinumabom u 3 dialyzovaných pacientov, liečených predtým neúspešne klasickými antipsoriatikami, uvádza tiež práca iných japonských autorov. V prvom roku liečby bola liečba u jedného pacienta dočasne prerušená pre eleváciu CRP. Upozorňujú na možný zvýšený výskyt infektov v tejto rizikovej skupine [12]. V odbornej literatúre sa nepodarilo nájsť ani jednu publikáciu zameranú na hemodialyzovaných pacientov na biologickej liečbe sekukinumabom.

Záver

Prezentovaná kazuistika predstavuje prvý prípad úspešnej biologickej liečby sekukinumabom u hemodialyzovaného pacienta so závažnou formou psoriázy. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne literárne zdroje s odporúčaniami na manažment takýchto pacientov. Prezentovaný prípad a dostupné literárne údaje podporujú tvrdenia,

že biologiká sú účinnou a bezpečnou liečebnou modalitou pre psoriatickov v terminálnom štádiu renálnej insuficiencie a u hemodialyzovaných pacientov. Autori považujú za potrebné upozorniť na určité riziká liečby, akými sú infekcie a možnosť kardiálnych komplikácií pri zvýšenom objeme infúzneho roztoku pri intravenóznom podaní biologika.

Môžeme predpokladať, že vplyvom zvyšujúcich sa počtov chronických ochorení obličiek sa budeme v budúcnosti častejšie stretávať s publikáciami týkajúcimi sa biologickej liečby u hemodialyzovaných, a snád' aj k vypracovaniu odporúčaných postupov pri liečbe pacientov s kombinovaným postihnutím.

Literatúra

1. DE UNAMUNO BUSTOS B, SANCHEZ RB, MARTINEZ VO, CARAZO JL: Efficacy and safety of ustekinumab in a patient with chronic renal failure on hemodialysis. *Int J Dermatol* 2014; 53: 299-301.
2. DON BR, SPIN G, NESTOROV I, HUTMACHER M, ROSE A, KAYSEN GA: The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stagerenal disease on haemodialysis. *J PharmPharmacol* 2005; 57: 1407-1413.
3. HAMMOUDEH M: Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 357-359.
4. HUEBER AJ, TUNC A, SCHETT G, MANGER B: Anti-tumour necrosis factor α therapy in patients with impairedrenal function. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 981-982.
5. KULSUPA NIMMANNITYA, CHIHARU TATEISHI, YUKARI MIZUKAMI, KAE HAMAMOTO, SHINSUKE YAMADA, HITOSHI GOTO, SHIGEKI OKADA, DAISUKE TSURUTA: Successful treatment with ustekinumab of psoriasis vulgaris in a patient undergoing hemodialysis. *The Journal of Dermatology*, 2016; 43, 92-94.
6. KUSAHARI Y, YAMASAKI K, TAKAHASHI T, TSUCHIYAMA K, SHIMADA-OMORI R, NASHU-TAMABUCHI M, AIBA S: Successful adalimumab treatment of a psoriasis vulgaris patient with hemodialysis for renal failure: A case report and a review of the previous reports on biologic treatments for psoriasis patients with hemodialysis for renal failure. *Journal of Dermatology* 42, 2015, 727-730.
7. MEIBOHM B, ZHOU H: Characterizing the Impact of Renal Impairment on the Clinical Pharmacology of Biologics. *Clinical Pharmacology* 52, 2012, 54-62.
8. Národné centrum zdravotníckych informácií. Nefrologická starostlivosť a liečba nahrádzajúca funkciu obličiek v SR 2015. Ročník 2016, ZŠ-31/2016.
9. SHIMOJIMA Y, MATSUDA M, ISHII W, IKEDA S: Adalimumab monotherapy in a patient with psoriatic arthritis associated with chronic renal failure on hemodialysis: a case report and literature review. *Clin Med Insights Case Rep* 2012; 5: 13-17.
10. SINGH R, CUCHACOVICH R, HUANG W, ESPINOZA LR: Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *J Rheumatol* 2002; 29: 636-637.
11. SUMIDA K, UBARA Y, SUWABE T et al: Adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis with renal insufficiency. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65, 2013, 471-475.
12. UMEZAWA Y, HAYASHI M, KIKUCHI S, FUKUCHI O, YANABA K, ITO T, ASAHINAA, SAEKI H, NAKAGAWAH: Ustekinumab treatment in patients with psoriasis undergoing hemodialysis. *Journal of Dermatology* 42, 2015, 731-734.
13. WAN J, WANG S, HAYNES K et al: Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ* 15, 2013, 347.
14. YANG YW, KELLER JJ, LIN HC: Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study. *Br J Dermatol* 165, 2011, 1037-1043.

*Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o.
SK1806840206*

Moja pacientka mi volala, že to stále funguje!

Teraz, keď vidím, že Janka dosiahla s Cosentyxom dlhodobé výsledky¹, už nebudem viac čakať s jeho používaním. Je to úžasné.

To je Cosentyx

 **Cosentyx**
secukinumab



▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

Názov lieku: Cosentyx 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere. **Prezentácia:** Sekukinumab (rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka, selektívna proti interleukínu-17A). Každé naplnené pero obsahuje 150 mg sekukinumabu v 1 ml. **Indikácie:** I Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. I 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. I Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná. **Dávkovanie:** **Ložisková psoriáza:** Odporúčaná dávka je 300 mg sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. **Psoriatická artritída:** U pacientov so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu anti-TNFa (*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. **Ankylozujúca spondylitída:** Odporúčaná dávka je 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. **Spôsob podávania:** Každá dávka 300 mg sa podáva ako dve subkutánne injekcie po 150 mg. Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov (vo veku 65 rokov a viac). **Kontraindikácie:** Závažné reakcie z precitlivenejosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Upozornenia/Varovania:** **Infekcie:** Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia Cosentyxu u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky poukazujúce na infekciu. Ak u pacienta vznikne závažná infekcia, je potrebné pacienta dôsledne sledovať a Cosentyx sa mu až do vymiznutia infekcie nemá podať. Cosentyx sa nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby Cosentyxom zvážiť antituberkulóznu liečbu. **Crohnova choroba:** Pacienti, ktorí sa liečia Cosentyxom a majú Crohnovu chorobu, majú byť dôsledne sledovaní. **Reakcie z precitlivenejosti:** Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie Cosentyxu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba. **Osoby citlivé na latex:** Snímateľný kryt naplneného pera Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s Cosentyxom. Pacienti, ktorí dostávajú Cosentyx, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podať súbežne s Cosentyxom. V klinických skúšaníach sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní Cosentyxu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. V skúšaní u pacientov s ložiskovou psoriázou sa nepozorovala žiadna interakcia medzi sekukinumabom a midazolamom (substrát CYP3A4). **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní sekukinumabu u gravidných žien. Ženy v plodnom veku majú počas liečby a najmenej 20 týždňov po skončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na sekukinumab u dojčených detí treba rozhodnúť, či ukončiť liečbu, alebo ukončiť dojčenie počas liečby a do 20 týždňov po skončení liečby. **Nežiaduce účinky:** Profily bezpečnosti pozorované u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, alebo ankylozujúcou spondylitídou liečených Cosentyxom sa zhodujú. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek boli infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída a rinitída). Zvýšil sa výskyt kandidózy slizníc alebo kože (vrátane kandidózy ezofágu), ale zaznamenané prípady boli väčšinou ľahké až stredne ťažké, nie závažné, reagovali na štandardnú liečbu a nevyžadovali prerušenie liečby. Menej často (u 0,5 % pacientov liečených sekukinumabom) sa pozorovala neutropénia, vo väčšine prípadov bola mierna, prechodná a reverzibilná. V klinických skúšaníach sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na Cosentyx. Protilátky proti sekukinumabu sa vytvorili u menej ako 1 % pacientov liečených Cosentyxom počas liečby trvajúcej do 52 týždňov. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Balenie: 2 naplnené perá. **Registračné číslo:** EU/1/14/980/005. **Dátum poslednej revízie:** August 2017

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, Tel.: +421 2 5070 6111, Fax.: +421 2 5070 6100 www.novartis.sk

1. Bissonnette R., Luger T., Thaci D., Toth D., Lacombe A., Xia S., Mazur R., et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favorable safety profile through 5 years of treatment in moderate to severe psoriasis. ePoster P2223 prezentovaný na: 26. EADV kongres; 13. – 17. septembra 2017; Ženeva, Švajčiarsko.

Disekujúca celulitída kapilícia a asociované ochorenia tetrády folikulárnej oklúzie Dissecting Cellulitis of the Scalp and association with tetrad follicular occlusion diseases

Péčová, K., Vorčáková, K.

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

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autorky popisujú 10 prípadov disekujúcej celulitídy kapilícia (DCS) a na základe súčasných poznatkov uvádzajú niektoré názory na možnú patogenézu ochorenia, ktorá v svojej podstate je stále nejasná. Popisujú histologický obraz DCS, možné spúšťacie mechanizmy, ako aj ochorenia asociované s DCS a tiež súčasný pohľad na liečbu ochorenia, ktorá je však vo svojej podstate stále neúspešná.

Kľúčové slová: disekujúca celulitída kapilícia, hidradenitis suppurativa, asociované ochorenia, patogenéza, liečba

Abstract

The authors discuss the possible pathogenesis of the disease according to the newest research. They describe the clinical picture of 10 patients with DCS, possible triggers, as well as diseases associated with DCS and the current overview of the still ineffective treatment.

Key words: dissecting cellulitis, scalp, hidradenitis suppurativa, associated diseases, pathogenesis, treatment

Úvod

Disekujúca celulitída vlasatej časti hlavy (ďalej DCS), pôvodne známa ako *perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens*, tzv. Hoffmannova choroba, je zriedkavé chronické zápalové ochorenie skalpu postihujúce predovšetkým mladých mužov. Ochorenie je neznámej etiológie, klinicky sa manifestujúce perifolikulárnymi a folikulárnymi pustulami, hlbokými zapálenými nodozitami splyvajúcimi do ložísk s tvorbou sínusových traktov, z ktorých vyteká purulentný hnilobne páchnuci obsah. Spočiatku sú bakteriologicky sterilné. Nodozity, abscesy a sínusové trakty sú predovšetkým lokalizovanými na vertex kapilícia a tiež v okcipitálnej oblasti kapilícia s tvorbou keloidov a s prechodom do jazviacej alopecie [1, 2, 3]. Vlasy postihnutých miest sa potiahnutím ľahko uvoľňujú. Ochorenie je v súčasnosti zaradované do skupiny tzv. triády [4] alebo tetrády ochorení folikulárnej oklúzie spolu s hidradenitis suppurativa (HS), acne conglobata (acne inversa), aj pilonidálnymi cystami (sínusmi) [3]. Okrem uvedenej tetrády ochorení folikulárnej oklúzie môže byť ešte koinkidencia s pyoderma gangrenosum, zriedkavým syndrómom keratitis-ichthyosis-hluchota, spondyloarthritis, osteomyelitis, sternokostoklavikulárnej hyperostózy, arthropathia, arthritis, Crohnovou chorobou, pyoderma vegetans, pityriasis rubra pilaris a marginálnou keratitis, ale aj so spinocelulárnym karcinómom [1, 2, 3, 5, 6].

Klinický materiál a výsledky

Problematiku DCS vlasatej časti hlavy sledujeme u 10 pacientov, u ktorých okrem liečebného rébusu sledujeme lokalizáciu procesu (Obr. 1), trvanie ochorenia v rokoch, index telesnej hmotnosti, nikotinizmus, asociáciu s hidradenitis suppurativa, acne conglobata a pilonidálny sinus a tiež výskyt DCS v rodine (Obr. 2; Tabuľka č. 1). Všetci pacienti sú muži. Zaujímaví sú 3 bratia všetci s ťažkou formou DCS situovanou na vertex skalpu zasahujúce až do okcipitálnej oblasti s ložiskami až do veľkosti 15 x 25 cm a viac, jeden z nich je tiež liečený na m. Crohn. Hidradenitis suppurativa bola asociovaná s DCS až v 5 (50 %) prípadoch. Vek vzniku prvých prejavov DCS sa pohyboval v rozpätí od 9 – 29 rokov, teda išlo o skupinu detí až mladých dospelých.

Liečba antibiotikami bola úspešná do približne 30 %-nej regresie prejavov DCS. Efektívnou, podobne ako v liečbe HS, bola kombinovaná liečba klindamycínom 600 mg denne, rifampicínom 600 mg denne a metronidazolom až do dennej dávky 750 mg, s probiotikami. Táto liečba však nebola dlhodobo tolerovaná zo strany gastrointestinálneho traktu pacienta, rovnako ako liečba metylprednisolonom a aj cyklosporínom. Liečba isotretinoinom musela byť ukončená pre významný vzostup triacylglycerolu a celkového cholesterolu, kde hrozil vznik akútnej pankreatitídy. Najúčinnějšíou bola liečba dapsonom s takmer 80 %-nou regresiou prejavov DCS, ktorá je však pre časté nežiaduce účinky nezriedka predčasne ukončená (Obr. 3, 4). Pre súčasný

výskyt DCS a HS v troch prípadoch bola zahájená liečba adalimumabom v útočnej dávke 160 mg prvý týždeň, 80 mg druhý týždeň a následne 40 mg vždy jedenkrát týždenne. Vo všetkých prípadoch bol zo začiatku (do 6 mesiacov) vynikajúci liečebný efekt prejavujúci sa oploštením ložísk

DCS a kompletne zastavenej secernácie, bolesti a zápalu. Po 6-tich mesiacoch proces DCS mierne recidivoval, avšak v menšom rozsahu ako pred zahájením liečby adalimumabom, pričom prejavy HS kompletne regredovali aj v ingvínach a axilách.



Obr. 1 • Disekujúca celulitída vertexu skalpu. Pacient (42-ročný, DCS začala vo veku 27 rokov, BMI – 39,7, mal tiež v axilách a v ingvínach prejavy hidradenitis suppurativa Hurley II). Liečba adalimumabom.

Tabuľka č. 1 • Sledované vybrané údaje 10 pacientov s DCS

Pacient	Vek	Trvanie	BMI	RA	NIK	HS	AC	PS
1	42	15	39,7	-	-	+	-	-
2	32	5	29,2	+	+	+	+	-
3	19	10	26,9	-	-	+	-	+
4	39	10	22,6	-	-	-	-	-
5	56	41	40,2	-	+	+	-	+
6	28	4	26,3	-	+	-	-	-
7	32	14	23,6	+	-	-	-	-
8	31	13	24,7	+	-	-	-	-
9	29	4	23,7	+	-	-	-	-
10	28	12	23,6	-	-	+	+	+

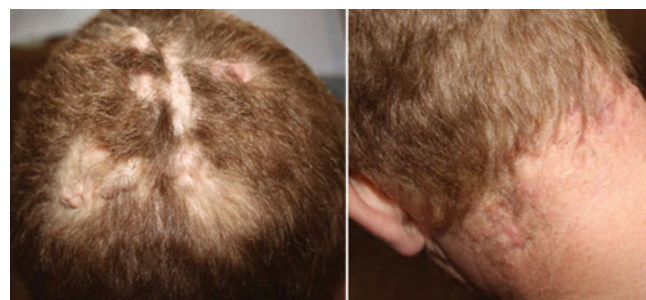
Legenda: BMI - index telesnej hmotnosti; RA - rodinná anamnéza so zreteľom na DCS; NIK - nikotinizmus; HS - hidradenitis suppurativa; AC - acne conglobata; PS - pilonidálny sínus



Obr. 2 • Disekujúca celulitída kapilícia refraktérna na liečbu u troch bratov vo veku 29, 31 a 32 rokov.



Obr. 3 • Prejavy CDS na vertex kapilícia a na krku, pred liečbou disulonom



Obr. 4. • Výrazná, približne 80 %-ná regresia prejavov DCS na vertex kapilícia a na krku, po troch mesiacoch liečby disulonom v liečebnej dávke 100 mg denne

Diskusia

Aj keď DCS je stále ochorením neznámej etiológie, pozorujú sa spoločné patogenetické mechanizmy s HS. Príčinou je folikulárna keratinizácia vedúca ku obštrukcii výstupu folikulov, čo spôsobuje akumuláciu keratinového materiálu v dilatovaných pilosebaceousných jednotkách. Následne sa folikul zapáli dochádza ku jeho ruptúre a intenzívna neutrofilná infiltrácia vytvorí abscesy a sínusové traky. Uvoľnený keratín a baktérie iniciujú neutrofilnú granulomatóznú odpoveď tkaniva v mieste aj v okolí postihnutého folikulu [1] s následnou sekundárnou bakteriálnou, najčastejšie stafylokokovou infekciou [7]. Patogenetická príčina môže byť aj v samotných vlasoch, nakoľko trichoskopiou a ďalšími modifikáciami tejto metódy bolo pozorovaných veľa anomálií vlasových folikulov aj vlasovej pošvy v miestach lokalizácie HS aj DC [8].

Histologický obraz DCS a HS je tiež podobný, nie však identický a varíruje podľa štádia ochorenia. Pre včasné lézie DCS je charakteristická akneiformná dilatácia infundibula folikulu a denzný interfolikulárny a perifolikulárny infiltrát zložený z neutrofilov, lymfocytov, histiocytov a plazmatických buniek. Abscesy sú prítomné v dermis, ako aj v hlbokom subkutánnom tkanive. V neskorších štádiách sa pozoruje tvorba chronických granulómov, pozostávajúcich okrem lymfocytov a plazmatických buniek aj z obrovských buniek z cudzích telies, ako aj subkutánných sínusových traktov aj niekoľko centimetrov veľkých, cez ktoré sa von transportuje purulentný obsah. Pre neskoré štádiá DCS sú typické fibrotizácia a jazvenie [7, 9].

Udáva sa, že abscesy DCS sú obyčajne kultivačne sterilné. Z ich obsahu však, predovšetkým v prípadoch s purulentným zápachajúcim sekrétom, boli kultivačne izolované kmene anaeróbnych aj aeróbnych baktérií, ako sú *Peptostreptococcus species* a *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Propionibacterium acnes* [9], *Prevotella intermedia*, *Staphylococcus epidermidis*, ako aj stafylokoky koaguláza negatívne, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [3]. Ako možná patogenéza DCS sa tiež predpokladá abnormálna reakcia hostiteľa na bakteriálne antigény.

DCS sa najčastejšie vyskytuje u mužov vo veku 20 – 40 rokov, silných fajčiarov, s tmavým fototypom, je možná aj rodinná záťaž ochorenia [10]. Za spúšťače ochorenia sa považuje traumatizácia kapilícia [11], ako napríklad strihanie a holenie, neurochirurgický zákrok vykonaný z rôznych dôvodov, nosenie helmy a podobne.

Liečba DCS je ťažká a problematická. Nakoľko DCS je raritné ochorenie, liečebný efekt rozličných metód a postupov je sledovaný iba na malom počte pacientov, často iba ako kazuistiky. Takmer všetky prípady po ukončení úspešnej liečby a po ústupe prejavov DCS v plnom rozsahu recidivujú, čo znamená, že liečebný efekt je iba prechodný. V 60-tych rokoch bola veľmi účinná liečba ožiarením RTG lúčmi lézií DCS. Pre vysoké riziko malígnej transformácie a so vznikom spinocelulárneho karcinómu [12], bolo od tejto liečby upustené. Ako účinná sa ukazuje aj liečba použitím laserov (deštrukcia lézií DCS CO₂ lasermi, depilačným laserom, a podobne).

Tabuľka č. 2 • Prvá, druhá, tretia a štvrtá línia liečby DCS (spracované podľa Scheinfeld, 2014)

Prvá línia liečby	Druhá línia liečby	Tretia línia liečby	Štvrtá línia liečby
Vysoké dávky zink. sulfátu 135 mg – 220 mg denne mesiac	Isotretinoin 0,5 – 1 mg/kg 3 – 12 mesiacov	Anti-TNF-alfa adalimumab alebo infliximab 5mg/kg každých 8 týždňov	Radikálna chirurgia s transplantátom
Ciprofloxacín 250 – 500 mg 2 x denne	Isotretinoin s dapsonom 50 – 100 mg	Alitretinoin 10 – 30 mg denne	RTG lúče
Klindamycín a rifampicín 2 x 300 mg denne	Rifampicín a potom isotretinoin		Ablácia skalpu CO ₂ laserom
Vyhýbanie sa pomádam na vlasy	Acitretin s prednisonom a zinkom		
Trimethoprim/sulfamethoxazole 2 x denne	Kombinácia iných antibiotík (azithromycin, amoxicillin-clavulate, fluconazole), nasleduje dlhodobo isotretinoin		
Minocycline 100 mg 2 x denne			
Minocycline s antiandrogénmi (cyproterone acetate)			
Minocycline s klindamycínom			
Odstránenie vlasov 1064 nm laserom u typu kože 3 – 6 podľa Fitzpatricka			
Odstránenie vlasov laserom 694, 800 nm u typu kože 1 – 2 podľa Fitzpatricka			

Najúčinnější liečbou sa ukazuje kombinácia radikálnej širokej chirurgickej excízie kombinovanej s podávaním isotretinoinu [13]. Účinnou je aj liečba dapsonom (50 -100 mg denne s isotretinoinom), prednisonom v dennej dávke 40 – 60 mg, postupne retrahované na 5 mg denne, isotretinoin v dennej dávke 0,5 až 0,8 mg/kg/denne po dobu aspoň troch mesiacov, ale aj acitretinom v dennej dávke 30 mg, ako aj antibiotikami, kombinácia klindamycín s metronidazolom [14], rifampicín s isotretinoinom [15], ale aj antibiotikami tetracyklínovej rady (tetracyclín 500 mg 2x denne), ciprofloxacín [16], tiež substitúcia zinku [17, 18]. Všetky liečebné schémy však po ich ukončení zlyhávajú, nakoľko DCS po krátkej dobe po ukončení akejkoľvek liečby recidivuje do pôvodného rozsahu klinických prejavov. V poslednom období, podobne ako v liečbe HS, sa efektívnou ukazuje liečba molekulami anti-TNF-alfa, [19], adalimumabom v liečebnej schéme ako v liečbe hidradenitis suppurativa [20], skúša sa aj fotodynamická liečba [21]. Prvú, druhú, tretiu a štvrtú líniu liečby DCS prehľadne zobrazuje Tabuľka č. 2 (spracované podľa Scheinfeld, 2014).

Dôležité pripomienky: každá v tabuľke č. 2 uvedená liečba by mala trvať minimálne 3 mesiace. V prvej, druhej aj tretej línii liečby podávať intraleziálne triamcinolon acetát

5 – 10 mg každé 2 – 4 týždne do celkovej dávky 40 mg. Zinok môže byť kombinovaný s každou v tabuľke uvedenou liečbou.

Za novú úspešnú a efektívnu liečbu DCS sa považuje liečba adalimumabom v liečebnej schéme ako pri liečbe HS [22].

Uvedenú systémovú liečbu (Tabuľka č. 2) je vhodné súčasne doplniť lokálnou liečbou, akou je lokálna aplikácia klindamycínu, resp. iných antibiotík, tacrolimus 0,1 %, topických steroidov, topický isotretinoin, a samozrejme je nutné vyvarovať sa aplikáciám rozličných pomád do vlasov.

Záver

Ochorenia disekujúcej celulitídy kapilícia sú mimoriadne problematicky riešiteľné. Častá je asociácia s hidradenitis suppurativa a často začínajú predovšetkým u mužov v mladom veku. Nakoľko svojou klinikou mimoriadne psychicky traumatizujú pacienta je potrebné nájsť optimálnu liečbu. Veľké očakávania súčasnosti si sľubujeme od najmodernejšej biologickej liečby molekulami anti-TNF-alfa, avšak v kombinácii s radikálnym chirurgickým riešením. Nakoľko ide o kapilícium, radikálna chirurgická liečba je problematická.

Literatúra

1. Scheinfeld NS: A case of dissecting cellulitis and review of the literature. *Dermatol Online J* 2003; 9(1):8.
2. Scheinfeld NS: Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J* 2013; 19(4):1.
3. Scheinfeld NS: Dissecting cellulitis (perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens): a comprehensive review focusing on new treatments and findings of the last decade with commentaring therapies and causes of dissecting cellulitis to hidradenitis suppurativa. *Dermatol Online J* 2014; 20(5):2.
4. Chicarilli ZN: Follicular occlusion triad: hidradenitis suppurativa, acne conglobata, and dissecting cellulitis of the scalp. *Ann Plast Surg* 1987; 18(3): 230-237.
5. Dufresne RG jr., Ratz JL, Bergfeld WF, Roenigk RK: Squamous cell carcinoma arising from the follicular occlusion triad. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(3): 475-477.
6. Sivakumaran S, Meyer P, Burrows NP: Dissecting folliculitis of the scalp with marginal keratitis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26(6): 490-492.
7. Sperling LC: Scarring alopecia and the dermatopathologist. *J Cutan Pathol* 2001; 28(7): 333-342.
8. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Slowinska M: Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep* 2011; 5(4): 82-88.
9. Navarini AA, Trueb RM: 3 cases of dissecting cellulitis of the scalp treated with adalimumab: control of inflammation within residual structure disease. *Arch Dermatol* 2010; 146(5): 517-520.
10. Bjellenrup MI, Wallengren J: Familial perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens in two brothers succesfully treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 752-753.
11. El Sayed F, Ammouy A, Dhaybi R, Aftimos G, Basex J: Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens: an unusual case triggered by trauma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(9): 1143-1144.
12. Curry SS, Gaither DH, King LE jr.: Squamous cell carcinoma arising in dissecting perifolliculitis of the scalp. A case report and review of secondary squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 673-678.
13. Bachynsky T, Antonyshyn OM, Ross JB: Dissecting foliculitis of the scalp. A case report of combined treatment using tissue expansion, radical excision, and isotretinoin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18(10): 877-880.

14. Tchernev G: Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens controlled with a combination therapy: systemic antibiosis(metronidazole plus clindamycin)., dermatosurgical approach, and high-dose isotretinoin. *Indian J Dermatol* 2011; 56: 318-320.
15. Georgala S, Korfitis C, Ioannidou D, Alestas T, Kylafis G, Georgala C: Dissecting cellulitis of the scalp treated with rifampicin and isotretinoin: case reports. *Cutis* 2008; 82(3): 195-198.
16. Onderdijk AJ, Boer J: Succesful treatment of dissecting cellulitis with ciprofloxacin. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35(4):440.
17. Berne B, Venge P, Ohman S: Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (Hoffman). Complete healing associated with oral zinc therapy. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1028-1030.
18. Kobayashi H, Aiba S, Tagami H: Succesfull teratment of dissecting cellulitis and acne conglobata with oral zinc. *Br J Dermatol* 1999; 141(6): 1137-1138.
19. Wollina U, Gemmeke A, Koch A: Dissecting cellulitis of the scalp responding to intravenous tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5(4): 36-39.
20. Sukhatme SV, Lenzy YM, Gottlieb AB: Refractory dissecting cellulitis of the scalp treated with adalimumab. *J Drugs Dermatol* 2008; 7(10): 981-983.
21. Liu Y, Ma Y, Xiang IH: Succesful treatement of recalcitrant dissecting cellulitis of the scalp with ALA-PDT: case report and literature review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2013; 10(4): 410-413.
22. Martín-García RF, Rullán JM: Refractory dissecting cellulitis f the scalp. *PRHSJ* 2015; 34(2): 102-104.

4 indikácie v dermatológii:

- závažná ložisková psoriáza u detí (od 4 rokov);
- stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza u dospelých;
- progresívna psoriatická artritída dospelých;
- stredne závažná až závažná aktívna hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich od 12 rokov¹

HUMIRA[®]

pomáha pacientom dosiahnuť
požadované výsledky liečby¹

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Humira je indikovaná na liečbu závažnej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu a fototerapie alebo sú nevhodnými kandidátmi na tieto terapie.¹

Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira je indikovaná na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú HS terapiu.¹

Psoriatická artritída

Humira je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná. RTG vyšetrenia preukázali, že Humira znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia a zlepšuje fyzickú kondíciu.¹

Psoriáza

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.¹

Skrátaná informácia o lieku

Názov lieku: Humira 20 mg injekčný roztok, Humira 40 mg injekčný roztok, Humira 80 mg injekčný roztok. **Zloženie:** adalimumab 20 mg, 40 mg alebo 80 mg. Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka. **Terapeutické indikácie:** polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u pacientov od 2 rokov, artritída spojená s enteziitídou u pacientov od 6 rokov, ložisková psoriáza u pacientov od 4 rokov, Crohnova choroba u pacientov od 6 rokov, hidradenitis suppurativa u pacientov od 12 rokov, reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS, psoriatická artritída, ulcerózna kolitída a uveitída u pacientov od 2 rokov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** dospelým sa zvyčajne podáva 40 mg každý druhý týždeň. Liečba psoriázy sa začína dávkou 80 mg, po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky sa podáva 40 mg každý druhý týždeň. Liečba Crohnovej choroby sa začína dávkou 80 mg, v 2. týždni sa podáva 40 mg; ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, môže sa na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni; po úvodnej liečbe sa podáva 40 mg každý druhý týždeň. Liečba ulcerózneho kolitídy sa začína dávkou 160 mg, v 2. týždni sa podáva 80 mg a ďalej 40 mg každý druhý týždeň. Liečba hidradenitis suppurativa sa začína dávkou 160 mg, v 2. týždni sa podáva 80 mg a o 2 týždne sa pokračuje dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň. Pri liečbe uveitídy je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Dávkovanie u detí – pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Kontraindikácie:** precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok, aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA). **Špeciálne upozornenia:** za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. Liečba sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie lieku Humira sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezládne. Pred začatím liečby musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu TBC. Možnosť reaktívácie hepatitídy B u chronických nositeľov vírusu hepatitídy B. Možný vznik alebo exacerbácia demyelinizačného ochorenia, vrátane sklerózy multiplex a Guillain-Barreho syndrómu. U pacientov s malignitou v anamnéze sa má pri zvažovaní liečby Humirou postupovať s mimoriadnou opatrnosťou. Všetci pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Liečba môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. **Liekové a iné interakcie:** anakinra, abatacept. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** podávanie v gravidite sa neodporúča. Dojčenie je kontraindikované počas liečby a aspoň päť mesiacov po jej ukončení. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie dýchacej sústavy, bolesť hlavy, bolesť brucha, nauzea, vracanie, bolesť svalov, exantém, reakcia v mieste vpichu, leukopénia, anémia, zvýšenie hladiny lipidov. **Balenie:** 2 injekčné liekovky: 1 alebo 2 naplnené injekčné striekačky; 1 alebo 2 naplnené perá. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Ltd, Veľká Británia. **Dátum poslednej revízie textu:** december 2017. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Tento text nenahrádza úplnú odbornú informáciu o lieku. Úplná informácia o lieku je dostupná na vyžiadanie.**

Výskyt kliešťov (Ixodidae) a ich vplyv na zdravie človeka

The Occurrence of Ticks (Ixodidae) and their Influence on the Health of Man

Straka, V.

Slovenská entomologická spoločnosť pri SAV v Bratislave

korešpondencia: straka48@gmail.com

Súhrn

Na Slovensku registrujeme výskyt 19 druhov kliešťov z čeľade Ixodidae, ktoré sú vonkajšími parazitmi stavovcov od obojživelníkov po cicavce. Tri z nich sú epidemiologicky nebezpečné aj pre človeka. Menovite ide o druhy *Ixodes ricinus*, *Haemaphysalis inermis* a *Dermacentor reticulatus*. V príspevku sa autor zaoberá vymenovaním možných hostiteľov kliešťov, ich životným cyklom, lokalitami výskytu, vymenovaním jednotlivých druhov onemocnení, ktoré môžu spôsobiť, vrátane ich charakteristík. Na záver uvádza metódu správneho vybratia kliešťa z kože a možnosti ochrany prostredia pred ich zvýšeným výskytom.

Kľúčové slová: kliešte, Ixodidae, výskyt, životný cyklus, nemoci, ochrana

Abstract

In the territory of Slovakia we register 19 species of ticks from the family Ixodidae (hard ticks), which are hematophagous exoparasites of vertebrates from amphibians to mammals. Three of them are epidemiologically dangerous for humans as well. Namely there are these species - *Ixodes ricinus*, *Haemaphysalis inermis* and *Dermacentor reticulatus*. In the present paper the author names possible vectors of disease caused by hard ticks. Subsequently he describes their life cycle, localities of occurrence, further he mentions individual diseases transmitted by them, including their characteristics. In conclusion he shows the right method how to properly remove the ticks from the skin and pays attention to the problems of possible environment protection from their increasing incidence.

Key words: ticks, Ixodidae, occurrence, life cycle, diseases, protection

Úvod

Podrad kliešťov Ixodidae patrí do radu roztočov Acarina, podkmeňa klepietkavcov Chelicerata a kmeňa článko-nožcov Arthropoda [1]. Podrad kliešťov u nás zahŕňa dve čeľade, konkrétne kliešťovitých (Ixodidae) a kliešťákovitých (Argasidae). Celosvetovo je zatiaľ evidovaných 650 druhov [1]. Na Slovensku bolo z čeľade Ixodidae zistených 12 druhov z rodu *Ixodes*, 3 druhy rodu *Haemaphysalis*, 4 druhy rodu *Dermacentor*. Druhá čeľaď tohto podradu Argasidae má u nás 3 druhy rodu *Argas*, ktoré parazitujú len na netopieroch a hydine. Spolu je to 19 druhov čeľade Ixodidae, z ktorých popri parazitovaní na rôznych živočíchoch tri sú epidemiologicky nebezpečné aj pre človeka. Menovite sú to druhy *Ixodes ricinus*, *Haemaphysalis inermis* a *Dermacentor reticulatus*. Žiadny druh kliešťa nebol zaradený do skupiny jedovatých živočíchov [2].

Hostitelia kliešťov

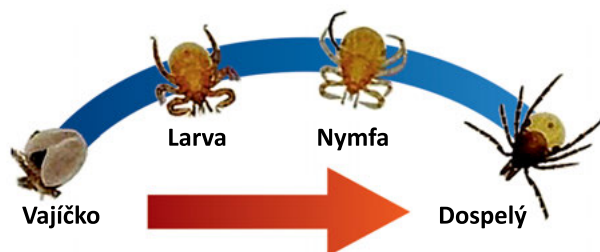
Podľa miesta, kde kliešte vyhľadávajú svojich hostiteľov, ich delíme na hniezdno-norové (nidikolné) a pasienkové, vonkajšie (exofilné). Nidikolné druhy žijú v hniezdach a norách vtákov, cicavcov (spevavce, jež, liška, netopier a iné). Pasienkové, teda exofilné druhy číhajú na pastvinách

a v lesoch. Majú afinitu k určitému typu prostredia, pričom za posledných dvadsať rokov bolo identifikovaných viac ako 20 nových bakteriálnych - kliešťami prenosných patogénov. Tieto druhy využívajú široké spektrum hostiteľov a majú rôznu ročnú i dennú dobu svojej aktivity. Epidemiologický význam všetkých druhov je v prenose pôvodcov ochorení.

Životný cyklus

Kliešte sú ploché roztoče, na chrbtovej strane majúce veľmi pevný štít, často s charakteristickou kresbou. U samčiek štít pokrýva celý chrbát, u samičiek a vývojových štádií iba prednú polovicu chrbta. Parazitujú na zvieratách a ľuďoch. Bruško je mäkké a pružné, čo umožňuje príjem veľkého množstva krvi z hostiteľa. Veľa kliešťov prenáša pôvodcov ochorení domácich zvierat a niektoré druhy sú vektormi chorôb ako je encefalitída, lymská borelióza, kliešťový týfus a Q-horúčku [3]. Ich výskyt je celosvetový, prenos je možný v blízkosti hostiteľských druhov vtákov, cicavcov a niektorých plazov, ale aj z rastlinného porastu v okolitej prírode. Ich obvyklý výskyt je evidovaný celoročne, ale od marca do októbra je významný aj z medicínskeho hľadiska.

Po spárení sa samička nacia krv, opustí hostiteľa a nakladie zhluk vajíčok na vegetáciu. Vyliahnuté šesťnohé larvy vylezú na trávu a pri vhodnej príležitosti sa prichytia na okoloidúceho hostiteľa. Larva cicia krv niekoľko dní, potom hostiteľa opustí a zvlieka sa na osemnohú nymfu. Nymfa sa znovu prichytí na hostiteľa a cicia krv niekoľko dní, opäť sa pustí a zvlieka sa na dospelého jedinca (Obr. 1).



Obr. 1 • Vývojový cyklus kliešťa (Foto archív autora)

Ich životný cyklus môže prebiehať týždne i mesiace a je 1,2 – 3-hostiteľský. Ústne ústroje sú prispôsobené na parazitický spôsob života.

Vývojový cyklus u 3-hostiteľských kliešťov je pomerne zložitý a využíva tri vektory prenášačov. Z vajíčka sa vyliahne šesťnohá larva, ktorá atakuje hľodavcov alebo vtáky a cicia krv 2 – 6 dní. Po ukončení tohto štádia sa uvoľní a menia na nymfu, ktorá má osem nôh, pije krv 2 – 7 dní na najrôznejších cicavcoch, vrátane človeka. Po ukončení tohto štádia sa uvoľní z prenášača a dôjde k ich metamorfóze na imágo. Táto časť vývoja prebehne v prvom roku života a koncom roka alebo po prezimovaní čakajú na tretieho hostiteľa. Na ňom samička cicia 5 – 14 dní, samčeky nepijú, vyhľadávajú samičky na spárenie. Krátky a hrubý hypostóm samčeka sa zavrtá do pohlavného otvoru samičky a kopulácia trvá 1 – 2 dni. Po nej samček hynie. Po oplodnení prebieha v samičkách ovogenéza a kladenie približne 2 000 vajíčok a samička následne hynie. Z vajíčok sa liahnu nové larvy a cyklus sa opakuje. Celý vývojový proces podľa podmienok trvá 1 – 5 rokov.

Kliešť obyčajný (*Ixodes ricinus*) je našim epidemiologicky najvýznamnejším kliešťom. Samček meria 2 mm (Obr. 2), krvou napitá samička až 10 mm (Obr. 3). Po nacycání zväčšuje svoju hmotnosť až 200-násobne, pričom má dlhú dobu cicania (viac ako 2 dni). Po uvoľnení z hostiteľa, po nakladení vajíčok ako aj po atakovaní ďalšieho hostiteľa vznikajú nové ohniská výskytu. Vektorová kapacita je podmienená dĺžkou ich života, plodnosťou, dĺžkou cicania, veľkým počtom hostiteľov a dĺžkou prežitia bez hostiteľa, a ktoré môže byť väčšia ako jeden rok. Človeka napádajú všetky tri vývojové štádiá v sezóne od marca do októbra, pričom maximum býva v máji a júni. Na nížinách majú pokles aktivity v letných mesiacoch, v horských oblastiach maximum od mája do septembra, pričom výskyt je možný aj na horských lúkach.

Pri vyhľadávaní miesta zabodnutia hypostómu používa kliešť tzv. ústne nožičky nazývané chelicéry a pedipalpy. Tieto slúžia len na vyhľadávanie hostiteľa a jemnú registráciu krvného riečišťa, v ktorom vyhľadáva najvhodnejšiu cievu. Toto hľadanie môže trvať aj viac hodín, počas ktorých kliešť

na hostiteľovi len lezie. Miesto vpichu najprv znecitlivie slinami (anestetikum), potom chelicérmi prereže kožu a do ranky vsunie ozubený fixačný orgán - hypostóm (chobôtik). Na upevnenie v koži používa výlučky cementových žliaz (zabetónuje sa). Počas cicania vypúšťa do krvi sliny, ktoré zabráňujú jej zrážaniu, rozširujú cievne kapiláry, zrýchľujú tok krvi, blokujú imunitný systém a pridáva antihistaminikum, po ktorom rana nesvrbí. Pri tejto činnosti môže zároveň preniesť škodlivé mikroorganizmy.



Obr. 2 • Kliešť obyčajný *Ixodes ricinus*, samec (Foto Karol Ox)



Obr. 3 • Kliešť obyčajný *Ixodes ricinus*, samica (Foto Karol Ox)

Pijak lužný (*Dermacentor reticulatus*) (Obr. 4) na rozdiel od rodu *Ixodes* a *Haemaphysalis* má vyvinuté oči, je výrazne najväčší z našich kliešťov a parazituje na podobných hostiteľoch ako predchádzajúci druh.



Obr. 4 • Pijak lužný *Dermacentor reticulatus* (Foto Karol Ox)

Kliešť lesostepný (*Haemaphysalis inermis*) (Obr. 5, 6) sa veľkosťou vyrovná kliešťovi obyčajnému, parazituje na veľkých cicavcoch, larvy a jeho nymfy na drobných stavovcoch [4, 5].



Obr. 5 • Kliešť lesostepný *Haemaphysalis inermis*, samica, 8 mm (Foto Brist. Univ. Tick ID)



Obr. 6 • Kliešť lesostepný *Haemaphysalis inermis*, samec, 3 mm (Foto Brist. Univ. Tick ID)

Lokality výskytu

Dospelé kliešte číhajú na korisť na koncoch stebiel, listov tráv a konárikov do výšky cca 1 m, larvy a nymfy na nízkej vegetácii a lesnej hrabanke. Pri čakaní na korisť majú charakteristickým spôsobom rozťahnuté predné končatiny, akoby hostiteľa vítali. Tento postoj im umožňuje zmenami prúdenia vzduchu zaregistrovať blížiaceho sa hostiteľa, na ktorého sa okamžite prichytia. Na Slovensku sú listnaté lesy hlavným pásmom rozšírenia kliešťa obyčajného a bolo tu registrovaných viac ako 20 % ich výskytu. V zmiešaných lesoch bolo zistených približne 7 % výskytu. V súčasnosti registrujeme ich výskyt aj v mestských parkoch, nevykášaných lúčnych biotopoch, a tiež v tzv. kultúrnej lesostepi (polia, pasienky, okraje záhrad, parky a pod.). V zmiešaných lesoch postupne prenikajú do vyšších nadmorských výšok (nad 1000 m.n.m.) a tiež do pásma kosodreviny.

Kliešťových ochorení v poslednom období pribúda. Môžu za to najmä klimatické a socio-ekonomické zmeny. Klimatické zmeny spôsobujú zvýšenú hustotu hostiteľov a vektorov. Pribúdajú vhodní hostitelia a vektory na novom území, osídlením niektorých oblastí novými vektormi a tiež zmenami v populačných hustotách rezervoárových hostiteľov. Socio-ekonomické zmeny spôsobujú zmeny v správaní ľudí (pobyt v prírode, rekreácia, zber lesných plodín a pod.), čo spôsobuje zvýšené riziko napadnutia vektormi. V konečnom dôsledku kliešte sa šíria do severnejších oblastí, narastá ich populácia, vystupujú do vyšších nadmorských výšok a prinášajú nové choroby.

Nebezpečné mikroorganizmy prenášané kliešťom

V súčasnosti najvýznamnejšie nemoci prenášané kliešťom sú kliešťová encefalitída a lymská borelióza. Menej časté a len s lokálnym výskytom sú anaplazmóza, Q-horúčka, bartonelóza, vzácnejšie babezióza, ale aj ďalšie ochorenia.

Vírusy, najmä flavovírusy spôsobujú európsku kliešťovú encefalitídu. Z množstva flavovírusov je pre naše územie nebezpečný *Bunyavirus bhandia*, spôsobujúci tzv. východoslovenskú horúčku a *Coltyvirus eyach*, čo je vírus meningoencefalitídy. Kliešťová encefalitída sa môže prenášať aj alimentárne nepasterizovaným mliekom a výrobkami z neho. Napadnuté zviera má najvyšší obsah vírusov počas prvých troch dní po napadnutí kliešťom. Po týždni vytvorí v tele protilátky a mlieko je čisté. Prenos vírusu kliešťom je okamžitý po pricicaní. Výrobky z pasterizovaného mlieka sú bezpečné. Syr vyrobený zo surového mlieka a konzumovaný pred vyzretím je rizikový. Bryndza vyrobená zo surového ovčieho mlieka po vyzretí (pH 4) a po spracovaní je bezpečná. Jediný spoľahlivý spôsob ochrany je preventívna vakcinácia. Tento druh encefalitídy bol registrovaný aj počas zimných mesiacov.

Lymskú boreliózu spôsobujú viaceré druhy spirochét niekoľkých druhov rodu *Borellia* spp., pričom v našich podmienkach je najčastejším druhom *Borellia burgdorferi*. Lymská borelióza spôsobuje typické sčervenanie kože, neuroboreliózu, napr. deformáciu výrazu tváre, lymskú artritídu so zápalom kĺbov a akrodermatitídu, prejavujúcu sa stenčením kože. Z našej populácie býva boreliózou infikovaných 10 – 30 % kliešťov. Prenos borelií dochádza slinami kliešťa po 24 hodinách. Zatiaľ neexistuje preventívna vakcína proti nej, aj keď účinné sú antibiotiká (tetracyklíny, cefalosporíny 3. generácie). Táto nemoc je najčastejšie kliešťami prenášané ochorenie na severnej pologuli. Rezervoárami sú hlodavce, vtáky a plazy.

Q – horúčka (balkánska horúčka) spôsobujú rickettsie druhu *Coxiella burnetii* a *Rickettsia slovaca*. *Rickettsia slovaca* bola zistená v roku 1997 u pacienta s léziou na pokožke hlavy a rozšírenými krčnými lymfatickými uzlinami po uhryznutí kliešťom *Dermacentor reticulatus*. Zatiaľ slovenský výskyt nepoznáme, ale najbližšie zistená bola v Maďarsku.

Ľudskú granulocytóznú ehrlichiozu (HGE) spôsobujú 3 druhy baktérií rodu *Ehrlichia* spp., najčastejšie *Anaplasma* (syn. *Ehrlichia*) *phagocytophila*, napádajúca v ľudskom tele biele krvinky a spôsobujúca vysoké horúčky.

Bartonelózy (tzv. bacilárne peliózy a bacilárne angiomatózy) spôsobuje *Bartonella henselae*, ktorá spôsobuje vzácnejšie onemocnenie prenášané kliešťami z mačiek a psov na človeka. Nemoc postihuje prevažne chovateľov týchto zvierat, vzácnejšie ľudí imunodeficitných, oslabených inými nemocami, alebo s nízkym hygienickým štandardom.

Babezióza je spôsobovaná niekoľkými druhmi prvokov rodu *Babesia* spp., ale zatiaľ je nebezpečná len pre psov. Je to ich nový strašiak, ktorý napáda a rozkladá červené krvinky. U nás je hlavným prenášačom parazit *Babesia canis* a je prenášaný pijakom lužným (*Dermacentor reticulatus*) na južnom a juhovýchodnom Slovensku.

Ako je vidieť, pri cicaní kliešťom je možná infekcia viacerých druhov nemocí. Záleží len na odolnosti a obranyschopnosti organizmu, čo z nich sa uplatní.

Ako správne vybrať kliešťa

Samička kliešťa má dlhý hypostóm hlboko zaborený v koži. Hlavička je prilepená cementom. Nymfa má krátky hypostóm a je plytko uchytený v koži. Na vytiahnutie kliešťa použijeme pinzetku alebo ho podoberieme háčikom (Obr. 7). Pozor, na mieste prisátého kliešťa nenanášajte tekuté ani olejové prípravky (môže to spôsobiť riziko prenosu baktérií alebo vírusov do krvi). Kliešťa mierne vytočte na obe strany (do polkruhu) a dajte pozor, aby v rane neostala jeho hlavička alebo aby ste ho nerozpučili, a ľahko zatiahnite. Pri nesprávnej manipulácii sa môže časť hypostómu kliešťa vylomiť a zostať v koži. Odlomený hypostóm sa v koži opúzdri a je viditeľný aj po mesiaci, kým sa z nej po tomto čase neodlúpi.

Ochrana pred kliešťami

Po návrate z voľnej prírody je potrebné zakaždým urobiť prehliadku celého tela. Pri objavení kliešťa treba urobiť jeho skoré odstránenie z kože. Pri výletoch do prírody sa odporúča vhodné oblečenie bez odkrytých holých miest a používanie repelentov. Veľmi dobrým repelentom je vylúhovaný

olejový roztok z lastovičnika väčšieho (*Chelidonium majus*) natretý na kožu. Po odstránení parazita z kože je potrebná jej dezinfekcia. Zabrániť výskytu kliešťov je možné aj vhodnou ochranou prostredia, napr. parkovou úpravou prostredia, odstraňovaním krovia, vykášaním trávy a jej odvozom, vysádzaním kvetov. Dobré výsledky sa dosiahli vysádzaním dvoch druhov králikov – králikom cineárolistým (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) zo Stredomoria a králikom ružovým (*Chrysanthemum coccineum*) z Kaukazu [4]. Oba druhy obsahujú veľmi účinné pyretríny.



Obr. 7 • Vytáhovanie kliešťa z pokožky (Foto archív autora)

Literatúra

1. DANIEL M, ČERNÝ V: Klíč zvířeny ČSSR IV. Academia Praha, 1971, 603.
2. KŮRKA A, PFLEGER V: Jedovatí živočichové. Academia Praha, 1984, 165.
3. MCGAVIN GC: Příroda v kocke. Hmyz, pavúkovce a iné článkonožce. Ikar Bratislava, 2005, 255.
4. PEŤKO B: Obávaný strašiak leta – kliešť. Veda v Centre. CVTI Bratislava, 2016, 95.
5. SLOVÁK M: Obrázkový kľúč lariev a nýmف kliešťov (Acari:Ixodida) Fauny Slovenska. Entomofauna carpathica, 2014, 26 (1): 14-18.

Ložisková psoriáza

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

Psoriatická artritída (nehradená indikácia)

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

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:

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

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere. **Účinná látka:** ixekizumab 80 mg v 1 ml. **Indikácie:** liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Liečba aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD)*. **Kontraindikácie:** závažná precitlivosť na liečivo alebo na pomocné látky, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Opatrnosť u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou. Ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu alebo ak sa infekcia stane závažnou, podávanie Taltzu prerušte, kým sa infekcia nevylieči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvážte protituberkulóznú liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivosti*. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní Taltzu pacientom so zápalovým črevným ochorením vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy a pacienti majú byť dôkladne sledovaní. Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. Taltz obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie a infekcie horných dýchacích ciest. Ďalej boli hlásené: tinea, herpes simplex, chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, neutropénia, trombocytopénia, angioedém, anafylaxia, orofaryngeálna bolesť, nevolnosť, žihľavka, vyrážka, ekzém*. Približne u 1 % pacientov s ložiskovou psoriázou sa potvrdili neutralizačné protilátky súvisiace so zníženou klinickou odpoveďou. Približne u 8 % pacientov s PsA boli potvrdené neutralizačné protilátky bez pozorovaného vplyvu na koncentráciu alebo účinnosť lieku*. **Interakcie:** protizápalová liečba môže ovplyvniť hladiny CYP450 - preto sa má zvážiť terapeutické monitorovanie substrátov CYP450 s úzkym terapeutickým indexom (napr. warfarín). **Dostupné liekové formy:** Balenie s 2 naplnenými perami (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkovanie a spôsob podávania: Ložisková psoriáza:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. **PsA:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. Dávkovanie pre pacientov s PsA so súčasnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou*. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Roztok sa nemá triasť. **Gravidita a laktácia:** ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Počas gravidity je vhodnejšie sa vyhnúť používaniu Taltzu. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť podávanie Taltzu. **Podmienky uchovávania:** uchovávať v chladničke (2°C–8°C). Neuchovávať v mrazničke, chráňte pred svetlom. Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/1/15/1085/002. **Dátum poslednej revízie textu:** apríl 2018.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis a liek je v indikácii stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy hradený z verejného zdravotného poistenia.

Pred predpisovaním sa prosím zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Podrobné informácie o lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>, alebo na adrese: Eli Lilly Slovakia s.r.o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, tel. 02/2066 3111, fax: 02/2066 3119.

* Všímajte si prosím zmeny v informácii o lieku. Referencie: 1) SPC Taltz

Čo ešte o psoriáze dokonale nevieme

What We Don't Know Thoroughly about Psoriasis Yet

Péč, J.¹, Vorčáková, K.¹, Péčová, T.¹, Péčová K. jr.¹, Martinásková, K.²

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

²Kožné oddelenie, Fakultná nemocnica A. Reimana, Prešov

korešpondencia: jpec@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Autori sa zamýšľajú nad otázkou, čo všetko o psoriáze ešte dokonale nevieme a uvádzajú niekoľko v tomto smere problémových okruhov, ako sú patogenéza psoriázy s vývojom nových liekov, liečba niektorých ťažkých foriem, resp. problematických lokalizácií psoriázy (psoriáza nechtov, kapilícia, genitálu, palmoplantárna psoriáza), problematika biosimilars, pátranie po spúšťacom superantigéne, genetika psoriázy, biologická liečba, gravidita, vplyv psoriázy na vznik komorbidít, infekcií a nádorov, resp. vznik onkologických ochorení ako možný dôsledok imunosupresie, vplyv komorbidít na vznik, resp. zhoršenie psoriázy, problematika paradoxných reakcií, kombinácie systémovo podávaných liekov predovšetkým biologikami a ich veľký benefit pre pacientov s ťažkými formami psoriázy.

Kľúčové slová: psoriáza, klinický obraz, asociované ochorenia, nádory, paradoxné reakcie

Abstract

The authors ask the question what we don't know about psoriasis yet and discuss several topics of interest such as pathogenesis of psoriasis with the development of new drugs, treatment of several and difficult to treat forms of psoriasis (such as nail psoriasis, psoriasis of capillitium, genital and palmoplantar psoriasis) concept of biosimilars, searching for the triggering superantigen, genetics of psoriasis, biological treatment of psoriasis and pregnancy, development of comorbidities of psoriasis, infections and malignancies in relations with the biological and systemic treatment of psoriasis, the influence of comorbidities on the onset or worsening of psoriasis, paradoxical reactions, a combination of systemic administering of therapeutics mainly biologics and their great benefit for the patients with every forms of psoriasis.

Key words: psoriasis, clinical picture, comorbidities, oncological diseases, paradoxical reactions

Úvod

V poslednom čase bol uverejnený nový koncept psoriázy, podľa ktorého psoriáza je chápaná ako multifaktorové systémové ochorenie. Nové poznatky patofyziológie psoriázy a komorbidít sú predmetom intenzívneho výskumu, z ktorého rezultujú nové molekuly systémovej, predovšetkým biologickej liečby psoriázy. Keď sa zamyslíme nad otázkou „Čo všetko u psoriázy ešte dokonale nevieme?“, napadne nás hneď niekoľko problémových okruhov, ako napríklad patogenéza psoriázy a z nej vyplývajúci vývoj ďalších liekov, liečba niektorých ťažkých foriem resp. problematických lokalizácií psoriázy, problematika biosimilars, psoriázu spúšťací superantigén (liek, beta hemolytický streptokok),

genetika psoriázy, biologická liečba a jej vplyv na graviditu, vplyv psoriázy na vznik komorbidít, infekcií, nádorov, resp. vznik onkologických ochorení ako možný dôsledok imunosupresie, vplyv komorbidít na vznik resp. zhoršenie psoriázy, problematika paradoxných reakcií pri liečbe psoriázy biologikami a ďalšie. V súčasnosti v liečbe psoriázy máme k dispozícii viac molekúl, ktoré majú obrovský benefit pre pacienta so psoriázou. Pri nesprávnom použití a nedokonalom poznaní zdravotného stavu pacienta však môže byť takáto liečba problematická. Za problematicky liečiteľné lokalizácie psoriázy sa považujú palmoplantárna psoriáza, psoriáza kapilícia, psoriáza nechtov, genitoanálna, inverzná psoriáza. Prehľad všetkých biologikami, ktoré môžeme v našich podmienkach použiť v liečbe psoriázy uvádza Tabuľka č. 1.

Tabuľka č. 1 • Biologikami na Slovensku kategorizované na liečbu psoriázy

Registrované	Trieda	Cieľ	Molekulová štruktúra	IG Typ
Etanercept	TNF α inhibítor	TNF α	Dimér chimérického proteínu pripraveného fúziou receptora a Fc fragmentu	-
Infliximab	TNF α inhibítor	TNF α	Chimérická monoklonálna protilátka	IgG ₁
Adalimumab	TNF α inhibítor	TNF α	Plne ľudská monoklonálna protilátka	IgG ₁
Ustekinumab	IL-12/23 inhibítor	p40 podjednotka	Plne ľudská monoklonálna protilátka	IgG ₁
Sekukinumab	IL-17A inhibítor	IL-17A	Plne ľudská monoklonálna protilátka	IgG ₁
Ixekizumab	IL-17A inhibítor	IL-17A	Humanizovaná monoklonálna protilátka	IgG ₄

Liečba niektorých ťažkých foriem, resp. problematických lokalizácií psoriázy

Prvé prejavy psoriázy sa môžu vytvoriť v ktoromkoľvek veku. U žien je tendencia ku skoršiemu vzniku ochorenia ako u mužov. Aj klinický obraz psoriázy ponúka pozoruhodnú variabilitu prejavov. Napriek tomu diagnostika ochorenia nebýva zložitá, pretože charakteristické morfológické zmeny psoriatických lézií sú v podstate rovnaké.

Tak ako klinický obraz variabilný je aj priebeh psoriázy. V zásade podľa Braun-Falca a spol. [1] možno charakterizovať tri typy priebehu ochorenia: eruptívno-exantematická psoriáza (psoriasis guttata), chronicko-stacionárna a psoriasis exudativa (erythrodermia, generalizovaná pustulózná psoriáza). Známa je aj klasifikácia psoriázy na základe veku, v ktorom vznikli prvé prejavy psoriázy [2]. Typ I platí pre začiatok psoriázy vo veku ≤ 40 rokov; typ II pre začiatok psoriázy vo veku > 40 rokov. Asi 75 % všetkých pacientov so psoriázou patrí ku I. typu ochorenia. Druhý typ ochorenia reprezentujú pacienti, u ktorých sa psoriáza po prvý raz manifestovala po 40 rokoch veku s maximom výskytu u 55 – 60 ročných. Ďalšie výskumy ukázali, že pacienti I. typu sú vo väčšine prípadov nosičmi HLA-Cw*0602 s lokusom na p ramienku 6 chromozómu. Pacienti so psoriázou II. typu sú najčastejšie HLA-Cw*0602 negatívni, majú však častejší výskyt psoriázy nechtov [3].

Podľa Braun-Falca a spol. [1] jednotlivé typy a klinické formy ochorenia závisia od rozdielného endogénneho erupčného tlaku [1]. Iba u niektorých pacientov ide o rozdielnu vnútornú pohotovosť na vznik psoriatických morf, na základe rôznych exogénnych a endogénnych provokačných vplyvov vyvolaných alergickými a nealergickými mechanizmami. S vyvolaním psoriatických lézií, ale aj psoriatickej artritídy následkom fyzickej traumy sa spája tzv. Koebnerov fenomén (Obr. 1). Koebnerov fenomén znamená vznik psoriatickej lézie na základe epidermálneho poškodenia kože v mieste mechanickej iritácie, najčastejšie traumy, 7 – 14 dní po epidermálnom poškodení [4], na čo však iba samotná dermálna iritácia nestačí. Koebnerov fenomén vzniká až po vyvolaní epidermálnej regenerácie [1]. Incidencia Koebnerovho fenoménu u pacientov so psoriázou je variabilná. Vyskytuje sa asi u 1/3 pacientov so psoriázou, pričom platí „všetko, alebo nič“, čo znamená, že pacienti s pozitívnym Koebnerovým fenoménom sú pozitívni na všetkých miestach kože povrchu tela a naopak. Pozitívny Koebnerov fenomén pravdepodobne vzniká uvoľnením kaskády cytokínov v mieste dermálneho poškodenia, čo môže mať dôležitú úlohu aj v etiopatogenéze psoriázy. Tento „centrálny faktor“ ovplyvňujúci vývoj psoriázy varíruje v čase, preto je možný prechod z Koebnerovej pozitivity do Koebnerovej negativity. Všeobecne platí, že pozitivita Koebnerovho fenoménu v štádiu progresie ťažšej formy psoriázy, predovšetkým u mladších pacientov, sa zvyšuje [5].

Okrem pozitívneho Koebnerovho fenoménu bol popísaný aj tzv. opačný, protichodný – reverzný Koebnerov fenomén, čo v praxi znamená úplné vyhojenie psoriatického ložiska

vzhľadom psoriázou nepostihnutej kože v prípade, že traumou tohto ložiska dôjde k odstráneniu hornej tretiny dermis [4, 6]. Bolo pozorované, že sérum pacienta s ústupom aktívnej psoriázy inhibuje Koebnerovu reakciu, čo podporuje názor, že v sére pacientov so psoriázou sa nachádzajú cirkulujúce elementy kontrolujúce expresiu ochorenia na celom tele.

Ukazuje sa, že Koebnerov fenomén môže byť markerom podskupiny psoriatických pacientov nižších vekových skupín s tendenciou ku skorému začiatku ochorenia a ku včasným relapsom psoriázy po ukončení jej liečby [4, 5].

U pacientov s typom chronickej stacionárnej ložiskovej psoriasis vulgaris ochorenie progreduje pomaly, postupným zväčšovaním psoriatických ložísk v miestach predilekčnej lokalizácie (aj inde na tele), splyvajúcich do infiltrovaných geografických plôch. V dôsledku zmien tzv. endogénneho erupčného tlaku sa priebeh psoriázy môže meniť aj u toho istého pacienta. Obdobia regresie lézií chronickej ložiskovej psoriázy sa potom môžu striedať s obdobiami nových erupcií [1].

Psoriasis exudativa – výraznejší variant exsudatívno-zápalovej psoriasis vulgaris, sa prevažne začína ako eruptívno-exantematická psoriáza. Živo červeno sfarbené ložiská so širším erytematóznym lemom, namiesto šupín kryté nánosmi serózne presiaknutých krustoskvám môžu za určitých okolností, napr. po nevhodnej agresívnej lokálnej liečbe, tiež spontánne, vygradovať do najzávažnejších komplikácií psoriasis vulgaris – psoriatickej erythrodermy a psoriasis pustulosa generalisata Zumbusch [1]. Obidve uvedené komplikácie psoriázy, pred érou modernej systémovej liečby, sa často končili letálne. Na základe priebehu ochorenia, veľkosti a lokalizácie psoriatických ložísk je snaha klinicky rozmanité prejavy psoriasis vulgaris označovať vlastnou terminológiou.

Psoriasis guttata (subakútna eruptívno-exantematická psoriáza)

Patogenetickým faktorom je krátkodobé pôsobenie silného spúšťacieho faktora, napríklad akútna streptokoková infekcia horných ciest dýchacích – často u detí, adolescentov a mladých dospelých, v podmienkach genetickej dispozície ochorenia. K náhlemu vzplanutiu choroby môže dôjsť aj v priebehu primárne chronickej ložiskovej stacionárnej psoriázy pri adekvátnom endogénnom erupčnom tlaku, v dôsledku provokujúcich (spúšťacích rizikových) faktorov, ale aj terapeutických chýb (napríklad rebound fenomén po náhlom vysadení niektorých molekúl systémovej liečby psoriázy). V klinickej praxi možno často pozorovať kombináciu chronickej ložiskovej psoriázy s guttátnou erupciou [6]. Podľa Ingrama [7] sa psoriasis guttata vyskytuje iba asi v 1,9 % prípadov všetkých foriem psoriázy.

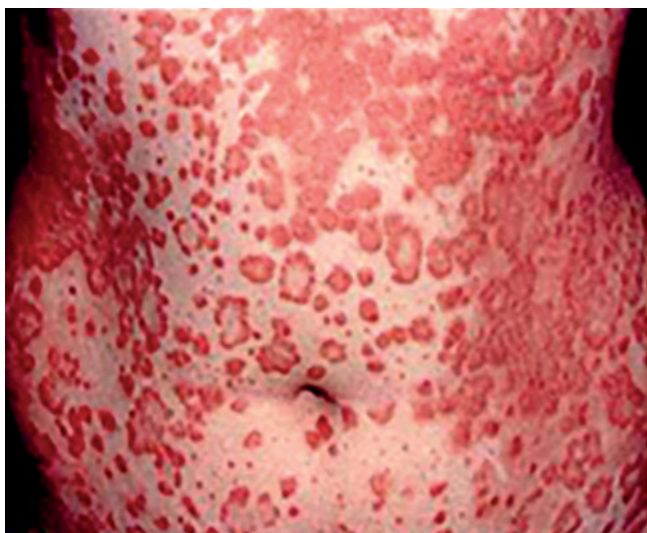
V prípade psoriasis guttata ide spravidla o subakútno-exantematický výskyt diseminovaných bodkovitých alebo kvapkovitých psoriatických ložísk [1] (Obr. 1). V iníciaľných štádiách vývoja ochorenia je farba ložísk nešpecifická, dominujú malé, nesplyvajúce po celom tele diseminované erytematoskvamózne lézie, kryté tenkými

striebristými šupinami, nepostihujúce viac ako 6 % povrchu tela. Morfy guttátnej psoriázy perzistujú 2 – 3 mesiace. Po tejto dobe spontánne regredujú, alebo sa postupne zväčšujú a prechádzajú do chronickej ložiskovej psoriázy [8].

Chronická ložisková psoriasis vulgaris

O problematike chronickej ložiskovej psoriázy sa zmieňujeme iba v skratke, nakoľko táto forma psoriázy je dokonale popísaná v publikáciách časopisu LDVO, pojednávajúcich o jednotlivých biologikách liečby psoriázy.

Chronická ložisková psoriáza je najčastejšou formou psoriázy s 90 % výskytom v psoriatickej populácii (Obr. 2, 3). V dôsledku provokačných endogénnych, alebo environmentálnych (exogénnych) faktorov, môže dôjsť ku generalizácii ochorenia so vznikom tzv. psoriasis cum pustulatione.



Obr. 1 • Guttátna psoriáza vzniknutá tesne po prekonaní akútnej hnisavej tonzilitídy vyvolanej beta-hemolytickým streptokokom



Obr. 2 • Chronická ložisková psoriáza v mieste nosenia korzetu pre poranenie chrbtice



Obr. 3 • Chronická ložisková psoriáza hrudníka a umbiliku, na horných končatinách prejavy guttátnej formy ochorenia. Prejavy psoriázy imponujú ako Koebnerov fenomén po predchádzajúcej mechanickej iritácii kože pacienta so psoriázou



Obr. 4 • Ložiská psoriázy situované retroaurikulárne, postihujúce vonkajší zvukovod ucha zasahujúce do vlasatej časti hlavy

Špecifické lokalizácie psoriázy

Psoriáza kapilícia

Prejavy psoriázy v kapilícii bývajú asi u 50 % psoriatickov [9]. Zriedka sú jediným prejavom, často však bývajú prvým prejavom psoriázy, roky predbiehajúcim objaveniu psoriázy na iných miestach tela. V kapilícii sa tvoria erytematoskvamózne ostro ohraničené asymetrické ložiská, typické pre chronickú ložiskovú psoriázu, kryté hrubými nánosmi šupín. Ložiská môžu zasahovať aj tvár, približne 2 cm za vlasovú líniu, zriedkavo ďalej. Kapilícium psoriatickým procesom je postihnuté ložiskovo. Difúzne, v celom rozsahu kapilícia sa psoriáza vyskytuje iba pri psoriatickej erythrodermii. Predilekčnými lokalizáciami psoriázy kapilícia je retroaurikulárna (Obr. 4) a okcipitálna oblasť hlavy [10]. Vlasy v mieste psoriatických ložísk

vo všeobecnosti nevypadávajú. Difúzne vypadávanie vlasov je skôr výnimkou. V ťažkých prípadoch (psoriatická erythrodermia) však môže dôjsť k telogénnemu difúznemu deflúviu, vzácne až k jazviacej alopecii [1, 6, 8].

Rozsah ochorenia a závažnosť klinických prejavov psoriázy v kapilíciu sa klasifikuje podľa tzv. indexu PSSI (*Psoriasis Scalp Severity Index*).

Seborrhoeická psoriáza [10]

Seborrhoeickou sa táto forma ložiskovej psoriázy nazýva preto, že morfológicky a anatomicky imituje seborrhoeickú dermatitídu. Táto forma psoriázy má svoju genetiku. Lézie často vznikajú ako Koebnerov fenomén, vyskytujú sa najčastejšie u obéznych osôb v strednom a vyššom veku. Lokalizuje sa izolovane alebo v kombinácii s ložiskovou psoriázou, v nazolabiálnych ryhách, v strede líc, na nose, ušiach, očných viečkach, vo vlasovej línii (Obr. 5), v kapilíciu, presternálne a interskapulárne, ale aj vo flexurálnych lokalitách ako „*napkin psoriasis*“ u novorodencov [10]. Morfológicky sú červené makulózne lézie tenké, ostro ohraničené, s rôznym stupňom deskvamácie. Od dermatitis seborrhoeica je seborrhoeická psoriáza niekedy nerozlíšiteľná. Rozlíšiť túto formu psoriázy od dermatitis seborrhoeica môže niekedy iba prítomnosť typických psoriatických lézií chronickej ložiskovej psoriázy inde na tele.

Psoriasis vulgaris dlaní a stupají

Palmoplantárna psoriáza je osobitnou formou psoriázy (Obr. 6). Okrem prejavov na dlaniach a stupajach môžu byť kožné prejavy psoriasis vulgaris prítomné kdekoľvek na tele. Diagnosticky problematická môže byť lokalizácia lézií obmedzená iba na dlane alebo stupaje. Pravdepodobne v dôsledku rozdielnej štruktúry kože je tendenciou ochorenia v tejto lokalizácii tvoriť iné morfológické prejavy psoriázy, ako na koži ostatných častí tela. Je zaujímavé, že aj biopsie odobraté z palmoplantárnych lézií psoriázy, oproti biopsiám psoriatických lézií iných regiónov kože, majú v histopatologickom obraze tendenciu vykazovať určité rozdiely. V popredí klinického obrazu palmoplantárnej psoriázy pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou je obraz keratodermie s difúzne zapálenou kožou, kde sa v teréne erytému s pevne adherujúcimi nánosmi šupín tvoria bolestivé fisúry. Častá sekundárna bakteriálna a mykotická infekcia ešte viac komplikuje klinický obraz ochorenia a sťažuje diagnostiku psoriázy. Naproti tomu u pacientov s guttátnou psoriasis vulgaris sa na dlaniach a stupajach tvoria tmavočervené až hnedé papuly s tvorbou, ale aj bez tvorby šupín. Na dlaniach a stupajach sa pomerne často môže tvoriť lokalizovaná pustulózná psoriáza (Barberov-Konigsbeckov typ), v literatúre označovaná aj ako palmoplantárna pustulózná. Ochorenie s tendenciou ku chronicite je refraktérne na liečbu, aj keď zhojenie kožných prejavov je možné [1, 6, 8].

Klinický obraz palmoplantárnej pustulóznej psoriasis vulgaris je možné klasifikovať podľa indexu PPPASI (*Palmoplantar Pustular Psoriasis Area and Severity Index*).



Obr. 5 • Seborrhoeická psoriáza čela a kapilícia



Obr. 6 • Prejavy psoriázy dlaní. Psoriáza dlaní rúk u pacientky s chronickou ložiskovou psoriázou

Psoriatické lézie mukózných membrán

Postihnutie mukózných membrán v zmysle tvorby orálnych a očných lézií sa pri psoriáze opisuje iba príležitostne. Genitálne lézie, predovšetkým na penise, sú častejšie.

Veľmi zriedkavé orálne lézie bývajú väčšinou pri erythrodermickej pustulóznej psoriáze, môžu však vznikáť aj pri chronickej ložiskovej psoriasis vulgaris. Okrem deskvamácie pier možno na bukálnej sliznici, ventrálnej strane jazyka a na gingívach pozorovať vyvýšené, žltkasté, belavé, či sivé, dobre ohraničené plošky, niekedy aj anulárne erytematózne ložiská a lingua geographica [11, 12]. U pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou podľa Braun-Falca a spol. [1] sa psoriatické ložiská tiež môžu objaviť na perách, sliznice dutiny ústnej však nie sú postihnuté. Iba u pacientov so psoriasis pustulosa generalisata možno na slizniciach dutiny ústnej pozorovať uvedené psoriatické lézie, príležitostne s pustuláciou. Podľa Shioharu a spol. [13] pozorovaná asociácia psoriázy a lingua geographica s HLA Cw*6 dokazuje, že tieto dve ochorenia spolu súvisia.

Niektorí autori uvádzajú nález blefaritídy a keratitídy u pacientov so psoriasis vulgaris [14].

Ako sme už uviedli, genitál nie je zriedkavým miestom výskytu psoriázy (Obr. 7, 9). Uvádza sa, že prejavy na penise, najčastejšie na proximálnej časti glans penis, má

2 – 5 % mužských pacientov so psoriázou (Obr. 8). Ostro ohraničené erytematózne ložiská, kryté striebристо lesklými šupinami, môžeme v tejto lokalizácii ľahko prehliadnuť, zvlášť v prípadoch, ak ide o solitárnu léziu [1].

U žien sa psoriatické ložiská najčastejšie nachádzajú v perivulvárnej oblasti, kde tvoria ostro ohraničené erytematózne makuly, častejšie bez šupín.



Obr. 7 • Prejavy psoriázy genitálu muža, ako Koebnerov fenomén po urologickej operácii



Obr. 8 • Psoriáza glans penis



Obr. 9 • Spinocelulárny karcinóm penisu u pacienta s ťažkou formou psoriázy dlhodobo liečenej všetkými molekulami systémovej liečby a následne aj biologikami

Psoriasis inversa (flexorová/intertriginózna psoriáza)

Súčasťou chronickej ložiskovej psoriasis vulgaris môžu byť aj prejavy tzv. psoriasis inversa (Obr. 10). Psoriatické prejavy pri tejto forme ochorenia sú situované do oblastí tela, kde dochádza k aktuálnemu opakovanému kontaktu kože, napríklad v dôsledku mechanického trenia dvoch vzájomne priliehajúcich plôch, v dôsledku bežných životných aktivít jedinca (intertriginózne priestory a flexúry). Takto vzniknuté lézie sú ploché alebo elevovavé, od nepostihnutej kože ostro ohraničené, lesklé, červené, niekoľkocentimetrové až mapovité makuly, bez šupín a často s fisúrami, alebo mokvajúce [6, 8]. Koža psoriatických lézií v dôsledku uvedených zmien je pomerne tenká [10].

Psoriatická erythrodermia

Ako sme už uviedli, chronická ložisková psoriáza môže za určitých okolností gradovať do najzávažnejších komplikácií psoriasis vulgaris, psoriatickej erythrodermie a psoriasis pustulosa generalisata [1], (Obr. 11).



Obr. 10 • Inverzná psoriáza, axila



Obr. 11 • Psoriasis pustulosa generalisata

Psoriatická erythrodermia najčastejšie vzniká ako sekundárna erythrodermia u 1 – 2 % pacientov so psoriázou, spravidla mladých ľudí (Obr. 12a, 12b) a pacientov v strednom veku. Ochorenie sa však môže vyskytnúť v ktoromkoľvek veku. V priebehu posledných 30 rokov, aj v dôsledku účinnej systémovej liečby stredne ťažkých a ťažkých foriem psoriázy, však došlo k poklesu výskytu nových prípadov psoriatickej erythrodermie [1, 6, 8].



Obr. 12a • Extrémne ťažký prípad psoriatickej erythrodermie a psoriatickej artritídy s ankylozami a dermatopatickou lymfadenitídou pred zahájením biologickej liečby.



Obr. 12b • Psoriatická erythrodermia, vzniknutá náhle po expozícii s produktmi spaľovania pri hasení požiaru.

Psoriatická erythrodermia sa vyvíja za podmienok maximálne vystupňovanej etiopatogenézy ochorenia postupným a nepretržitým rozširovaním a zväčšovaním ložísk pri eruptívno-exantematickej alebo chronickej ložiskovej psoriáze na kožu celého povrchu tela. Aj keď medzi najčastejšie spúšťacie mechanizmy psoriatickej erythrodermie nemožno počítať exogénne spúšťacie faktory, za podmienok vystupňovanej insolácie (napríklad po ožiarení umelými lampami emitujúcimi UV lúče), môže vzniknúť tento exudatívny typ psoriázy [6]. Znáмым spúšťáčom je iatrogénne navodený izomorfny efekt dráždenia v dôsledku iritácie kože pixovými prípravkami alebo ditranolom, po rýchlom vysadení kortikosteroidov, prípadne cytostatík (metotrexát), ako aj v dôsledku interkurentných infekcií [1, 10]. HIV infekcia môže navodiť erythrodermickú exacerbáciu existujúcej psoriázy. Ak nepoznáme špecifický spúšťací faktor, prognóza ochorenia je horšia.

U pacientov so psoriatickou erythrodermiou je koža v celom rozsahu inflamovaná – zápalovo začervenaná, ošupovanie je však iné ako pri chronickej ložiskovej psoriáze. Proces postihuje viac ako 90 % povrchu tela. Namiesto hrubých nánosov adherovaných šupín pokrývajúcich celý povrch psoriatických ložísk pozorujeme superficiálne, jemné psoriziformné, často viac pityriaziformné ošupovanie. V priebehu zápalového procesu dochádza k stimulovaniu proliferácie keratinocytov, k strate ich maturácie, v dôsledku čoho sa tvorí abnormálny keratín. Uvedené zmeny sa premietajú do pomerne špecifického histopatologického obrazu ochorenia. Ložiská môžu veľmi intenzívne svrbieť. Často sa súčasne pozorujú aj psoriatické zmeny nechtov. Ochorenie často sprevádza reaktívna regionálna lymfadenitída typu dermatopatickej lymfadenitídy. Psoriatická erythrodermia nemá tendenciu k spontánnemu ústupu.

Následkom generalizovanej vazodilatácie strácajú pacienti teplo, môže dôjsť k hypotenzii a hypoproteinemickým opuchom končatín. Pomerne častý je nedostatok železa. Pri dlhšie trvajúcej erythrodermii dochádza ku kardiálnemu a hepatorenálnemu zlyhaniu, v ktorom dôležitú úlohu zohráva aj produkcia prozápalových cytokínov, ako sú TNF-alfa, IL-1, IL-6 [15]. Pacienti liečení na psoriatickú erythrodermiu si vyžadujú prísun tekutín a bielkovín za podmienok prísnej kontroly termoregulácie.

Psoriasis cum pustulatione

Vzniká u pacientov niekoľko rokov liečených na stacionárnu chronickú ložiskovú psoriázu. V dôsledku psoriázy provokujúcich faktorov dochádza ku progresii psoriatických ložísk a k zintenzívneniu inflamácie. V tomto teréne v dôsledku exudácie sa v mieste psoriatických lézií tvoria mnohopočetné intraepidermálne sterilné pustuly, niekedy s krustoskvami. Celkový stav pacientov spravidla nie je alterovaný [15].

Psoriasis unguii

Psoriáza nechtov je bolestivé chronické ochorenie nechtov postihujúce pacientov so psoriázou a s psoriatickou artritídou, alebo bez nej. Incidencia postihnutia nechtového

matrix a nechťového lôžka psoriázou varíruje v rozmedzí 10 – 50 %, počas celého života až v 80 – 90 %. Ochorenie je častejšie u starších pacientov, pacientov s rozsiahlymi prejavmi psoriázy a až v 70 % prípadov u pacientov so psoriatickou artritídou (Obr. 13, 14). Samostatne, bez postihnutia kože sa psoriáza nechťov manifestuje v 1 – 5 % prípadov. Psoriáza nechťov postihuje nechťovú matrix, alebo nechťové lôžko, alebo oboje [16]. Štruktúra nechta pozostáva z nechťovej platničky, keratínovej štruktúry (neživé tkanivo) a zo štyroch epitelových tkanív: nechťovej matrix, nechťového lôžka, hyponychia a perionychia. Psoriázu nechťového matrixu charakterizujú 4 základné prejavy postihnutia nechťovej platničky chronickým zápalovým procesom: malé bodkovité impresie nechťovej platničky (*pitting*), onycholýza, olejové škvrny a subunguálna hyperkeratóza [10].



Obr. 13 • Psoriáza prstov nohy aj všetkých nechťov, predovšetkým ich distálnych častí. Pre klinickú podobnosť je nutné vylúčiť mykotický infekt nechťov.



Obr. 14 • Psoriáza nechťov. Badateľná je hyperkeratóza lokalizovaná pod nechťovou platničkou

Psoriáza nechťového matrixu sa často vyskytuje súčasne s paronychiálnou psoriázou. K najčastejším prejavom patria psoriatické bodkovité nechty (*psoriasis punctata unguium*). Bodkovité impresie, tzv. jamkovanie, sú spôsobené vznikom malých psoriatických ložísk v nechťovom matrixe. Postupne s rastom nechta, tieto parakeratotické ostrovčeky vypadávajú z nechťovej substance a spôsobujú typickú tvorbu jamiek [1]. Pri rozsiahlejšom psoriatickom procese vzniká

onychodystrophia psoriatica prejavujúca sa nepravidelnými zmenami štruktúry povrchu nechťov (náprstkovité a pásovité priehlbinky a nepravidelné vlnky). Aj keď sa typické „jamkovanie“ nechťovej platničky pozoruje aj u iných ochorení a až u 70 % osôb celkovej populácie, v prípade, že sa nájde postihnutie najmenej dvoch nechťov s viac ako 20 jamkami ide o najkonzistentnejší marker psoriatickej artritídy [17].

Psoriáza nechťového lôžka nie je zriedkavá. Vznikajú subunguálne psoriatické ložiská veľkosti bodky až šošovice, ktoré svojím žltkastým sfarbením presvitajú cez nechť ako tzv. psoriatické olejové škvrny. Tvorí ich subunguálne nahromadené parakeratotické šupiny presiaknuté sérom. Psoriatické olejové škvrny spolu s rastom nechta dosahujú voľný okraj nechťovej platničky, čím ju od základu dvíhajú za uvoľňovania drobivej sivožltej masy. Vzniknutá štrbina obsahuje vzduch a dodáva nechťovej platničke biely nádych. Vzniká obraz distálnej onycholýzy (*onycholysis psoriatica* [1]. Na nechťovej platničke okrem toho možno pozorovať aj priečne ryhovania a trieskovité hemorágie (vyvolané traumou kapilár pri psoriáze nechťového lôžka).

Kombinácia dvoch alebo viacerých uvedených znakov psoriázy nechťov u pacientov bez klinických prejavov psoriázy kože, so séronegatívnou artritídou svedčí o koincidencii psoriázy a psoriatickej artritídy. Psoriatickým procesom sú vo väčšine prípadov súčasne postihnuté nechty rúk aj nôh, iba u 1/3 pacientov sú postihnuté samotné nechty rúk. Izolované psoriatické zmeny na nechtoch nôh sú ojedinelé.

Postihnutie nechta psoriatickým procesom je možné hodnotiť na základe vypočítania indexu závažnosti psoriázy nechta - NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*). Veľmi často sa súčasne vyskytuje psoriáza nechťov a onychomykóza. Obidve ochorenia sú si klinicky aj histologicky mimoriadne podobné až neodlíšiteľné. V takýchto prípadoch je nutné bioptický materiál farbiť PAS-om [18].

Psoriáza nechťov je ťažko liečiteľná forma psoriázy, ktorá cez Koebnerov fenomén aktivovať psoriatickú artritídu drobných kĺbov končatín a tiež kože.

Psoriasis arthropatica a jej charakteristika

Psoriatická artritída je multifaktorové ochorenie, prevalencia psoriatickej artritídy sa zvyšuje s rastúcou závažnosťou psoriázy. K štruktúrálnemu poškodeniu kĺbov u pacientov so psoriatickou artritídou dochádza ešte pred stavom, kedy sú symptómy psoriatickej artritídy viditeľné. Pacienti so psoriatickou artritídou majú vyššiu incidencia psoriázy nechťov a rovnako vyššie PASI a DLGI skóre.

Psoriáza nechťov môže priamo aktivovať psoriatickú artritídu drobných kĺbov končatín a tiež kože (Obr. 15). Klinické formy psoriasis vulgaris dotvára psoriasis arthropatica. Psoriatická arthropatia sa vyvíja asi u 25 – 34 % pacientov so psoriázou. Asi 75 % prípadov psoriatickej arthropatie sa vyvíja následne, najčastejšie z chronickej ložiskovej psoriasis vulgaris [19, 20, 21]. V klinickej praxi rozlišujeme päť skupín psoriatickej arthropatie, postihujúcich kĺby (asymetrická psoriatická oligoartritída, distálna

interfalangálna psoriatická artritída, mutilujúca psoriatická artritída, symetrická psoriatická polyartritída, psoriatická spondylartritída [6]. Extrémne zriedkavo možno pozorovať aj pustulóznu arthroostitídu [1]. Psoriatická artritída (PsA) môže progredovať na erozívne, polyartikulárne ochorenie až so stratou pohyblivosti. PsA sa nepokladá za také závažné ochorenie ako reumatoidná artritída alebo ankylozujúca spondylitída, môže však mať podobný deštruktívny priebeh i rádiologický nález. PsA je rovnako spojená s vyššou mortalitou (pomer 1,6) v porovnaní z bežnou populáciou. Podľa najnovších pozorovaní sa dáva do popredia psoriáza nechtov vo vzťahu k prvým klinicky latentným zmenám na distálnych interfalangeálnych kĺboch pri PsA.



Obr. 15 • Chronická ložisková psoriáza ruky a ťažká forma psoriatickej artritídy so psoriázou všetkých nechtov

Subjektívne ťažkosti pacientov so psoriasis vulgaris

Najčastejším, najviac frustrujúcim, spoločenským hendikepujúcim problémom pacientov so psoriázou je neustále odpadávanie šupín zo psoriatických ložísk celého tela. Lokalizáciu ochorenia v kapilíciu a na intertriginózných miestach sprevádza pruritus. Pruritus môžu pociťovať aj pacienti v erupčnej fáze ochorenia, bolesť aj pruritus udávajú pacienti so psoriatickou erythrodermiou, aj s chronickou ložiskovou psoriázou v prípade rýchleho a agresívneho odstránenia šupín. Bolesťové fisúry s exudáciou tkanivového moku až s krvácaním, s pocitom neznesiteľných bolestí, parestézií v mieste erózií obnaženej spodiny psoriatických pustúl dlaní a chodidiel majú pacienti s palmoplantárnou formou psoriázy [14].

Biologickej liečbe psoriázy v gravidite [22], problematike biosimilars [23] a genetike psoriázy [24] sme sa už bližšie venovali v predchádzajúcich číslach časopisu. V tomto čísle časopisu sa zameriavame na problematiku komorbidít paradoxných reakcií a nádorov u pacientov so psoriázou liečených biologikami.

Imunologicky mediované reakcie

Imunologicky mediované nežiaduce účinky sú novou skupinou ochorení, ktoré vznikli počas anti-TNF-alfa liečby. Ich etiopatogenéza je v súčasnosti nejasná. Predpokladá sa súvislosť s výrazným zásahom do imunitného systému

pacienta molekulami anti-TNF-alfa, s následným vyvolaním imunologicky mediovanej reakcie, ale aj ako hypersenzitívna reakcia vzniknutá na báze tvorby protilátok proti biologikám. Individuálna genetická dispozícia jedinca môže byť zásadnou pri odhaľovaní etiológie imunologicky mediovanej reakcie. Z pohľadu dermatológie ide o širokú skupinu imunologicky mediovanej ochorenia ako *lupus-like syndrome*, psoriáza a psoriatická artritída, sarkoidóza, dermatomyozitída, hepatitída, vaskulitída, neurologické demyelinizujúce ochorenia, pyoderma gangrenosum a iné. Za najčastejšie paradoxné reakcie patrí paradoxná psoriáza.

Paradoxná psoriáza

Ochorenie sa najčastejšie manifestuje na dlaniach a na stupajach vo forme palmoplantárnej pustulózy (56 % prípadov) (Obr. 16). Medzi ďalšie formy (podľa frekvencie výskytu) patrí chronická ložisková forma (50 % pacientov) a guttátna psoriáza (12 % pacientov). Súčasný výskyt viacerých foriem psoriázy má asi 15 % chorých [25].

Etiopatogenéza vzniku paradoxnej psoriázy je nejasná. V súvislosti so zvýšenou produkciou protilátok proti anti-TNF-alfa biologikám sa popisujú prejavy indukovanej generalizovanej pustulózy, ktorá by mohla spadať do spektra hypersenzitívnych reakcií, na základe čoho sa uvažuje, že prejavy tzv. paradoxnej psoriázy sú hypersenzitívnou reakciou na liek, a nie klasickým novovzniknutým ochorením. Genetická dispozícia u pacientov s paradoxnými reakciami takisto nie je úplne objasnená. Ochorenia asociované so psoriázou, ktoré sa navzájom vyskytujú častejšie ako v bežnej populácii nazývame komorbidity. Medzi komorbiditami psoriázy patrí aj veľká skupina ochorení liečených anti-TNF-alfa molekulami. Existuje veľká skupina tzv. kandidátnych génov, ktoré sú navzájom charakteristické pre viaceré ochorenia a kódujú spoločné zápalové cesty. Veľmi dobrým príkladom je gén pre receptor IL-23, ktorý vysvetľuje zvýšenú incidenciu psoriázy u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou, CD a ulceróznou kolitídou (ďalej UC). Na objasnenie presných patomechanizmov vzniku paradoxných reakcií sú nutné ďalšie podrobné genetické a imunologické poznatky. Najrozšírenejšia teória spája vzťah medzi TNF-alfa a interferénom alfa (ďalej INF-alfa) typ 1. Za normálnych okolností TNF-alfa inhibuje produkciu INF-alfa, ktorý je produkovaný dendritickými bunkami. Po liečbe inhibítormi TNF-alfa dochádza k dysregulácii cytokínov s následnou produkciou INF-alfa, a teda k spusteniu psoriatického procesu. V informáciách, ktoré túto teóriu potvrdzujú, bola v biopsiách kožných lézií pacientov s paradoxnou psoriázou dokázaná zvýšená expresia interferónu oproti nálezom v bežných psoriatických léziách [26].

Liečebný postup pri psoriáze indukovanej anti-TNF-alfa molekulami je u každého pacienta individuálny. Veľmi dôležitým faktorom je stav základného ochorenia, pre ktoré bola liečba indikovaná. V prípade závažného stavu paradoxnej reakcie, ktorý sa na liečbe stabilizoval, snažíme sa biologikum udržať čo najdlhšie. Dôležité sú však aj ďalšie liečebné možnosti.

Pri tlmení účinkov TNF-alfa dôjde k dysregulácii cytokínov a následnej produkcii INF-alfa, ktorý má za následok spustenie patologického procesu [27]. Na lepšie pochopenie etiopatogenézy vzniku pri anti-TNF-alfa liečbe je potrebný ďalší výskum danej problematiky.

Prípady novovzniknutej dermatomyozitídy a polymyozitídy u pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami boli popísané vo viacerých prácach. Väčšina pacientov

mala reumatické ochorenie. Autori predpokladajú možný súvis prítomnosti anti-Jo-1 protilátok a anti-TNF-alfa liečby vo vzťahu k novovzniknutej dermatomyozitíde a polymyozitíde u pacientov s RA [28]. Medzi ďalšie kožné prejavy imunitne mediovanej reakcie patria prejavy vitiliga, lokalizovaná morfea, lichenoidné prejavy a granuloma annulare.



Obr. 16 • Biologickou liečbou ťažkej formy hidradenitis suppurativa (Hurley III), vyvolaná paradoxná reakcia - paradoxná psoriáza

Komorbidity psoriázy

Psoriáza sa v súčasnosti považuje za systémové ochorenie signifikantne asociované s niektorými ochoreniami, ako metabolický syndróm, kardiovaskulárne ochorenia, nádory, depresie a ďalšie. Uvedené asociované ochorenia sa nazývajú komorbidity. Definujú sa ako skupina ochorení sprevádzajúcich psoriázu, vyskytujúcich sa častejšie u psoriatickov, ako by sa predpokladalo, s ohľadom k ich prevalencii v bežnej populácii [29].

Štúdia vedená Dreitherom a kol. [30] dokazuje, že pacienti so psoriázou majú zvýšené riziko rozvoja systémového ochorenia. Podľa literárnych údajov 56 zo 100 najfrekvencovanejších ochorení sú komorbiditami psoriázy [30]. Samotné rozdelenie komorbidít je zložité pre ich rôznorodosť, naopak, iné zas spolu súvisia a jedna komorbidita podmieňuje vznik inej. Všeobecne samostatnú skupinu tvoria zhubné nádorové ochorenia (malignity), ďalej imunologicky podmienené komorbidity, kam patrí psoriatická artritída, zápalové ochorenia čreva (Obr. 17), kardiometabolické komorbidity. Tieto ochorenia majú so psoriázou spoločné genetické predispozičné faktory, na základe ktorých sa aktivujú imunopatologické mechanizmy [31]. Je otázne, či aj všetky infekcie (bakteriálne, vírusové), ktoré sa častejšie nachádzajú u psoriatických pacientov, ako sú streptokokové infekcie, infekcie HPV, HIV, herpetické vírusy, borelióza, atď., tvoria samostatnú skupinu ochorení asociovaných so psoriázou, alebo nové imunopatogenetické poznatky určia dôvod ich častého výskytu (Tabuľka č. 2).



Obr. 17 • Biologickou liečbou psoriázy navodený m. Crohn colon ascendens a opakované vzplanutie psoriázy väčšieho rozsahu ako pred zahájením biologickej liečby

Tabuľka č. 2 • Rozdelenie komorbidít

1. Imunologicky prepojené ochorenia	PsA, m. Crohn, ulcerózna kolitída, celiakia, sclerosis multiplex, autoimúna thyreoitída, atď.
2. Kardiometabolické komorbidity	Inzulínová rezistencia a diabetes, NAFLD, dyslipidémia, obezita, kardiálne komorbidity, atď.
3. Psychiatrické komorbidity	Depresia, anxiozita, atď.
4. Malignity	Lymfómy, malignity v oblasti hrtanu, hltanu, celý GIT, atď.

Zhubné nádorové ochorenia (malignity)

Malignity patria medzi najzávažnejšie komorbidity psoriázy (Obr. 18). Jedna z posledných kohortových štúdií u 9773 pacientov so psoriázou sledovaných vo Švédsku v priemere 15 rokov, štandardizovala vyššiu incidenciu malignít u pacientov so psoriázou v porovnaní s bežnou populáciou. Výsledky tejto štúdie sú nasledovné: 2,8-násobne vyšší výskyt nádorov dutiny ústnej, 2,1-násobne rakoviny pľúc, 1,9-násobne rakoviny pečene, 1,6-násobne rakoviny pankreasu, 1,6-násobne rakoviny obličiek a 1,4-násobne hematologických malignít [32]. Nádorové ochorenia priamo súvisiace so zvýšeným BMI a obezitou sú črevné nádory, nádory ezofágu, pečene, pankreasu, obličiek, u žien endometriálny karcinóm (Obr. 19) a postmenopauzálny karcinóm prsníka [32, 33, 34]. Psoriáza bola opakovane uvádzaná ako ochorenie spojené s nádormi čreva a kolorektálnym karcinómom. Počas monitorovania sa ukázalo, že u pacientov so psoriázou je na rozdiel od bežnej populácie až trojnásobne vyššie riziko vzniku lymfómov [35]. Naldi a Mercuri [36] uvádzajú, že existuje evidentná súvislosť medzi psoriázou, malignitami, ostatnými komorbiditami, ako sú obezita, zvýšený BMI, chronické zápalové ochorenia čreva, ale aj spúšťacími faktormi psoriázy, ako je napríklad fajčenie. Vysvetlenie zvýšeného rizika vzniku zhubných nádorov (predovšetkým kožných T-lymfómov) u pacientov so psoriázou treba hľadať v imunitných mechanizmoch patogenézy psoriázy s dôležitou patogenetickou úlohou lymfocytárneho systému kože [37]. Treba zohľadniť, že na vznik nádorových ochorení u pacientov so psoriázou má vplyv aj samotná terapia psoriázy, a to nielen systémová nebiologická a biologická supresia, ale aj fototerapia a fotochemoterapia [35].

Kardiometabolické komorbidity

Metabolický syndróm

Metabolický syndróm pozostáva zo známych kardiovaskulárnych rizikových faktorov, obezity, dyslipidémie, hypertenzie a porušenej glukózovej tolerancie (Obr. 20). Význam metabolického syndrómu spočíva v tom, že výrazne ovplyvňuje a je neoddeliteľnou súčasťou iných komorbidít ako kardiovaskulárnych ochorení, protrombotického stavu, diabetes mellitus II. typu.

Predpokladá sa, že pre spoločnú zápalovú patogenetickú cestu je metabolický syndróm spojený so skupinou zápalových ochorení ako je psoriasis vulgaris, reumatická artritída, lupus erythematosus [38].

Pri patogenéze metabolického syndrómu, rovnako ako pri kardiovaskulárnych komorbiditách je nutné spomenúť, že u pacientov so psoriázou sa pozoruje vyššia konzumácia alkoholu, vyššia prevalencia fajčiarov, nadmerný stres a nižšia fyzická aktivita, čo sú súčasne civilizačné faktory považované aj za spúšťače psoriázy.

Obezita a index telesnej hmotnosti (BMI)

Tukové tkanivo ako samostatne činný endokrinný orgán produkuje veľké množstvo proinflamačných cytokínov ako napríklad TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8. To môže spôsobiť

zhoršovanie psoriázy u obéznych pacientov. Tukové tkanivo je dôležitou zložkou aj imunitného systému.

Jednoznačné je, že u pacientov so psoriázou sa vyskytuje obezita dvojnásobne častejšie ako v bežnej populácii. Na hodnotenie obezity sa najčastejšie používa BMI index. Naldi a kol. [39] dokázali v kontrolovanej štúdii, že pacienti s BMI vyšším ako 30 majú dvojnásobne častejšie psoriázu ako pacienti s normálnou hmotnosťou. Index telesnej hmotnosti má výrazný vplyv aj na vznik ostatných komorbidít [39]. Obezita je veľmi dôležitý faktor aj s ohľadom na systémovú liečbu psoriázy. Klasická systémová liečba u obéznych pacientov spúšťa NAFLD (*Non-alcoholic Fatty Liver Disease*), negatívne vplýva na tlak krvi, lipidový status a môže poškodiť obličky. Obézni pacienti horšie reagujú aj na biologickú liečbu psoriázy, ako pacienti s normálnou hmotnosťou.



Obr. 18 • Malígnny melanóm a bazocelulárny karcinóm chrbta u pacienta so psoriázou liečenou biologickou liečbou



Obr. 19 • Psoriáza, vitiligo, autoimunitná tyreroiditída, pred zahájením biologickej liečby. Po 10-tich rokoch biologickej liečby vznikol myosarkóm maternice.



Obr. 20 • Metabolický syndróm (BMI 40,0), psoriáza ako rebound fenomén po ukončení liečby efalizumabom

Inzulínová rezistencia a diabetes mellitus

Predpokladá sa, že inzulínová rezistencia tvorí základ patogenézy metabolického syndrómu. Zvýšené koncentrácie voľných mastných kyselín u obéznych pacientov znižia schopnosť rezorpcie glukózy do svalového tkaniva a do pečene, čo vyvoláva inzulínovú rezistenciu. Kombinácia mastných kyselín a inzulínovej rezistencie zapríčiňuje nadbytočnú produkciu proinfalmačných cytokínov a protrombotických faktorov v tukovom tkanive a v pečeni zahrňujúcich TNF- α , IL-6, CRP a fibrinogén [40].

Dyslipidémia

Predpokladá sa, že psoriáza súvisí s poruchou lipidového metabolizmu. So psoriázou boli asociované zvýšené hodnoty TAG, vysoké LDL, VLDL, lipoproteín A a znížené hladiny HDL, apolipoproteínu B a apoproteínu B. Celý tento lipidový status má tendenciu k progresii aterosclerity a je základom pre vznik arteriálnej hypertenzie.

NAFLD - nealkoholická steatóza pečene

Nealkoholická steatóza pečene sa javí ako nová podjednotka – hepatálna manifestácia metabolického syndrómu. Je závislá na inzulínovej rezistencii [41].

Na základe biopsií pečene a presných údajov pacientov o požívaní alkoholu ukázali, že vo väčšine prípadov sa jedná o *non-alcoholic steatohepatitis*.

Možno predpokladať, že prozápalové cytokíny tvoriace sa v priebehu patogenézy psoriázy rozvíjajú inzulínovú rezistenciu, ktorá je následne jednou z príčin vzniku NAFLD. Samozrejme, celý proces súvisí s endokrinnou aktivitou tukového tkaniva a ostatných produkovaných proinfalmačných cytokínov [42].

Nevyhnutne však treba brať do úvahy štandardnú systémovú liečbu, ktorá negatívne ovplyvňuje kardiometabolické komorbidity.

Kardiovaskulárne komorbidity

Opakované štúdie dokázali, že zvýšené riziko vzniku infarktu myokardu je u mladšej skupiny psoriatikov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy [43]. Pri kardiálnych príhodách treba brať do úvahy všeobecne zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárnych chorôb (CVD – *Cardiovascular Disease*) u psoriatikov, tiež bolo pozorované zvýšené riziko vzniku aterosklerózy a zníženie hrúbky intimy arteriálnej stenzy.

Mechanizmy rizikových faktorov CVD a psoriázy súvisia s genetikou psoriázy, kde sa dokázali spoločné gény pre zápalové cytokíny. Svoj podiel majú aj ostatné komorbidity psoriázy, ako je metabolický syndróm s obezitou, diabetom II. typu, dyslipidémiou, ktoré sú považované za výrazné rizikové faktory pre vznik kardiovaskulárnych ochorení [44].

Systémová nebiologická liečba (cyklosporín, retinoidy a metotrexát) zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení, metotrexát však signifikantne chráni pred vznikom kardiovaskulárnych ochorení, ochorení cievneho systému a redukuje kardiovaskulárnu mortalitu. Uvedený protektívny účinok je vyšší v prípade liečby psoriázy metotrexátom ako u pacientov s psoriatickou artritídou.

Osteopontín

Je glykoproteín hodnotený ako potenciálny prognostický faktor stabilnej angina pectoris a hypertenzie. Jeho plazmatické koncentrácie pravdepodobne súvisia so závažnosťou kardiálnych ochorení srdca [45]. Chen a kol. [46] publikovali štúdiu, kde sa dokázali zvýšené hodnoty osteopontínu u pacientov so psoriázou.

C – reaktívny proteín (CRP)

Proinfalmačný cytokín TNF- α indukuje sekréciu IL-6, ktorý následne stimuluje hepatálnu produkciu biomarkera akútneho zápalu - CRP. Najpresnejšie je meranie sérových hladín vysoko senzitívneho CRP (hs CRP), ktorý môže byť markerom predpovedajúcim kardiovaskulárne ochorenia, ako je infarkt myokardu, náhla cievna príhoda, ochorenia periférneho artériového systému, ako aj náhla srdcová smrť [47]. Dokázalo sa, že hladina CRP nesúvisí so závažnosťou psoriázy [48].

Leptín

Tento hormón je produkovaný hlavne podkožným tukovým tkanivom a jeho úlohou je vyvolať v hypotalame pocit sýtosti a cez sympatikus znižovať tukové zásoby v organizme s následným zvýšením energetického výdaja. Hladina leptínu sa zvyšuje so zvyšovaním energetických zásob v organizme. Pri obezite hyperinzulinémia môže viesť k vzniku inzulínovej rezistencie a spôsobiť zvýšenú produkciu leptínu [49].

Adiponektín

Adiponektín má výrazný protizápalový efekt a zvyšuje citlivosť buniek na inzulín. Jeho produkcia vo viscerálnom tuku pri metabolickom syndróme a obezite klesá, čo môže mať za následok rozvoj diabetes mellitus II. typu pri

metabolickom syndróme [50]. Znížené hladiny adiponektínu boli pozorované u skupiny psoriatickov s vyššou hmotnosťou [51]. Zvýšené hodnoty adiponektínu boli dokázané u pacientov so psoriázou liečených anti-TNF preparátmi [52].

Hyperhomocysteinémia

Zvýšené hodnoty homocysteínu boli namerané v skupinách psoriatickov. Niektorí autori dané výsledky dávajú do súvislosti so zníženou koncentráciou kyseliny listovej. V súvislosti s koncentráciou CRP sa uvádza, že existuje korelácia medzi hyperhomocysteinémiou a závažnosťou psoriázy [53].

Dysregulácia homeostázy

Mnohé práce uvádzajú, že psoriáza je ochorenie so sklonom ku protrombotickým stavom. Vyplýva to zo samotného systémového chronického zápalu. Veľký vplyv má už spomínaná zvýšená hladina CRP a fibrinogénu. Iné práce uvádzajú, že tento stav pravdepodobne súvisí aj so zvýšeným počtom trombocytov, ktorým sa pripisuje hypereaktivita. Zvýšené počty doštičiek môžu súvisieť s ich zrýchlenou regeneračnou schopnosťou [52]. Hyperhomocysteinémia môže nepriamo ovplyvňovať náchylnosť k protrombotickému stavu cez zvýšenú hladinu fibrinogénu v plazme [54].

Gastrointestinálne komorbidity

Existuje viacero štúdií, ktoré opisujú epidemiologickú, patogenetickú a genetickú asociáciu medzi psoriázou a CD (Crohn disease). Lee a kol. [55] pozorovali, že psoriáza sa častejšie vyskytovala u pacientov s CD a u ich prvostupňových príbuzných, ako u kontrolnej skupiny. U pacientov so psoriázou sa pozorovala aj zvýšená prevalencia ulceróznej kolitídy.

Asociácia medzi psoriázou a chronickými črevnými zápalmi má svoje genetické pozadie. Regióny na chromozómoch 16, 6, 4 a 3 boli spoločne dokázané

a identifikované pre psoriázu a CD. S ulceróznou kolitídou, CD a psoriázou sa výrazne spája gén PSORS1. Non MHC gény, ako je IL-23, IL-2B však neboli asociované s danými ochoreniami. Z toho vyplýva, že existujú spoločné patogenetické cesty prebiehajúce v čreve a v koži. Psoriáza a CD sú zápalové ochorenia, kde primárna patogenetická cesta vedie cez Th1 lymfocyty produkujúce cytokíny ako TNF- α a INF- γ . Klinickým dôkazom je, že obidve ochorenia majú terapeutický záber na anti-TNF- α molekuly [56].

Komorbidity a ich vplyv na celkovú dĺžku života

Informácie získané z Výskumnej databázy praktických lekárov od roku 1987, zahrňujúcich 5 % obyvateľov Veľkej Británie, dokazujú skrátenie života u mužov s ťažkou psoriázou o 3,5 roka a u žien o 4,4 roka. Nepotvrdila sa skrátená dĺžka života u pacientov so stredne ťažkou psoriázou [35]. U osôb so skorým začiatkom psoriázy môže byť skrátenie života oveľa výraznejšie, a to až o 20 rokov. Podieľajú sa na tom vyššie uvedené komorbidity, fajčenie a zvýšená konzumácia alkoholu. Určitý vplyv má aj toxicita systémovej liečby.

Záver

Pred érou biologík boli komplikované ťažké formy psoriázy, často refraktérne na konvenčnú systémovú liečbu (cyklosporín, acitretín, metotrexát). Pre komorbidity, ktoré sme v tých časoch nedávali do súvisu so psoriázou bola dokonca táto konvenčná systémová liečba kontraindikovaná. V súčasnosti všetky, alebo takmer všetky uvedené ťažké a komplikované formy psoriázy sú liečiteľné. Na základe 8 – 12-ročných skúseností z liečby chronickej ložiskovej psoriázy máme vynikajúce skúsenosti s etanerceptom, adalimumabom a ustekinumabom. Ku biologickej liečbe je však potrebné pristupovať zodpovedne, poznať všetky úskalia tejto liečby a mať dokonale zmapovaný celkový zdravotný stav pacienta so zameraním sa na všetky komorbidity nielen v dobe nastavenia pacienta na biologickú liečbu, ale aj v blízkej budúcnosti. Je potrebné si uvedomiť, že biologická liečba psoriázy je celoživotná.

Literatúra

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH: Dermatológia a venerológia. Martin, Vydavateľstvo Osveta 2001. 1 475.
2. Henseler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J. Am. Acad. Dermatol 1985;13: 450-456.
3. Gudjonsson JE., Karason A, Runarsdottir EH: Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients-an analysis of 1019 HLA-C and HLA-typed patients. J. Invest. Dermatol 2006;126: 740-745.
4. Eyre RW, Krueger GG: The Koebner response in psoriasis. In: Roenigk H.H., Maibach H.I. (Eds.): Psoriasis. New York, Marcel Dekker 1985, 105-116.
5. Melski JW, Bernhard JD, Stern RS: The Koebner (isomorphic) response in psoriasis. Arch. Dermatol 1983; 119: 655-659.
6. Fry L.: An atlas of psoriasis. London, Taylor and Francis 2004. 99.
7. Ingram J.T. The significance and management of psoriasis. BMJ, i 1954, 823-828.

8. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker NWN. Psoriasis (chapter 35). In: Burns T., Breathnach S., Cox N., Griffiths Ch. Rook's textbook of dermatology. 7. vyd. Blackwell Science 2004. 790.
9. Helm TN, Camisa Ch: Psoriasis of the scalp. In: Camisa Ch.: Psoriasis. Boston, Oxford, London, Blackwell Scientific Publications 1994. 85-96.
10. Griffiths CEM, Christophers E, Barker JNWN, Chalmers RJG, Chimenti S, Krueger GG, Leonardi C, Mentra A, Ortonne JP, Fry L: A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br. J. Dermatol* 2007;156: 258-262.
11. Pindborg JJ: Atlas of disease of the oral mucosa. 4. vyd. Philadelphia, W.B. Saunders 1985; 355.
12. Camp RDR: Psoriasis. In: Textbook of dermatology. Champion R.H., Burton J.L., Burns D., Breathnach S.M. (Eds.): Vol. 2, 6. Vyd., Oxford, Blackwell Science 1990, 1 589-1 649.
13. Shiohara T, Kobayashi M, Abe K. et al: Psoriasis occurring predominantly on warts. *Arch. Dermatol* 1988; 124: 1816-1821.
14. Fetišová Ž: Management pacientov s psoriázou. Martin, JLF UK 2001. 137.
15. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *JEADV* 2006; 20 Suppl (2): 52-55.
16. Lavaroni G, Kokej F, Pauluzzi P, Trevisan G: The nails in psoriatic arthritis. *Acta Derm. Venereol (Suppl)* (Stockh) 1994;186: 113.
17. Wilke WS, Sayers ME: Psoriatic arthritis. In: Camisa, Ch. (Ed.): Psoriasis. Boston, Oxford, London, Blackwell Science Publications 1994, 109-164.
18. Grover C, Reddy BSN, Chaturvedi U: Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *Br. J. Dermatol* 2005; 153: 1153-1158.
19. De Jong EM, Seegers BA, Gulink MK. et al: Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1 782 patients. *Dermatology* 1996;193: 300-303.
20. Harrison BJ, Silman AJ, Barret EM et al: Presence of psoriasis does not influence the presentation or short term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J. Rheumatol* 1997;24: 1744-1749.
21. Štolfa J: Psoriatická artritída. In: Rovenský J., Pavelka J. a kol. (Eds.): *Klinická reumatológia*. 1. vyd. Martin, Vydavateľstvo Osveta 2000, 410-429.
22. Péč J, Martinásková K: Môže anti-TNF alfa liečba ovplyvniť graviditu a mať teratogénny účinok na plod? *LDVO* 2013;1(1): 3-7.
23. Péč J, Urbanček S, Kubatka P, Péč M, Valentová V, Dobiáš J: Biologiká/biosimilars, liečba psoriázy. *LDVO* 2014; 2(1): 3-11.
24. Valentová V, Vorčáková K, Péčová R: Genetika psoriázy. *LDVO* 2014; 4(3): 3-10.
25. Collamer A.N, Battafarano DF: Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 233-240.
26. De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S: Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007; 143: 223-231.
27. Hernández MV, Meineri M, Sanmartí R: Skin lesions and treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Reumatol Clin* 2013; 9(1): 53- 61.
28. Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, Hosono Y, Imura Y, Kawabata D: Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 563-566.
29. Christophers E: Comorbidities in psoriasis. *Clin dermatol* 2007; 25: 529-534.
30. Dreier J, Weitzman D, Cohen AD: Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J Invest Dermatol* 2009;129 (7): 1643-1649.
31. Naldi L, Mercuri SR: Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 114-118.
32. Olsen JH, Moller H, Frenzt G: Malignant tumors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 716-722.
33. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun JM: Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348: 1625-1638.
34. Samanic C, Gridley G, Chow WH, Lubin J, Hoover RN, Fraumeni J.F.Jr. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer Causes Control* 2004;15: 35-43.
35. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL: The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126: 2194-2201.
36. Naldi L, Mercuri SR: Smoking and psoriasis: from epidemiology to pathomechanisms. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2741-2743.
37. Gulliver W: Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Brit J Dermatol* 2008;159(2):2-9.
38. Gottlieb A.B, Chao C, Dann F. Psoriasis commorbidities. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 5-21.
39. Naldi L, Chatenoud L, Linder D et al: Cigarette smoking, body mass index and stressful life events as risk factors for psoriasis: result from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61-67.
40. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.

41. Gisondi P, Tessari G, Conti A et al: Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based casecontrol study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.
42. Gisondi P, Giglio MD, Cozzi A, Girolomoni G: Psoriasis, the liver and the gastrointestinal tract. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 155-159.
43. Kimball AB, Robinson D jr, Wu Y et al: Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001-2002. *Dermatology* 2008; 217: 27-37.
44. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA: Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190: 1-9.
45. Cho HJ, Cho HJ, Kim HS: Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 206-213.
46. Chen YJ, Shen JL, Wu CY, Chang YT, Chen CM, Lee FY: Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 225-230.
47. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, Dann F: Effects of etanercept on C - reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Brit J Dermatol* 2008; 159: 322-330.
48. Gisondi P, Girolomoni G: Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 313-324.
49. Anubhuti, Arora S: Leptin and its metabolic interactions: an update. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 973-993.
50. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.
51. Alsufyani MA., Golant AK., Lebwohl M: Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 137-143.
52. Vena GA, Vestita M, Cassano N: Psoriasis and cardiovascular disease. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 144-151.
53. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni: Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1165-1169.
54. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B: Platelet function in cutaneous diseases. *Platelets* 2008; 19: 317-321.
55. Lee EJ, Shin MK, Kim NIA: Clinical Trial of Combination Therapy with Etanercept and Low Dose Cyclosporine for the Treatment of Refractory Psoriasis. *Ann Dermatol* 2010; 22(2): 138-142.
56. Gisondi P, Giglio MD, Cozzi A, Girolomoni G: Psoriasis, the liver and the gastrointestinal tract. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 155-159.

Meníme životy pacientov k lepšiemu

Pokračujeme v inováciách pre zlepšenie kvality života pacientov...



Transforming lives¹



of partnership and experience
15
years



Vylepšené aplikačné pero MYCLIC

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie. Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg alebo 25 mg alebo 50 mg etanerceptu. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg alebo 50 mg etanerceptu. Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu. **Charakteristika:** Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktora a Fc fragmentu. **Farmakoterapeutická skupina:** Imunosupresívum, inhibitory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB01. **Terapeutické indikácie:** Reumatoidná artritída, juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu, psoriáza s plakmi, pediatrická psoriáza s plakmi. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Enbrel sa podáva subkutánne. Odporúčaná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne, v liečbe psoriázy možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov a následne 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná kontinuálna liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov. Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. *Deti a dospievajúci:* juvenilná idiopatická artritída (vek ≥ 2 roky): 0,4 mg/kg (max. 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne, alebo 0,8 mg/kg (max. do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. 10 mg inj. liekovka môže byť vhodnejšia u detí s telesnou hmotnosťou do 25 kg. Prerušenie liečby sa má zväziť, ak nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby. Pediatrická psoriáza s plakmi (vek ≥ 6 rokov): 0,8 mg/kg (max. 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne do 24 týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Sepsa, riziko sepsy. Aktivná infekcia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pred začatím liečby sa má vyhodnotiť prítomnosť aktívnej, neaktívnej TBC a HBV infekcie. Po uvedení lieku na trh sa hlásili rôzne typy malignít. V kontrolovaných častiach klinických štúdií sa pozorovalo viac prípadov lymfómu v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov na liečbu TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných malignít. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s anamnézou malignity, alebo ak sa malignita rozvinula. V sledovaní po uvedení lieku na trh u detí a dospievajúcich boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica boli lymfómy. U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov. Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Odporúča sa, aby boli deti pacienti imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami ešte pred začatím liečby. Hlásili sa zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie. U pacientov s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia a periférne demyelinizačné ochorenia. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa musí postupovať opatrne. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy. U pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukcii antidiabetických liekov. **Interakcie:** Neodporúča sa kombinovať Enbrel s anakinrou, abataceptom, opatrnosť sa vyžaduje v kombinácii so sulfasalazínom. **Gravidita a laktácia:** Ženy v reprodukčnom veku: Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť používať vhodnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby. Použitie Enbrelu u gravidných žien sa neodporúča. Laktácia sa musí počas liečby prerušiť alebo sa pozastaviť liečba. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: infekcie vrátane infekcií horných dýchacích ciest, bronchitídy, cystitídy, kožné infekcie, reakcie v mieste vpichu, vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa po rekonstitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rozpuštený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania predchádzajúceho použitia zodpovedá používateľ a normálne by nemali presiahnuť 6 hodín pri teplote do 25 °C, pokiaľ sa zriedenie vykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Informácia je určená pre odbornú verejnosť. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Dátum aktualizovania skrátenej informácie o lieku: Január 2016. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o. z., tel.: +421-2-3355 5500.

References: 1. Scott LJ. Drugs. 2014;74:1379-1410.



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



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 číslujte strany, počiatočná strana je titulná. Číslo strany uvádzajte na konci stránky dole uprostred. Zachovajte poradie: titulná strana vrátane poďakovania, súhrn a kľúčové slová, vlastný text, prehľad literatúry.

Tabuľky môžu byť vytvorené pomocou Microsoft Word (prípadne iného tabuľkového editoru, napr. MS Excel) formou samostatného súboru, ktorý je možno editovať, nie však needitovateľný súbor (bmp, jpg a pod.). Obdobné grafy zasielajte v editovateľnej podobe, napr. vo formáte MS Excel. Každú tabuľku a graf uveďte na samostatnej strane, číslujte 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“, číslujte v poradí, v akom sú citované v texte, ukladajte jednotlivo ako samostatné súbory na pamäťové médium (optimálne CD) a označte obdobne ako text a tabuľky („Horakova_Crohn_obr./jpg.“). Overte si, či je každý obrázok citovaný v texte.

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

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

Legendy k obrazovým prílohám dodávajte ako samostatný súbor MS Word, pomenujte analogicky ako text („Horakova_Crohn_legendy.doc.“). Pokiaľ boli k popisu 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 neštruktúrovanom súhrne a 250 slov pri štruktúrovanom 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. Štruktúrovaný súhrn musí obsahovať nasledujúce súčasti: Cieľ, Súbor a metodika, Výsledky, Závery. Pod súhrnom autor uvedie 3 – 10 kľúčových slov alebo krátkych slovných spojení. Redakcia uvíta, ak autori poskytnú i kvalitnú anglickú verziu súhrnu. Pokiaľ sa v abstrakte vyskytujú špecializované a neobvyklé výrazy, je vhodné uviesť v slovenskej verzii abstraktu, v zátvorke anglický termín (pokiaľ je autorovi známy). V súhrne ani v kľúčových slovách nepoužívajte skratky.

Text článku

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

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

Literatúra

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

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

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

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

Poznámky

Poznámky

Poznámky

Otezla (apremilast) 30mg tablety

SMART RIEŠENIE PRE JEDNODUCHŠÍ ZAJTRAJŠOK PACIENTOV S PSORIÁZOU

Otezla (apremilast – inhibítor

Otezla (apremilast – inhibidor PDE4*)

**- liečba kombinujúca účinnosť,
bezpečnosť a komfort**

PERORÁLNEHO PODANIA u pacientov s psoriázou

- ◆ Signifikantné zlepšenie príznakov a kvality života pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou vrátane ťažko liečiteľných oblastí¹
- ◆ Apremilast bol podaný viac ako 4000 pacientom a preukázal, konzistentný bezpečnostný profil naprieč indikáciami²
- ◆ Perorálne podávaná liečba nevyžadujúca skríning ani laboratórny monitoring podľa SPC¹

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

Názov lieku: Otezla 10 mg, 20 mg a 30 mg filmom obalené tablety. **Zloženie lieku:** Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg, 20 mg a 30 mg apremilastu. Lieková forma: Filmom obalené tablety. **Indikácie:** Otezla, samostatne alebo v kombinácii s antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej aritridy (PsA) u dospelých pacientov, ktorí mali neadekvátnu odpoveď alebo boli intolerantní na predchádzajúcu liečbu DMARD. Otezla je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí nereagovali alebo majú kontraindikáciu, alebo sú intolerantní na inú systémovú terapiu vrátane cyclosporínu, metotrexátu alebo psoralenu a ultrafialového A-žiarenia.

Dávkovanie a spôsob podávania: Liečbu Otezlou má začať špecialista so skúsenosťami v diagnostike a liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy. Odporúčaná dávka Otezly je 30 mg dvakrát denne podaná perorálne, ráno a večer, približne v 12-hodinovom odstupe, nezávisle od príjmu potravy. Vyžaduje sa začiatková titrácia ako je uvedené nižšie v Tabuľke 1. Po začiatkovej titrácii sa nevyžaduje titrácia.

Tabuľka 1: Plán titrácie dávky

Deň 1		Deň 2		Deň 3		Deň 4		Deň 5		Deň 6	
Ráno	Ráno	Večer	Ráno	Večer	Ráno	Večer	Ráno	Večer	Ráno	Večer	
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg	

Počas kľúčových štúdií bolo pozorované najväčšie zlepšenie v priebehu prvých 24 týždňov liečby. Ak pacient nevykazuje žiadne známky liečebného prínosu po 24 týždňoch, liečba sa má prerušiť. Reakcia pacienta na liečbu sa má hodnotiť v pravidelných intervaloch. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Ošبيتné skupiny pacientov:** *Pediatrická populácia:* Bezpečnosť a účinnosť apremilastu u detí vo veku od 0-17 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. *Starší pacienti:* U týchto pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. *Pacienti s poruchou funkcie obličiek:* Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Pre začiatok titrácie dávky v tejto skupine sa odporúča, aby bola Oteza titrovaná iba podľa ranného plánu uvedeného v Tabuľke 1 a aby boli večerné dávky vynechané. *Pacienti s poruchou funkcie pečene:* Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene. **Ošبيتné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózeovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózeovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. V súvislosti s používaním Otezy boli po uvedení na trh hlásené prípady silnej hnačky, nevoľnosti a vracania. Pacienti boli v niektorých prípadoch hospitalizovaní. Pacienti nad 65 rokov môžu mať zvýšené riziko komplikácií. Ak sa u pacientov prejaví závažná hnačka, nevoľnosť alebo vracanie, možno bude potrebné ukončiť liečbu

apremilastom. U pacientov, ktorí majú na začiatku liečby podváhu, sa má pravidelne monitorovať ich telesná hmotnosť. V prípade nevysvetliteľných a klinicky významných úbytkov hmotnosti majú byť títo pacienti vyšetrení praktickým lekárom a má sa zvážiť ukončenie liečby. Bolo pozorované zvýšené riziko výskytu psychických porúch, ako je nespavosť a depresia. Pozorujte samovražedných myšlienok a správania, vrátane samovraždy, bol po uvedení lieku na trh pozorovaný u pacientov s predchádzajúcim výskytom depresie, aj bez neho. Ak pacient zaznamená výskyt nových psychických príznakov, zhoršenie starých príznakov, ak dôjde k výskytu samovražedných myšlienok či pokusu o samovraždu, odporúča sa prerušiť liečbu apremilastom. **Liekové a iné interakcie:** Súbežné podávanie silného enzymového induktora cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), rifampicínu, viedlo k zníženiu systémovej expozície apremilastu, čo môže mať za následok stratu účinnosti apremilastu. Preto sa používanie silných enzymových induktorov CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a tubovník bodkovaný) s apremilastom neodporúča. V klinických štúdiách bol apremilast súbežne podávaný s lokálnou liečbou (vrátane kortikosteroidov, dechtových šampónu a vlasových prípravkov s obsahom kyseliny salicylovej) a UVB fototerapiou. Apremilast môže byť súbežne podávaný so silným CYP3A4 inhibítorom ako je ketokonazol. Apremilast môže byť súbežne podávaný s metotrexátom. Apremilast môže byť súbežne podávaný s perorálnou antikonцепciou obsahujúcou etinylestradiol a norgestimát. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vo fáze III klinických štúdií boli gastrointestinálne poruchy vrátane hnačiek a nauzey. Tieto nežiaduce reakcie sa väčšinou objavili počas prvých 2 týždňov liečby a zvyčajne ustúpili počas 4 týždňov. Iné najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali infekcie horných dýchacích ciest, bolesť hlavy a tensnú bolesť hlavy. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Celgene Europe Limited, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Veľká Británia. **Registračné číslo:** EU/1/14/981/001, EU/1/14/981/002. **Dátum revízie textu:** 11/2017. **Dátum prípravy:** 03/2018. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.** Určené pre odbornú verejnosť. Pred predpísaním sa oboznámte s úplnou informáciou o lieku, ktorá je dostupná na www.sukl.sk.

Referencie: 1. SPC Otezla 2018, www.sukl.sk
2. Papp et al, J AM ACAD DERMATOL; 2015; July: 37-48

*PDE4 – fosfodiesteráza 4



Celgene s. r. o., Prievozská 4B, 821 09 Bratislava,
tel.: +421 232 638 000, fax: +421 232 784 000, www.celgene.com.



Xolair® je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie (CSU) u dospelých a dospievajúcich (nad 12 rokov) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami¹

Hradená liečba
od 1. 1. 2015³

Xolair® 300 mg:

MENÍ ŽIVOTY PACIENTOV S CSU

pri liečbe prípravkom Xolair® v dávke 300 mg bolo 44 % pacientov po 12 týždňoch bez príznakov svrbenia a pupencov*²

Xolair® 300 mg:

- Významná redukcia príznakov²
- Rýchly nástup liečebného účinku²
- Dobrá tolerancia²

Xolair®
omalizumab
Nový spôsob liečby CSU

Xolair 75 mg injekčný roztok
Xolair 150 mg injekčný roztok

Prezentácia: Omalizumab 75 mg alebo 150 mg; injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Indikácie:** **Alergická astma:** Xolair je indikovaný u dospelých, dospievajúcich a detí (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospievajúci (vo veku 12 rokov a starší):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 < 80%), ako aj časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobému účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Deti (vo veku 6 až <12 rokov):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobému účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Chronická spontánna urtikária (CSU) (len Xolair 150 mg):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie u dospelých a dospievajúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami. **Dávkovanie:** **Alergická astma:** 75 – 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a vychodiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu akútneho bronchospazmu alebo status asthmaticus. Xolair môže vyvolať miestne alebo systémové alergické reakcie vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby a niekedy viac ako 24 hodín po injekcii. Anafylaxia v anamnéze nesúvisiaca s omalizumabom môže byť rizikovým faktorom pre anafylaxiu po podaní Xolairu. U malého počtu pacientov v klinických skúšaní boli zistené protilátky proti omalizumabu. Klinická významnosť protilátok proti Xolairu nie je celkom objasnená. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytnúť systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatózna vaskulitída (Churgov-Straussovej syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytnúť alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatrnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivenosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivenosti. Xolair sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Omalizumab sa nemá podávať v období dojčenia. Nie sú žiadne údaje o omalizumabe v súvislosti s fertilitou ľudí. **Interakcie:** Nezistili sa interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobou a dlhodobou účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénov, teofylíni a perorálnymi antihistaminikami) alebo proti CSU (antihistaminikami anti-H1 a anti-H2 alebo antagonistami leukotriénových receptorov). Xolair môže nepriamo znížiť účinnosť liekov na liečbu infekcií červami alebo inými parazitmi. **Nežiaduce účinky:** **Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli bolesť hlavy a reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia. V klinických skúšaníach u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sinusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. **Vybrané nežiaduce reakcie:** Anafylaxia: Anafylaktické reakcie boli zriedkavé v klinických skúšaníach. Na základe odhadovanej expozície lieku po jeho uvedení na trh je frekvencia hlásení približne 0,20 %. **Arteriálne tromboembolické príhody (ATE):** V kontrolovaných klinických skúšaníach a v pokračujúcej observačnej štúdii sa pozorovala nerovnováha v počtoch ATE, ktoré zahŕňali cievnú mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický útok, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (pomerný výskyt ATE oproti placebo 1,13). **Infekcie parazitmi:** U pacientov s chronicky vysokým rizikom infekcie červami ukázalo klinické skúšanie kontrolované placebo mierne numerické zvýšenie podielu infekcií pri omalizumabe. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Veľkosť balenia:** Xolair 75 mg: 1x75 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1x150 mg/1 ml **Registračné čísla:** EU/1/05/319/005-010 **Dátum revízie informácie:** Február 2016 **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., Galvaniho 15/A, SK-821 04 Bratislava, Slovakia

Literatúra:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Xolair, www.ema.europa.eu
2. Maurer M et al. N Eng J Med 2013; 368:924-935.
3. Kategorizácia MZSR, <http://www.health.gov.sk/?kategorizacia-a-uuc>

* Údaje zo štúdie ASTERIA II, ostatné dve štúdie Fázy III (ASTERIA I a GLACIAL) sledovali tiež účinnosť a bezpečnosť lieku Xolair u pacientov s refraktérnou formou CSU.

 **NOVARTIS**

Novartis Slovakia s.r.o.
Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava
Tel.: +421 2 5070 6111, Fax: +421 2 5070 6100
www.novartis.sk