

4/2018

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: 4. štvrtrok 2018

©2018, B E M E R, s.r.o.

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

Slovo † Word † Slovo †
 дима † Slovo † Riječ †
 Slovo † Ordet † Slovo †
 Sōna † Slovo † Sana †
 Slovo † Slovo †
 המילה † Woord †
 Slovo † Slovo †
 Paraula † Vārds †
 Slovo † Slovo †
 Wort † Slovo † Tù †
 Слово † Mot † η λέξη †
 Slovo † y gair † Slovo †



Čitateľom časopisu "Liečba dermatovenerologických ochorení" požehnané a pokojné vianočné sviatky v kruhu najbližších a v roku 2019 veľa zdravia, šťastia a spokojnosti

praje za redakčnú radu Katarína Adamicová

OBSAH

3	Omalizumab v liečbe chronickej spontánnej urtikárie u adolescentov – kauzistická séria Omalizumab in the Treatment of the Chronic Spontaneous Urticaria Between Adolescent Patients – The Case Reports Jeseňák M., Molnár L., Petrovičová O., Bánovčin P.
9	Pyoderma gangrenosum u pacientky s morbus Crohn úspešne liečenou ustekinumabom Pyoderma Gangrenosum in a Female Patient with Morbus Crohn Sanated by Ustekinumab Treatment Rajcigelová, T., Vorčáková K., Kozárova A., Nemilová Š., Péčová, K.jr., Bukovinská, Z., Péč, J., Statelová, D., Adamicová, K.

15	Etanercept dlhodobý liečebný efekt u vybratých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou - vlastné skúsenosti Long-Lasting Curative Action of Etanercept in the Chosen Patients with Chronic Plaque Psoriasis – Own Experience Pěč, J., Pěčová, T., Vorčáková, K., Bukovinská Z.
21	Liečba hidradenitis suppurativa infliximabom a adalimumabom komplikovaná leukocytoklastickou vaskulitídou ako paradoxnou reakciou The Treatment of Hidradenitis suppurativa with Infliximab and Adalimumab Complicated by Leukocytoclastic Vasculitis as a Paradoxical Reaction Vorčáková K., Pěčová, K. jr., Bukovinská, Z., Pěč, J., Adamicová, K.

Omalizumab v liečbe chronickej spontánnej urtikárie u adolescentov – kauzistická séria

Omalizumab in the Treatment of the Chronic Spontaneous Urticaria Between Adolescent Patients – The Case Reports

Jeseňák M., Molnár L., Petrovičová O., Bánovčin P.

Centrum pre liečbu ťažkých a refraktérnych alergických ochorení u detí, Klinika detí a dorastu,
Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: banovcin@jfmmed.uniba.sk

Súhrn

Chronická spontánna urtikária (CSU) predstavuje najčastejšiu formu chronickej urtikárie v každej vekovej kategórii. Medzi adolescentmi a dospelými pacientmi boli pozorované viaceré rozdiely v klinických charakteristikách CSU. Identifikácia príčiny CSU sa podarí iba u malej časti pacientov, a preto je nevyhnutné vzhľadom na negatívny vplyv CSU na kvalitu života čo najskôr dosiahnuť kontrolu nad ochorením prostredníctvom liečby. Po zlyhaní základnej a štvornásobnej dávky nesesatívneho antihistaminika je ďalším krokom liečby CSU omalizumab – monoklonová protilátka proti IgE. Účinnosť aj bezpečnosť tohto lieku bola dokázaná aj v skupine adolescentných pacientov. Na sérii piatich kazuistických prípadov dokladujeme aj my účinnosť liečby omalizumabom na príznaky CSU u adolescentných pacientov.

Kľúčové slová: adolescentný pacient, chronická spontánna urtikária, guidelines, kvalita života, účinnosť a bezpečnosť, omalizumab

Summary

Chronic spontaneous urticaria (CSU) represents the most common form of chronic urticaria in whatever age category. Several differences in the clinical characteristics were identified between adolescent and adult patients with CSU. Since the identification of the CSU cause is possible only the minority of the patients, it is essential to reach the clinical control over the CSU symptoms as soon as possible, especially due to negative impact of CSU on quality of life. After the failure of basic and 4-times-increased dose of non-sedating antihistamines, the third step of CSU treatment is omalizumab – monoclonal antibody against IgE. Efficacy and safety of these medicaments was confirmed also in the group of adolescent patients. Through the case series of 5 patients we document the efficacy of omalizumab in the management of CSU in adolescent patient in the real clinical praxis.

Key words: adolescent patient, chronic spontaneous urticaria, guidelines, quality of life, efficacy and safety, omalizumab

Úvod

Chronická spontánna urtikária (CSU) predstavuje najčastejšiu formu chronickej urtikárie v klinickej praxi [1], pričom postihuje približne 0,5 – 1,0 % populácie [2]. Samotný termín chronickej spontánnej urtikárie je niekedy zamieňaný s termínom chronickej idiopatickej urtikárie, ktorý sa používa ako ekvivalent v Severnej Amerike. CSU sa vyskytuje tak u detí, adolescentov ako aj u dospelých, pričom u detí sú častejšie skôr akútne formy. Samotná CSU môže mať klinické prejavy len klasickej žihľavky, alebo sa môže spájať aj s prejavmi angioedému [3]. Najkomplikovanejšou formou CSU z pohľadu diferenciálnej diagnostiky je izolovaný angioedém [4].

Aj v detskom a adolescentnom veku predstavuje CSU najčastejšiu formu chronickej urtikárie [5]. Neboli zaznamenané rozdiely medzi pohlaviami. Ako u dospelých,

tak aj u detí a adolescentov časť pacientov nedosiahne dostatočnú klinickú kontrolu nad príznakmi, a to aj napriek liečbe antihistaminikami či epizodickým podávaním systémových kortikoidov [6]. Klinické charakteristiky CSU v adolescencii vykazujú viaceré odlišnosti v porovnaní s dospelou populáciou [7]. Navyše bolo pozorované vyššie riziko rozvoja depresívnej symptomatológie ako následok prejavov CSU už v adolescentnom veku [8]. Omalizumab predstavuje tretiu líniu liečby ťažkých foriem CSU u pacientov starších ako 12 rokov [2, 9].

Sériou piatich kazuistických prípadov dokumentujeme klinické charakteristiky ako aj efekt liečby omalizumabom u adolescentných pacientov trpiacich na chronickú spontánnu urtikáriu s alebo bez sprievodného angioedému.

Kazuistika 1 - chronická spontánna urtikária s cholínergrou urtikáriou v atopickom teréne

17-ročný pacient bol odoslaný k nám pre torpídne prejavy generalizovanej urtikárie sprevádzanej výrazným pruritom, ktoré začali približne pred rokom. Pacient je dlhodobo liečený pre alergickú rinosinuitídu, pričom príčinnými alergénmi boli identifikované roztoče ale aj sezónne peľové alergény (trávy, jarné stromy). Pacient v minulosti absolvoval niekoľko foriem alergénovej imunoterapie (sublingválne kvapky, tablety, ako aj subkutánnu predsezónnu liečbu alergoidmi) s dobrým efektom na alergické prejavy z dýchacích ciest. V rodine sa na alergické ochorenia liečia sestry aj matka. Pacient nebýva často chorý, ale pred 3 rokmi bol nosičom meticilín-rezistentného *Staphylococcus aureus* v nosovej dutine. Neprekonal žiadne závažné infekčné aj neinfekčné ochorenia a ani nebol operovaný. Okrem sledovania v imunoalergologickej ambulancii sa neliečil na žiadne iné chronické ochorenie.

Približne pred rokom sa začali u pacienta objavovať generalizované prejavy urtikárie s výrazným pruritom, pričom príznaky boli prakticky denné a postupne došlo k zintenzívneniu ich rozsahu a aj frekvencie. Sporadicky sa u neho objavil aj angioedém tváre s dobrou odpoveďou na krátku aplikáciu systémových kortikoidov. Okrem spontánnych prejavov urtikárie bola však u pacienta zaznamenaná aj typická fyzikálna cholínergna urtikária, kvôli čomu prestal športovať, keďže bol dlhodobo liečený nesedatívny antihistaminikom – desloratadínom. Prechodne bola zvýšená jeho dávka na dvojnásobok, avšak bez efektu. Následne bol k desloratadínu pridaný ketotifén, ale pre minimálny vplyv na prejavy urtikárie bol následne desloratadín nahradený dvojnásobnou dávkou fexofenadínu. Pri tejto liečbe bola u pacienta zaznamenaná pokračujúca vysoká aktivita urtikárie (UAS7 skóre nad 30 bodov). Ani zvýšenie dávky fexofenadínu na štvornásobok nevedlo k zmierneniu príznakov chronickej spontánnej urtikárie. Prechodne bol do liečby pridaný aj montelukast, ale bez efektu. U pacienta bola opakovane aplikovaná systémová kortikoterapia, vždy len s prechodným, krátko trvajúcim účinkom a s rýchlym návratom príznakov urtikárie. Vzhľadom na uvedené bol následne pacient odoslaný na naše pracovisko. Pri prvom vyšetrení bola u pacienta zaznamenaná výrazná asténia, atopická konštitúcia kože ako aj mierne prejavy urtikárie. Vzhľadom na pretrvávanie vysokej aktivity CSU (UAS7 konštantne 28-32 bb.) bol pacient indikovaný na liečbu omalizumabom v dávke 300 mg s.c. á 4 týždne. Po aplikácii prvej dávky došlo v priebehu týždňa k výraznej redukcii urtikariálnych prejavov a UAS7 skóre kleslo pod 6 bb. Zároveň došlo k úplnému vymiznutiu pruritu a nespavosti. Liečba zároveň pozitívne ovplyvnila aj prejavy cholínergnej urtikárie a už po druhej dávke začal pacient opäť športovať. Postupne bola zredukovaná dávka antihistaminika na základnú a montelukast bol vysadený. Aktuálne pacient ukončil prvých 6 mesiacov liečby a je zatiaľ bez recidívy CSU.

Kazuistika 2 - chronická spontánna urtikária s angioedémom

14-ročný chlapec bol u nás vyšetrený na základe odporúčania spádového pracoviska pre 1,5-ročné prejavy generalizovanej urtikárie (Obr. 1). Pacient bol od začiatku prejavov, ktoré boli denné a sprevádzané výrazným pruritom vedúcim k nespavosti ako aj hyperreaktivite, dvakrát hospitalizovaný za účelom komplexnej diagnostiky ako aj systémovej liečby kortikoidmi. Absolvoval široký panel laboratórnych ako aj klinických vyšetrení, avšak bez identifikácie základnej vyvolávajúcej príčiny urtikárie. Niekoľkokrát bol preliečený antibiotikami, chemoterapeutikami ako aj antiparazitikami, avšak bez efektu na prejavy CSU. Laboratórne bola zaznamenaná len ľahká elevácia celkových IgE, bez sprievodnej eozinofilie. Široký panel infektologických vyšetrení vykazoval negatívne výsledky. V rodine sa alergické a ani iné imunitne podmienené ochorenia nevyskytovali. V anamnéze dieťaťa nebola zaznamenaná vysoká chorobnosť, nebol operovaný a ani sa neliečil na žiadne chronické ochorenie. Špecifické IgE proti širokému panelu potravinových ako aj inhalačných alergénov boli kompletne negatívne. Pacient bol liečený základnou dávkou cetirizínu, ktorá bola následne zvýšená trojnásobne, podľa potreby pridaný bisulepín, následne desloratadín, avšak bez zásadného efektu na klinické ťažkosti. Trikrát bola aplikovaná systémová parenterálna kortikoterapia (metyl-prednizolón), ale len s prechodným parciálnym efektom. Vzhľadom na



Obr. 1 • Prejavy generalizovanej urtikárie

neúspech doterajšej liečby bol pacient odoslaný k nám.

Pri vyšetrení u nás boli prítomné početné urtikariálne morfy na trupe aj končatinách (Obr. 1), zaznamenaný plastický červený dermografizmus. V laboratórnych vyšetreniach bol nález v imunoprofile veku primeraný, hormóny ako aj protilátky proti antigénom štítnej žľazy boli v norme, v krvnom obraze nebola prítomná eozinofília, hoci v krvi bola nájdená mierne zvýšená koncentrácia eozinofilového kationického proteínu svedčiaceho pre chronickú aktiváciu eozinofilov. Panel autoprotilátok (ANA, c- a p-ANCA, protilátky proti tkanivovej transglutamináze)

bol kompletne negatívny. Vzhľadom na nedostatočný efekt vysokodávkovej liečby antihistaminikami sme pristúpili po schválení zdravotnou poisťovňou k aplikácii omalizumabu v dávke 300 mg á 4 týždne. Po prvej dávke došlo v priebehu 3 týždňov k postupnému poklesu UAS7 z 30 bb. cez 15 bb. (1. týždeň) a zo 14 bodov (2. týždeň) na 4 bb. Po druhom podaní došlo ku kompletnému odzneniu príznakov urtikárie a pacient bol až do konca 6-mesačnej kúry asymptomatický. Momentálne je pacient viac než 13 mesiacov od ukončenia liečby omalizumabom bez recidívy.

Kazuistika 3 - chronická spontánna urtikária s cholinergnou urtikáriou v atopickom teréne

17-ročná pacientka bola od detstva liečená pre alergickú rinokonjunktivitídu (rožtoče, trávy, obilniny) u svojho imunoalergológa symptomatickou antialergickou liečbou. Približne vo veku 15 rokov sa začali u nej objavovať príznaky generalizovanej urtikárie s neznesiteľným pruritom, pričom prejavy boli skôr v salvách (Obr. 2 a 3). Sporadicky sa popri urtikárii objavovali aj prejavy angioedému v tvárovej oblasti. Okrem spontánnych prejavov urtikárie sa objavovali aj prejavy cholinergnej urtikárie, a to najmä pri výraznej fyzickej aktivite alebo počas febrilných infektov. Pacientka bola liečená základnou dávkou antihistaminika – desloratadínu. Laboratorne bola zaznamenaná elevácia celkových IgE (146 kU/l, norma: 0-100 kU/l), parciálny pokles IgA (0,53 g/l, norma: 0,67-3,14 g/l), koncentrácia ako aj funkcia C1-INH bola v norme, sérová tryptáza nebola zvýšená. Vzhľadom na zníženú koncentráciu diaminooxidázy (2,32 U/ml, norma: >10 U/ml) ako aj jej zníženú aktivitu (3,0 U/ml, norma: >10 U/ml) bolo vyslovené podozrenie na histamínovú intoleranciu a následne bola odporúčaná prísna eliminačná diéta s vynechaním rizikových, najmä histamín-liberujúcich potravín, doplnená perorálnou substitúciou diaminooxidázy. Aj napriek prísnej diéte nedošlo však k žiadnej zmene vo frekvencii či závažnosti urtikárie. Pacientka bola pre prítomný angioedém odoslaná do Centra pre hereditárny angioedém v Univerzitnej nemocnici Martin. Ochorenia zo spektra hereditárneho angioedému boli vylúčené a u pacientky bola začatá liečba chronickej spontánnej urtikárie s angioedémom v atopickom teréne. Navýšenie dávky desloratadínu na štvornásobok nevykázalo žiadny klinický efekt a naďalej pretrvávala vysoká aktivita CSU a sporadické prejavy angioedému v orofaciálnej oblasti (UAS7 skóre 28-32 bb.). Preto sme u pacientky pristúpili k liečbe omalizumabom v štandardnej dávke. Po prvej dávke došlo k zmierneniu prejavov CSU, pričom zásadný zlom nastal po dávke druhej. Prejavy spontánnej urtikárie kompletne vymizli, pričom neboli prítomné ani prejavy angioedému. Pri väčšej fyzickej námahe sa sporadicky objavovali diskrétne prejavy cholinergnej urtikárie na trupe. Po ukončení prvej 6-mesačnej kúry pretrvávala remisia ochorenia 4 mesiace, následne došlo k postupnej akcelerácii prejavov CSU s vzostupom UAS7



Obr. 2 • Príznaky generalizovanej urtikárie u 17 - ročnej pacientky



Obr. 3 • Príznaky generalizovanej urtikárie u 17 - ročnej pacientky

skóre nad 28 bb. a bola reiniciovaná liečba omalizumabom. Už po prvej aplikácii biologika v rámci druhej kúry došlo ku kompletnej remisii CSU. Aktuálne pacientka ukončila druhú 6-mesačnú kúru omalizumabom s výborným efektom. Vzhľadom na prítomnú alergickú rinosinuitídu bola začatá alergénová imunoterapia s roztočovými sublingválnymi tabletami.

Kazuistika 4 - chronická spontánna urtikária v autoimúnnom teréne

16-ročné dievča bolo odoslané k nám pre viac ako rok trvajúce torpidne prejavy urtikárie s pruritom. Pôvodne bola u pacientky zvažovaná alergia na aplikovaný tiamazol pre hyperfunkciu štítnej žľazy, avšak ani krátke vysadenie lieku nevedlo k remisii prejavov urtikárie. V rodine pacientky sa alergické ani autoimúne ochorenia nevyskytujú, neprekonalala závažnejšie infekcie a ani nebola operovaná. Od 12. roku života je liečená endokrinológom pre hyperfunkciu štítnej žľazy (s vysokou pozitivitou autoprotilátok proti tyreoperoxidáze) tiamazolom s postupnou normalizáciou jej funkcie. Kožnými testami ani vyšetrením špecifických IgE nebola dokázaná senzibilizácia na inhalačné či potravinové alergény. Približne od 15. roku života začala pacientka pozorovať výsev typických urtikariálnych morf s pruritom. Postupne bola liečená loratadínom v základnej a zvýšenej dávke, bisulepínom pp. pri výraznom prurite. Niekoľkokrát dostala krátku kúru systémovým kortikoidom (prednizón, metyl-prednizolón), avšak len s parciálnym efektom. Následne bola pacientka nastavená na nízku dávku cyklosporínu (cca 1,5 mg/kg/deň) s miernym zlepšením prejavov CSU. Vzhľadom na nedostatočný efekt aplikovanej liečby bola odoslaná k nám. V kontexte anamnézy, prejavov, vysokej aktivity CSU (UAS7 skóre 29 bb.), vyťaženej vysokodávkovej antialergickej liečby a vzhľadom na negatívny vplyv ochorenia na kvalitu života pacientky sme indikovali liečbu omalizumabom. Po aplikácii prvej dávky došlo v priebehu 3 dní ku kompletnej remisii príznakov a poklesu UAS7 na 0 bb. Následne sme postupne zredukovali liečbu antihistaminikom na základnú dávku a vysadili sme cyklosporín. Po tretej dávke sa sporadicky objavili mierne prejavy urtikárie (UAS7 do 6 bb.), avšak pozitívny efekt liečby pretrvával do konca prvej šesťmesačnej kúry omalizumabom.

Kazuistika 5 - chronická spontánna urtikária v autoimúnnom teréne

13-ročné dieťa s anamnézou diabetes mellitus I. typu (liečba inzulínovou pumpou) od 9. roku života a autoimúnej tyreoiditídy (liečba levotyroxínom) bolo odoslané k nám pre výrazné prejavy chronickej urtikárie v trvaní 3 mesiace, niekedy aj v kombinácii s tlakovou urtikáriou (Obr. 4 a 5). Prejavy urtikárie začali bez zjavnej príčiny, pričom od začiatku viedli k miernej destabilizácii glykémii. U pacientky bol zrealizovaný široký panel laboratórnych vyšetrení vrátane bazofily-aktivujúceho testu s aplikovanými inzulínmi, avšak všetky výsledky boli negatívne. Prejavy urtikárie boli denné, generalizované, pričom ani liečba 4-násobnou dávkou desloratadínu nevedla k dosiahnutiu kontroly nad urtikáriou. Vzhľadom na diabetes mellitus bola snaha vyhnúť sa systémovej kortikoterapii, hoci pri výraznom relapse bolo podaných 100 mg hydrokortizónu intravenózne s parciálnym prechodným efektom. Aktivita ochorenia bola veľmi vysoká – UAS7, skóre 40 bodov. Vzhľadom na tieto skutočnosti bola pri prvom vyšetrení u nás indikovaná liečba omalizumabom.

Po prvej aplikácii biologika došlo k zníženiu aktivity ochorenia, avšak výrazný pokles nastal až po druhej dávke. Od tretej dávky bola u pacientky pozorovaná kompletná remisia až do ukončenia 6-mesačnej kúry.



Obr. 4 • Prejavy chronickej urtikárie v kombinácii s tlakovou urtikáriou



Obr. 5 • Prejavy chronickej urtikárie v kombinácii s tlakovou urtikáriou

Diskusia

Chronická spontánna urtikária predstavuje najčastejšiu formu chronickej urtikárie v adolescentnom veku. V prípade prezentovaných pacientov sme zaznamenali kompletnú remisiu klinických ťažkostí po aplikácii monoklonovej

protilátky proti IgE – omalizumabu. Aj v prípade našich pacientov sme pozorovali tak rýchlu ako aj pomalšiu klinickú odpoveď, pričom sprievodný angioedém a elevácia celkových IgE predstavovali rizikový faktor pre pomalšiu klinickú odpoveď. Účinnosť liečby viedla aj k výraznému zlepšeniu kvality života a návratu k pôvodným voľnočasovým aktivitám, ako napr. športu. Práve liečba omalizumabom preukázateľne zlepšuje kvalitu života takto liečených pacientov s CSU, a to najmä z pohľadu rýchlej a výraznej klinickej odpovede zaznamenatej u väčšiny pacientov [10]. Z pohľadu asociácie sme aj u našich pacientov pozorovali alergické komorbidity, najmä alergickú rinosinuitidu. Aj pri analýze rozdielov medzi adolescentmi a dospelými pacientmi s CSU bol u mladších pacientov častejší výskyt alergií a nižší výskyt kardiovaskulárnych ochorení v porovnaní s dospelými [7]. U dvoch našich pacientiek bolo prítomné chronické autoimunitné ochorenie – autoimúnný zápal štítnej žľazy a diabetes mellitus. Najmä autoimunitné ochorenia štítnej žľazy sú častým nálezom u pacientov s CSU, čo je vhodné zohľadniť v diagnostickom algoritme [11]. Na druhej strane nález autoprotilátok u adolescentov na rozdiel od dospelých nemá pravdepodobne efekt na závažnosť ako aj trvanie príznakov CSU [12]. Takmer všetci naši pacienti podstúpili rôzne zložité a široké panely klinických ako aj laboratórnych vyšetrení, pričom aj napriek sérii vyšetrení nebola identifikovaná príčina CSU. To zodpovedá aj súčasným názorom, podľa ktorých je v prvej línii indikované vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálneho leukogramu, sedimentácie erytrocytov (prípadne C-reaktívny proteín)

a vynechanie rizikových liekov (najmä nesteroidných antiflogistík). Následne sa ďalší diagnostický algoritmus už riadi individuálne. Identifikácia príčiny CSU je žiaduca, ale len u malej časti pacientov sa podarí odhaliť vyvolávajúci faktor klinických ťažkostí [2, 9, 12]. Napriek aktuálnym odporúčaniam časť našich pacientov bola pred indikáciou omalizumabu liečená montelukastom, kombináciou antihistaminík či cyklosporínom. Podľa aktuálnych odporúčaní je prvou líniou základná dávka nesesdatívneho antihistaminika, pri nedostatočnej účinnosti zvýšenie jeho dávky na štvornásobok a následne liečba omalizumabom. Ako 4. línia je následne indikované pridanie cyklosporínu. Systémová kortikoterapia je odporúčaná len na krátky čas, a to pri výraznom zhoršení klinických príznakov CSU [2]. Liečba omalizumabom pozitívne ovplyvnila aj prejavy angioedému či cholinergnej urtikárie. Aj recentné analýzy výsledkov štúdií s omalizumabom v liečbe CSU preukázali výbornú účinnosť tohto prípravku na prejavy angioedému, či už pri CSU alebo ako izolovaného klinického fenotypu CSU v skupine adolescentných pacientov [2, 4].

Chronická spontánna urtikária predstavuje najčastejšiu formu chronickej urtikárie v adolescentnom veku, pričom má významné negatívne účinky na kvalitu života tejto vekovej kategórie. Súčasné odporúčania jednoznačne stanovujú liečbu omalizumabom ako tretí krok po zlyhaní základnej a štvornásobnej dávky nesesdatívneho antihistaminika. Liečba je efektívna, klinická odpoveď je zaznamenaná u väčšiny jedincov a vykazuje priaznivý bezpečnostný profil s minimom nežiaducich účinkov.

Literatúra

1. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C et al. Unmet clinical needs for chronic spontaneous urticaria: a GA2LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317-330.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines for the definition classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393-1414.
3. Zazzali JL, Kaplan A, Maurer M et al. Angioedema in the omalizumab chronic idiopathic/spontaneous urticaria pivotal studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 370-377.
4. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270-1277.
5. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:268-272.
6. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 409-413.
7. Goldstein S, Gabriel S, Kianifard F et al. Clinical features of adolescents with chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 500-504.
8. Hsieh PY, Channg CY, Chou CC et al. Urticaria in adolescence increases the risk of developing new-onset depression: a database study. *J Acute Med* 2014; 4: 120-126.
9. Licari A, Marseglia A, Caimmi S et al. Omalizumab in children. *Pediatr Drugs* 2014; 16: 491-502.
10. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1715-1721.
11. Turkas I, Gokcora N, Demirsoy S et al. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 187-190.
12. Kudryavtseva A.V., Neskorođova K.A., Staubach P. Urticaria in children and adolescents: an updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol*. In press 2018; doi: 10.1111/pai.12967.

*Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o.
SK1811923226*



PACIENTI SI ZASLÚŽIA ŽIŤ

BEZ SVRBenIA

A

BEZ PUPENCov'

NASTAL ČAS ICH

VYSLOBODIŤ

Xolair 75 mg injekčný roztok
Xolair 150 mg injekčný roztok

Prezentácia: Omalizumab 75 mg alebo 150 mg; injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Indikácie:** **Alergická astma:** Xolair je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospievajúci (vo veku 12 rokov a starší):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 < 80%), ako aj časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Deti (vo veku 6 až <12 rokov):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Chronická spontánna urtikária (CSU) (len Xolair 150 mg):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie u dospelých a dospievajúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1 antihistaminikami. **Dávkovanie:** **Alergická astma:** 75 – 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a východiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu akútnych exacerbácií astmy, akútneho bronchospazmu alebo status asthmaticus. Xolair môže vyvolať miestne alebo systémové alergické reakcie vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby a niekedy viac ako 24 hodín po injekcii. Anafylaxia v anamnéze nesúvisia s omalizumabom môže byť rizikovým faktorom pre anafylaxiu po podaní Xolairu. U malého počtu pacientov v klinických skúšaniach 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 granulomatóza vaskulitída (Churgov-Strausovej 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 precitlivosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivosťosti. 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 krátkodobu a dlhodobu účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénov, teofylínmi a perorálnymi antihistaminikami) alebo proti CSU (antihistaminikami anti-H1 a anti-H2 alebo antagonistami leukotriénových receptorov). Xolair môže nepriamo znížiť účinnosť liekov na liečbu infekcií červami alebo inými parazitmi. **Nežiaduce účinky:** **Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli bolesť hlavy a reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia. V klinických skúšaniach u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásené nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sinusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. **Vybrané nežiaduce reakcie:** **Anafylaxia:** Anafylaktické reakcie boli zriedkavé v klinických skúšaniach. Na základe odhadovanej expozície lieku po jeho uvedení na trh je frekvencia hlásení približne 0,20 %. **Arteriálne tromboembolické príhody (ATE):** V kontrolovaných klinických skúšaniach a v pokračujúcej observačnej štúdii sa pozorovala nerovnováha v počtoch ATE, ktoré zahŕňali cievnú mozgovú prírodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (poměr výskytu ATE oproti placebo 1,13). **Infekcie parazitmi:** U pacientov s chronicky vysokým rizikom infekcie červami ukázalo klinické skúšanie kontrolované placebom mierne numerické zvýšenie podielu infekcií pri omalizumabe. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Veľkosť balenia: Xolair 75 mg: 1x75 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1x150 mg/1 ml

Registračné číslo: EU/1/05/319/005-010

Dátum revízie informácie: Máj 2018

Poznámka: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese:

Literatúra:

1. Maurer M et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med. 2013 mar 7;368(10):924-35.

 **NOVARTIS**

Novartis Slovakia s.r.o.,
Žitkova 22B, 811 02 Bratislava,
tel.: +421 2 5070 6111
www.novartis.sk


Xolair
omalizumab

Pyoderma gangrenosum u pacientky s morbus Crohn úspešne liečenou ustekinumabom

Pyoderma Gangrenosum in a Female Patient with Morbus Crohn Sanated by Ustekinumab Treatment

Rajcigelová, T.¹, Vorčáková K.¹, Kozárová A.¹, Nemilová Š.¹, Pěčová, K.jr.¹, Bukovinská, Z.¹,
Pěč, J.¹, Statelová, D.², Adamicová, K.³

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

²Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

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

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad 24-ročnej pacientky s vytvorením rozsiahlej ulcerácie retroaurikulárne vpravo s fistuláciou v oblasti arcus zygomaticus pri biologickej liečbe adalimumabom pre morbus Crohn (ďalej MC). Po zmenení biologickej liečby na ustekinumab sa podarilo udržať MC v remisii a zhojiť ložisko pyoderma gangrenosum (ďalej PG).

Kľúčové slová: pyoderma gangrenosum, m. Crohn, anti-IL12/23, ustekinumab

Abstract

The authors present a case report of a 24-years-old female patient with the development of ulceration in the retroauricular area with a fistula opening in the zygomatic area on the right side. This ulceration developed as a complication during the biologic treatment – anti-TNF-alpha – adalimumab used for MC. The biologic treatment was switched to ustekinumab with obtaining the complete resolution of PG and maintenance of MC remission.

Key words: pyoderma gangrenosum, m. Crohn, anti-IL12/23, ustekinumab

Úvod

Pyoderma gangrenosum (PG) je so svojou prevalenciou 0.3–1.0/100,000 extrémne zriedkavá neutrofilná dermatóza prejavujúca sa bolestivými sterilnými ulceráciami, ktoré sa môžu vyskytnúť solitárne alebo diseminovane [1].

Najmenej 50 % prípadov je asociovaných s iným ochorením, predovšetkým IBD (*inflammatory bowel diseases*), hematologickými ochoreniami, endokrinopatiami či malignitami. Kým IBD (MC, colitis ulcerosa) patria k najčastejším komorbiditám (6 – 36 %), samotná PG tvorí približne 1 – 3 % všetkých extraintestinálnych prejavov IBD [2, 3]. Genetické variácie asociované s IBD a reumatoidnou artritídou boli zmapované na chromozóme 15 [4]. Manažment pacientov s PG veľaokrát predstavuje terapeutickú výzvu s prihliadnutím na pridružené komorbidity. V prvej línii liečby sa uplatňujú predovšetkým systémové kortikosteroidy, podľa možnosti v kombinácii s kortikosteroidmi šetriacimi liekmi, najmä cyklosporín A, azatioprin, mykofenolát mofetil či metotrexát. V druhej línii terapie sa môžu uplatniť intravenózne imunoglobulíny či rôzne biologiká, predovšetkým molekuly zo skupiny

anti-TNF- α (infliximab, adalimumab, etanercept). PG má tendenciu k vytváraniu rezistencie na podávané liečivo, a tak prehlbovať terapeutický problém [5]. Z nových možností sa dostávajú do popredia antagonisti receptora IL1 (anakinra), IL1 β (canakinumab) a látky, ktoré ovplyvňujú Th17/Treg rovnováhu – antagonisti IL12/23 (ustekinumab) a IL-17A (sekukinumab). Recentne, taktiež inhibítory fosfodiesterázy 4 (apremilast) bol úspešne použitý v liečbe PG [5, 6]. Z dostupných štúdií sa ako najlepšia možnosť u pacientov so súbežne prebiehajúcou ulceróznou kolitídou javí terapia cyklosporínom A, prednisonom a infliximabom [6].

Kazuistika

Pacientkou bola 24-ročná žena (hmotnosť 67 kg, výška 174 cm) so základnou diagnózou MC, po resekcií terminálneho ilea, céka a colon ascendens s ileotransverso anastomózou, od 11/2012 nastavená na biologickú liečbu anti-TNF- α (adalimumab). Po 4 rokoch biologickej liečby pacientka podstúpila antikomastoidektómiu vpravo pre malígnu externú otitídu a o rok neskôr bola realizovaná resekcia tumoru nosohltana, s histologickým nálezom rozsiahleho

nekrotizujúceho granulomatózneho zápalu. Postupne došlo k vytvoreniu abscesu *regio zygomatici et intraparotici* l. dx. s komplikovaným hojením pri nízkej zápalovej aktivite. Chronická otomastoiditída a abscesy l. dx. boli hodnotené ako komplikácia biologickej liečby, pre ktoré bola uvedená liečba adalimumabom v roku 2017 ukončená. Pacientka pokračovala v liečbe mesalazínom. Aj napriek vysadeniu biologika a širokej škále antibiotickej terapie nález progredoval a bola realizovaná subtotálna petrosektómia vpravo s aplikáciou tukového štepu z oblasti podbruška. Pooperačný priebeh bol komplikovaný dehiscenciou hornej časti retroaurikulárneho rezu a vytvorením fistuly vyúsťujúcej v pravej zygomatickej oblasti (Obr. 1), bez odpovede na imunostimulačnú liečbu. Histopatologické spracovanie troch vzoriek granulačného tkaniva potvrdilo "sterilné" zápalové granulomatózne lézie kože nešpecifického charakteru s prítomnosťou eozinofilov. Nešpecifický histopatologický obraz lézií, spolu s anamnézou deštruktívnej kolitídy typu IBD, poukázal na možný obraz PG (Obr. 2–4). Po stanovení diagnózy PG bola zahájená parenterálna imunosupresívna liečba metylprednisolonom v kombinácii s kyselinou mykofenolovou p.o. až do zahájenia biologickej liečby anti-IL12/23 – ustekinumabom v liečebnej schéme: prvá dávka pri hmotnosti pacientky 67 kg 390 mg i.v. s nasledujúcou liečbou 90 mg s.c. každých 8 resp. 12 týždňov kontinuálne podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára (schéma 1). Imunosupresívna liečba bola prvých 16 týždňov kombinovaná s antibiotickou liečbou klindamycínom p.o. v dávke 3-krát 300 mg. Lokálna terapia bola podporená 30 sedeniami v hyperbarickej komore. Laboratórne boli ENA a ANA panel, cANCA, pANCA v rámci referenčných hodnôt, v sére bola prítomná normoglobulinémia. Biochemické parametre ako mineralogram, glukóza, močovina, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, albumín, celkový aj konjugovaný bilirubín, pečenné enzýmy, laktátdehydrogenáza, beta2 mikroglobulín, reumatoidný faktor, antistreptolýzín O a C reaktívny proteín boli v medziach normy. Bola zistená len hraničná hodnota cholesterolu a ľahká sideropénia bez anémie. V diferenciáli krvného obrazu bola prítomná neutrofilia bez leukocytózy. Quantiferonový Gold test bol negatívny. Krátko po zahájení imunosupresívnej terapie v klinickom obraze dochádzalo k postupnému uzatváraniu fistuly v oblasti arcus zygomaticus, spodina retro aurikulárneho defektu sa vyzdvihla, vyčistila a postupne boli prítomné známky epitelizácie. Po 3 mesiacoch liečby sa defekt zmenšil na 1/3 pôvodného nálezu a na biologickej liečbe došlo k jeho úplnej sanácii (Obr. 5).

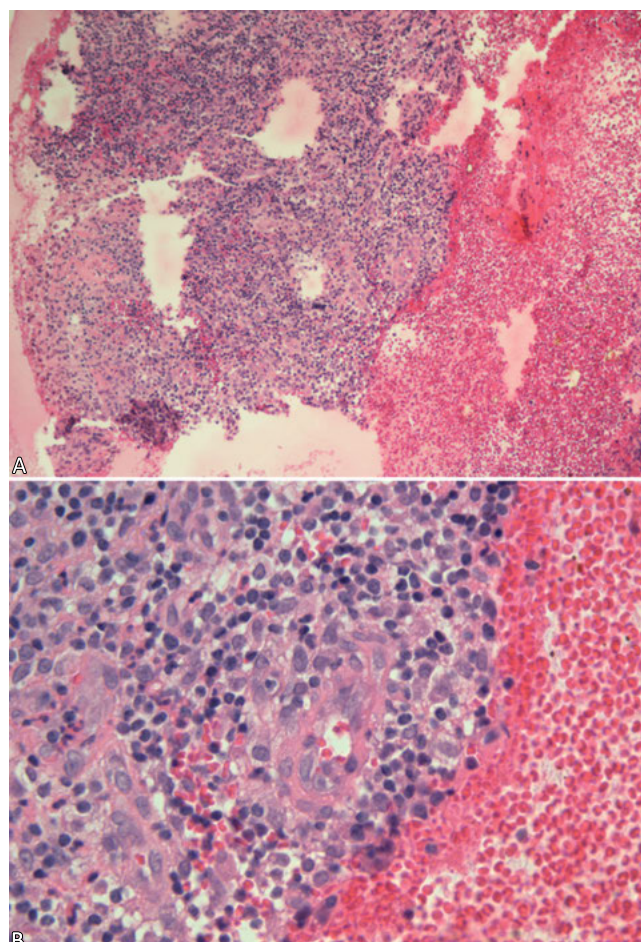
Diskusia

V súčasnosti sa PG radí medzi autoinflamačné ochorenia, čo podporuje aj jej výskyt v súvislosti s autoinflamačnými syndrómami ako sú PAPA (pyogénna artritída, PG, akné), PASH (PG, akné, hidradenitis suppurativa) alebo PAPASH (pyogénna artritída, akné, PG, hidradenitis suppurativa) [5, 7]. Aj napriek tomu, že etiológia PG nie je dostatočne objasnená, boli zdokumentované niektoré signálne dráhy,

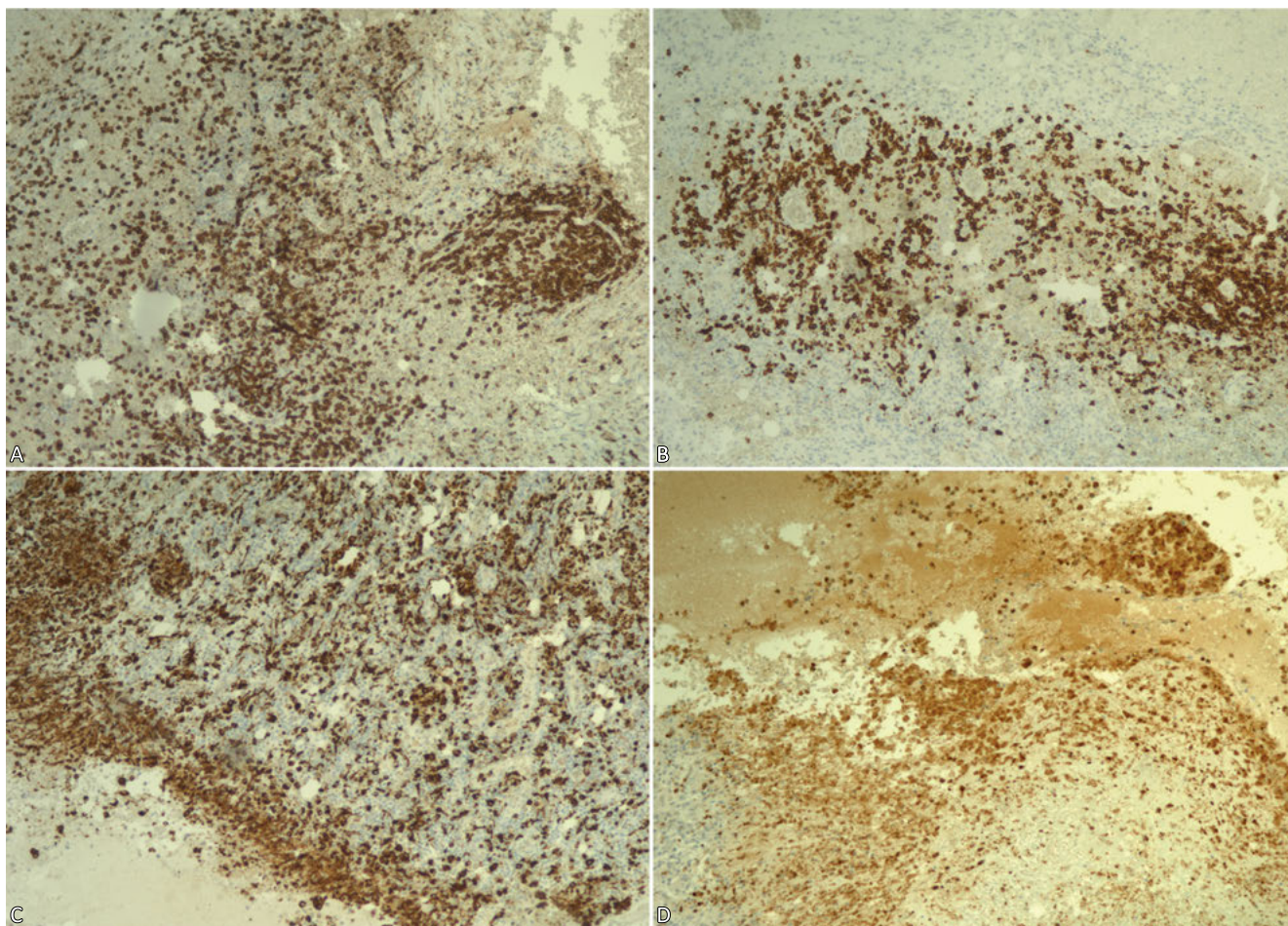
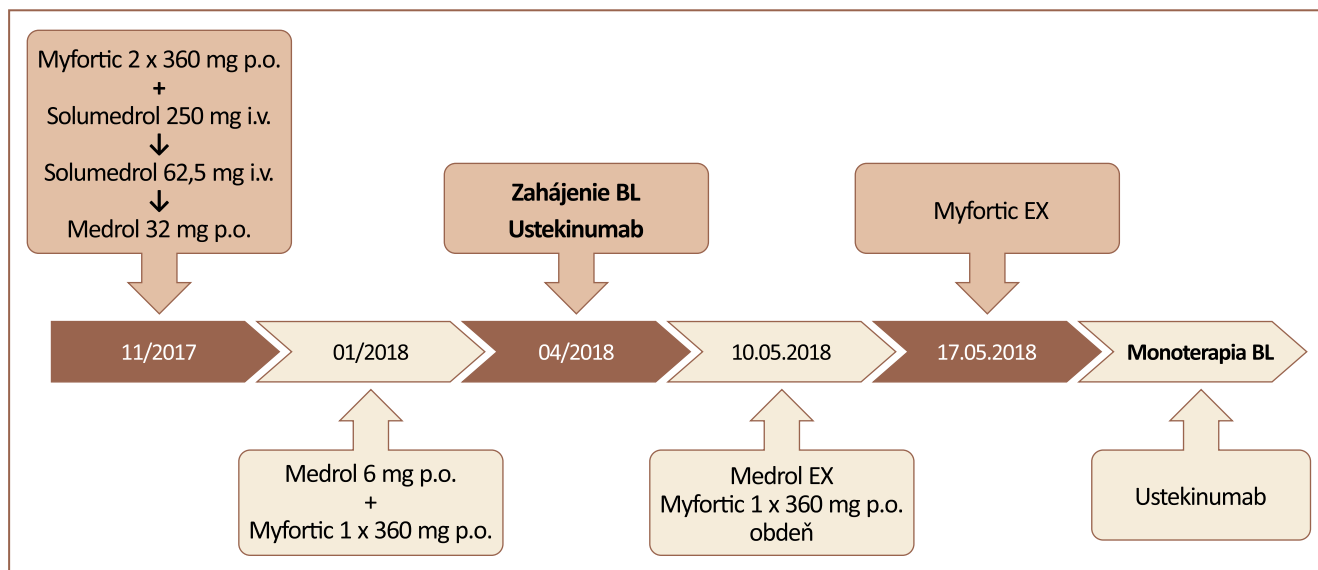
v ktorých zohráva hlavnú úlohu aktivácia inflamozómu. Dôležitými mediátormi aktivácie inflamazómu sú IL-1 α a IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-17 a IL-23. Tieto poznatky otvárajú nové možnosti liečby PG [8].



Obr. 1 • Klinický obraz pred zahájením imunosupresívnej liečby: A) pyoderma gangrenosum v retroaurikulárnej oblasti, B) fistula vyúsťujúca v oblasti arcus zygomatici



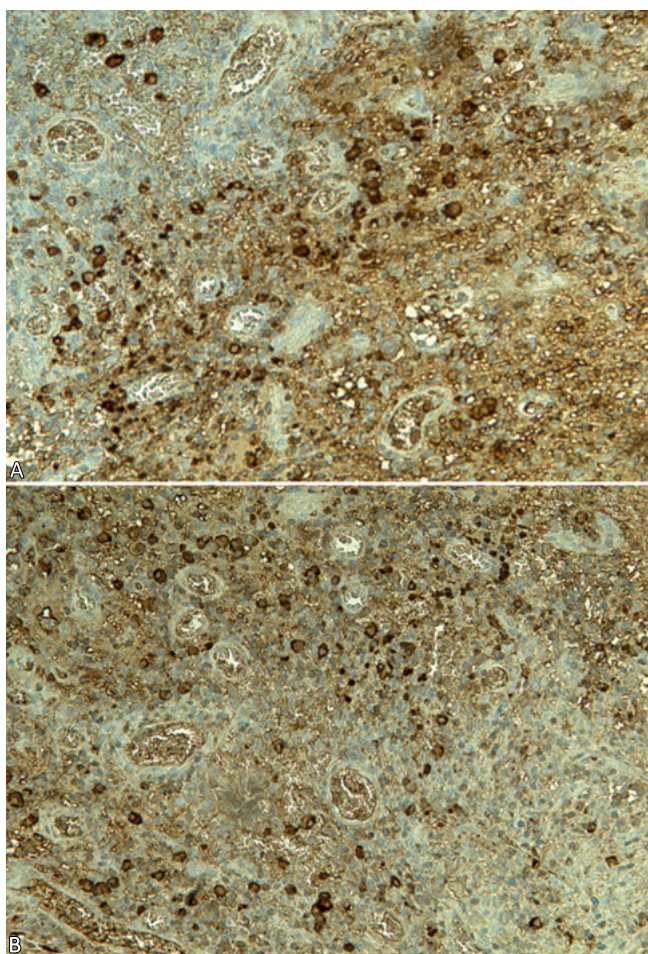
Obr. 2 • Histologický obraz: A) Pohľad na ulkus s hemorágiou, HE objektív 10x, B) Zápal a hyalinizované cievy, HE objektív 10x

Schéma 1 • Prehľad imunosupresívnej liečby vrátane zahájenia biologickej liečby ustekinumabom**Obr. 3** • Histologický obraz A) CD3T-Ly, objektív 10x, B) CD20+B-Ly, objektív 10x, C) CD68+histiocyty objektív 10x, D) 6 MPO+ leukocyty, objektív 10x

V súčasnosti sú cytokíny ako IL-23 a IL-17 predmetom mnohých štúdií. V prípade IBD boli zistené zvýšené hladiny oboch týchto cytokínov, avšak ich samostatnou blokádou dochádza k protichodnej odpovedi. IL-17 je produkovaný Th17, NKT, $\gamma\delta$ T bunkami a ILC s bunkami [9, 10].

Keďže IL-23 prispieva k udržiavaniu a expanzii Th17, je produkcia IL-17 neodmysliteľne spojená s IL-23. Aj napriek inflamačnému potenciálu IL-17, ako je tomu pri mnohých autoimunitných ochoreniach, pri IBD je jeho základnou úlohou chrániť intestinálnu epiteliálnu bariéru a udržiavať

stabilitu intercelulárnych spojení [9, 11]. Regulátorom týchto rozdielnych charakteristík IL-17 sa zdá byť IL-23. Podľa Maxwella et al. [9] intestinálny protektívny IL-17 produkovaný $\gamma\delta$ T bunkami je nezávislý od IL-23 a tak bloádou IL-23 nedochádza k oslabeniu jeho produkcie. Výsledkom inhibície IL-17 je exacerbácia kolitídy oslabením intestinálnej epiteliálnej bariéry. V prípade zablokovania IL-23 dochádza k poklesu zápalovej aktivity a navodeniu remisie IBD. IL-23 je heterodimér, ktorý je prostredníctvom podjednotky p40 spojený s IL-12. Z biologik je na trhu rekombinantná humánna monoklonálna protilátka IgG1 κ proti IL12/IL23 p40 – ustekinumab, pomocou ktorého bolo dosiahnuté zmiernenie symptómov MC aj u pacientov refraktérnych na liečbu anti-TNF- α [12].



Obr. 4 • Histologický obraz A) Kappa-plazmocyty, objektív 10x, B) Lambda-plazmocyty, objektív 10x

V popísanom prípade sa PG vytvorila na terapii anti-TNF- α , ktorá na základe štúdií patrí medzi často využívané liečivá s takmer 100 % odpoveďou na lézie PG [13]. Na druhej strane, podobne ako u prezentovanej pacientky boli zdokumentované prípady, kedy sa PG vytvorila u pacientov so psoriázou na liečbe adalimumabom [14]. Keďže nebolo ďalej možné pokračovať v pôvodnej biologickej liečbe, s prihliadnutím na komorbidity v prezentovanom prípade MC bolo potrebné zahájiť liečbu, ktorá by navodila remisiu oboch klinických jednotiek. Vzhľadom na popísané patomechanizmy, v spolupráci s gastroenterológmi bola zvolená liečba ustekinumabom s dosiahnutím kompletnej sanácie lézie PG a pretrvávajúcim remisie MC.

Záver

Postupné odhaľovanie patogénnych mechanizmov v jednotlivých klinických jednotkách prináša stále nové možnosti terapie, vrátane biologickej liečby. Ich zavedením do liečby sa môžu dosiahnuť výsledky, s ktorými je spokojný nielen lekár, ale aj samotný pacient. Na druhej strane pri zablokovaní jedného cytokínu či jeho receptora sa blokuje celá kaskáda nasadajúcej imunitnej odpovede, ktorá okrem benefitov môže priniesť aj množstvo komplikácií. Na zmapovanie bezpečnosti nových terapeutických postupov, predovšetkým pri biologickej liečbe je potrebné pokračovať v klinických štúdiách, podľa možnosti s väčšími súbormi pacientov.



Obr. 5 • Lokálny nález na liečbe ustekinumabom: A) takmer zhojená pyoderma gangrenosum B) uzavretie fistuly

Literatúra

1. Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J. et al. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8: 136.
2. Zippi M, Pica R, De Nitto D, Paoluzi P. Biological therapy for dermatological manifestations of inflammatory bowel disease. *World J ClinCases* 2013; 1(2): 74-78.
3. Hewitt D et Tait C. Use of infliximab in pyoderma gangrenosum. *Australas J Dermatol* 2007; 48(2): 95-98.

4. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002; 11(8): 961-969.
5. Wollina U. Emerging treatments for pyoderma gangrenosum. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2017;5(10): 827-832.
6. Quist SR, Kraas L. Treatment options for pyoderma gangrenosum. *JDDG* 2017; 15(1): 34-40.
7. Wollina U, Haroske G. Pyoderma gangraenosum. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):50–56.
8. Gurung P, Kanneganti TD. Autoinflammatory skin disorders: the inflammasome in focus. *Trends Mol Med* 2016;22(7): 545-564.
9. Maxwell JR, Zhang Y, Brown WA, et al. Differential roles for Interleukin-23 and Interleukin-17. *Intestinal Immunoregulation Immunity* 2015; 43: 739-750.
10. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 585-600.
11. Lee J, Tato C, Joyce-Shaikh B, et al. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. *Immunity* 2015;43(4): 727-738.
12. Whibley N, Gaffen SL. Gut-Busters: IL-17 ain't Afraid of No IL-23. *Immunity* 2015; 43: 620-622.
13. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extra intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(1): 25-36.
14. Benzaquen M, Monnier J, Beaussault Y, et al. Pyoderma gangrenosum arising during treatment of psoriasis with adalimumab: effectiveness of ustekinumab. *Australas J Dermatol* 2017; 58(4): 270-271.

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)



Skrátaná informácia o lieku TREMFYA:

Názov lieku a lieková forma: Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke resp. v naplnenom injekčnom pere. **Účinná látka:** Každá naplnená injekčná striekačka resp. každé naplnené injekčné pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku. **Indikácie:** Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky závažná aktívna infekcia. **Zvláštne upozornenie:** Tremfya môže zvýšiť riziko infekcie. Pred začatím liečby Tremfyou sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulóza liečba sa má zvážiť pred začatím liečby Tremfyou u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivenosti, podávanie Tremfye sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby Tremfyou sa má zvážiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným Tremfyou sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba Tremfyou prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Podrobné informácie nájdete v SPC. **Nežiaduce reakcie a predávkovanie:** Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek bola infekcia horných dýchacích ciest. V klinických štúdiách sa podávali jednorazové intravenózne dávky guselkumabu až do 987 mg (10 mg/kg) zdravým dobrovoľníkom a jednorazové subkutánne dávky guselkumabu až do 300 mg pacientom s ložiskovou psoriázou bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. 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 nezhodnotili. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka Tremfye je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby. Podrobné info v SmPC. **Ťarchovosť a dojčenie:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Tremfye počas gravidity. Vzhľadom na to, že sa imunoglobulíny vylučujú do ľudského mlieka, nemožno vylúčiť riziko pre dojčenie 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:** 10/2018. **Spôsob vydaja 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)2/3240 8400, fax: +421 (0)2/3240 8490, www.janssen.sk

*aktuálne zmeny v SmPC

Referencie: 1. Súhrn charakteristických informácií o lieku Tremfya 100 mg injekčný roztok, dátum revízie textu: 10/2018. 2. Blauvelt A, Papp K, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-IL-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of moderate- to -severe psoriasis: results from the phase III VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76:405-417. 3. Reich K, Armstrong AW, Foley P. Efficacy and safety of guselkumab, an anti -interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment : Results from the phase III, double -blind, placebo- and active comparator e controlled VOYAGE 2 trial. J Am Dermatology. 2017;76(3):418-431. doi:10.1016/j.jaad.2016. 11. 042. 4. Griffiths CEM, Papp K, Kimball AB, et al. Two -year efficacy and safety of guselkumab for treatment of moderate to severe psoriasis: phase 3 VOYAGE 1 trial. Oral presentation presented at: 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology; September 13-17, 2017; Geneva, Switzerland.

janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

PHSK/GUS/0518/0001(2)

Etanercept dlhodobý liečebný efekt u vybratých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou - vlastné skúsenosti

Long-Lasting Curative Action of Etanercept in the Chosen Patients with Chronic Plaque Psoriasis – Own Experience

Péč, J., Péčová, T., Vorčáková, K., Bukovinská Z.

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

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.sk

Súhrn

Autori prezentujú 7 zaujímavých prípadov chronickej ložiskovej psoriázy úspešne dlhodobo liečených etanerceptom (PASI od 0 - 6). Ako krátke kazuistiky sú prezentované dva prípady psoriázy u adolescentov, v jednom prípade aj s rodinným príslušníkom (otcom pacientky), v jednom prípade pacient s autoimunitnými ochoreniami ako so psoriázou asociovanými ochoreniami, v jednom prípade pacient s reaktívnou erytrodemiou, náhle počas liečby efalizumabom vzniknutou, v jednom prípade pacientka, ktorá počas liečby etanerceptom otehotnela, a jeden prípad pacienta s latentnou TBC, ktorá sa diagnostikovala počas biologickej liečby psoriázy Quantiferonovým Gold testom.

Kľúčové slová: etanercept, dlhodobá liečba, chronická ložisková psoriáza, kazuistiky

Abstract

The authors present 7 interesting cases of chronic plaque psoriasis which have been successfully treated with etanercept (PASI from 0 - 6). Two cases of psoriasis are presented as short ones in adolescents; besides, in one case the patient is presented also with her family member (her father); in another case the patient suffered from autoimmune diseases as with the diseases associated with psoriasis; in another case it is a matter of the patient with reactive erythroderma which occurred suddenly during the treatment with efalizumab; in another case the patient became pregnant during the treatment with etanercept; and in one case the patient had latent TB which became positive during the biological treatment.

Key words: etanercept, long lasting treatment, chronic plaque psoriasis, case reports

Úvod

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavcom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO). Etanercept je dimér chimérického proteínu pripraveného metódou genetického inžinierstva pripojením extracelulárneho ligandy-viažúceho fragmentu receptora-2 pre ľudský tumor nekrotizujúci faktor (TNFR2/p75) ku Fc fragmentu ľudského IgG1. Etanercept nevyvoláva aktiváciu komplementu tak, ako monoklonárne protilátky anti-TNF-alfa, t.j. má nižší potenciál k lýze špecifických granulómov (ako je napr. TBC granulóm). Plazmatické hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA metódou, ktorá umožňuje detegovať ELISA reaktívne degradačné produkty rovnako ako aj materskú látku. Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %-ná. Etanercept je indikovaný v liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, chronickej ložiskovej psoriázy alebo chronickej

ložiskovej psoriázy detí a psoriatickej artritídy pred viac ako 15 rokmi, účinne redukuje príznaky, symptómy, aktivitu ochorenia, zdravotné postihnutie a zlepšil HR-QOL [1]. Nežiaduce účinky boli predvídateľné a zvládnuteľného charakteru [2, 3].

Prezentujeme 7 zaujímavých prípadov chronickej ložiskovej psoriázy liečených etanerceptom.

Pacient č. 1

Pacient v dobe zahájenia liečby chronickej ložiskovej psoriázy generalizovanej prakticky po celom tele (tiež s postihnutím nechťov) bol liečený cyklosporínom v dávke 2,5 mg/kg (Obr.1). Mal 12 rokov a PASI 60 a ťažkú rodinnú záťaž (psoriázu má tiež matka aj starší brat, v súčasnosti pôsobiaci v zahraničí, ktorý bol tiež liečený etanerceptom). Ako 10-ročný bol sledovaný na juvenilnú séronegatívnu artritídu, vo veku 19 rokov preklasifikovaný na psoriatickú artritídu. Pred zahájením systémovej liečby cyklosporínom pre vysoké ASLO 1000 kU/l (norma 116,0) bola vykonaná tonzilektómia, po ktorej sa hodnoty ASLO normalizovali

a tiež ustúpili artralgie. Liečba cyklosporínom trvala necelé 3 roky s PASI od 0 do 6. Pre začínajúci metabolický syndróm s retenciou dusíkatých látok, vzostupom hodnôt sérového kreatinínu a urey, hyperlipidémiou, miernym vzostupom hepatálnych enzýmov a vzostupom tlaku krvi bola liečba cyklosporínom ukončená. Vo veku 14 rokov bola pre obezitu (výška 160 cm, hmotnosť 70 kg) zahájená liečba etanerceptom v dávke 50 mg 1-krát týždenne s.c., ktorá až na niektoré prerušenia pre prekonanú vírusovú myokarditídu, obojstrannú septoplastiku a turbinoplastiku nosového septa s veľmi dobrým efektom trvá dodnes (PASI 0 – 4) (Obr. 2). Okrem uvedeného mal pacient realizovanú pravostrannú orchiektómiu pre torziu pravého semenníka a liečený je aj na asthma bronchiale.

Pacientka č. 2 a pacient č. 3

Vo veku 15 rokov bola pacientke pre generalizovanú chronickú ložiskovú psoriázu a psoriatickú artritídu zahájená liečba cyklosporínom v dennej dávke 3 mg/kg pri hmotnosti 60 kg a výške 166 cm. Prvé prejavy psoriázy boli v kapilíciu s následnou progresiou na celom tele a všetky predilekčné miesta výskytu psoriázy sa objavili vo veku 11 rokov (otec pacientky má ťažkú formu psoriázy a tiež je liečený etanerceptom). Nasledovala tonzilektómia a liečba Tomesou, UVB 311, balneoterapia v kúpeľoch Smrdáky a lokálna liečba lokálnymi prípravkami vrátane kortikosteroidov, vitamínu D3, keratolytikami a emolienami, všetko s minimálnym liečebným efektom. Liečbu cyklosporínom tolerovala rok, kedy pre zvracanie a gastrointestinálny diskomfort musela byť liečba cyklosporínom ukončená. Liečba etanerceptom bola zahájená vo veku 16 rokov s výborným liečebným účinkom a trvá dodnes (PASI 0). Okrem psoriázy má pacientka prejavy acné papulopustulosa až conglobata a je sledovaná tiež pľúcny lekárom pre počínajúce prejavy asthma bronchiale.

Ďalším pacientom je otec menovanej s hmotnosťou 106 kg a výškou 177 cm. Psoriázu má od 15-tich rokov veku. V 18-tich rokoch veku mu bola vykonaná tonzilektómia. Okrem kúpeľnej balneoterapie v kúpeľoch Smrdáky, fototerapie UVB 311 a lokálnej liečby rok užíval acitretín až do dávky 0,5 mg/kg hmotnosti, iba s miernym zlepšením kožného nálezu, vyššiu dávku acitretínu netoleroval. Nasledovala systémová liečba cyklosporínom 2,0 g/kg hmotnosti denne. Z dôvodu bolesti hlavy a výrazný vzostup tlaku krvi bola liečba cyklosporínom ukončená. Pre vysoké hodnoty homocysteínu bola liečba metotrexátom kontraindikovaná. Na liečbe etanerceptom je 5 rokov s veľmi dobrým liečebným efektom a PASI od 0 do 2.

Pacient č. 4

25-ročný pacient je liečený na psoriázu od 12 rokov veku, najprv iba ako ľahkej formy ochorenia s lokalizáciou prejavov psoriázy na lakťoch a kolenách, ojedinele aj v kapilíciu. Okrem psoriázy bola pacientovi operovaná cysta pravého humeru. Ako so psoriázou asociované ochorenia je liečený na autoimunitnú tyreoiditídu, vitiligo, celiakiu



Obr. 1 • Pacient pred zahájením liečby chronickej ložiskovej psoriázy cyklosporínom



Obr. 2 • Regresia prejavov chronickej ložiskovej psoriázy liečenej etanerceptom

(histologicky verifikovanú) a alergickú rhinitídu (mierna elevácia celkových IgE). Pre prekonanú boreliózu a infekciu *Mycoplasma pneumoniae* bol liečený ceftriaxonom v dávke 2,0 g i.v. denne 21 dní. Zmeny na nechtoch a prejavy artritídy boli následne klasifikované ako psoriatická artritída a psoriáza nechtovej, v dôsledku čoho bola zahájená liečba metotrexátom v týždennej dávke 7,5 mg v kombinácii s kyselinou listovou

a v kombinácii s metylprednisonom v dennej dávke 20 mg s následnou retrakciou kortikosteroidu. Biochemicky mal mierne elevované anti-ds DNA aj ANA celkovo, ktoré sa s odstupom času normalizovali. Pre progresiu psoriázy (PASI 11) napriek uvedenej liečbe metotrexátom bola pred 3 rokmi zahájená liečba etanerceptom najprv prvé 3 mesiace v dávke 2-krát 50 mg týždenne a potom 50 mg s.c. 1-krát týždenne kontinuálne. Liečbou etanerceptom došlo ku kompletnej regresii prejavov psoriázy kože, nechtov a tiež ku kompletnému ústupu prejavov psoriatickej artritídy, trvajúcej dodnes.

Pacient č. 5

46-ročný pacient od 26 rokov veku liečený na psoriázu zo začiatku iba lokálne aplikovanými externami vrátane vitamínu D3. Pre neúspech lokálnej liečby a progresiu ochorenia bola zahájená liečba cyklosporínom pri hmotnosti pacienta 83 kg a výške 182 cm v dennej dávke 2,5 mg/kg. V rodine mal otec ľahkú formu psoriázy. Profesionálne pracuje ako hasič a prichádza do styku s rôznymi splodinami ohňa a chemickými produktmi. Najprv bola zahájená biologická liečba efalizumabom pre progresiu psoriázy PASI 11,5, spočiatku s veľmi dobrým efektom. Po stiahnutí efalizumabu z farmaceutického trhu bola pacientovi zahájená liečba etanerceptom v dávke 50 mg 1-krát týždenne kontinuálne. Asi po roku liečby pri hasení požiaru továrne s chemikáliami náhle vznikla psoriatická erythrodermia s PASI 90. Nasledovala liečba solumedrolom v iniciálnej dávke 250 mg s rýchlou retrakciou dávky v kombinácii s metotrexátom 12,5 mg 1-krát týždenne a aplikáciou etanerceptu v dávke 2-krát 50 mg s.c. týždenne. Metotrexát aj metylprednison, tak ako regredoval klinický obraz psoriázy, boli postupne retrahované až do monoterapie etanerceptom v dávke 50 mg 1-krát týždenne kontinuálne, ktorá trvá už 10 rokov s PASI maximálne do 1,5 (Obr.3). Roky neúspešne liečená psoriáza nechtov bola preklasifikovaná ako onychomykóza s kultivačnou izoláciou *Trichophyton rubrum*.

Pacientka č. 6

Pacientka 20-ročná, hmotnosť 60 kg, výška 170 cm, vysokoškolačka, so psoriázou a psoriatickou artritídou. Psoriázu má od 16 rokov veku, s pozitívnu rodinnou anamnézou (psoriázu má matka a aj staršia sestra). Pre progresiu ochorenia a neúspech lokálnej liečby, fototerapie (UVB 311) bola zahájená liečba cyklosporínom v dennej dávke 2,5 až 3,0 mg/kg. Liečba bola zo začiatku úspešná, neskôr prejavy psoriázy (PASI 12) aj psoriatickej artritídy progredovali, napriek uvedenej dávke cyklosporínu, a ktorý bol po roku vysadený. Nasledovala liečba etanerceptom najprv v intenzifikovanej liečebnej schéme po 3 mesiacoch v štandardnej schéme 50 mg etanerceptu s.c. 1-krát týždenne kontinuálne s veľmi dobrým liečebným efektom (PASI 0). Počas uvedenej liečby pacientka neplánovane otehotnela, o čom informovala ošetrojúceho lekára až v treťom mesiaci gravidity, a kedy bola liečba etanerceptom ukončená.



Obr. 3 • Psoriatická erythrodermia 3 mesiace po intenzifikovanej liečbe etanerceptom v dávke 2-krát 50 mg týždenne

Pacientka porodila zdravé dievčatko. Po pôrode bola opakovane nastavená na etanercept. Liečba etanerceptom s veľmi dobrým efektom (PASI maximálne do 1,5) trvá od pôrodu dodnes, t.j. 3 roky.

Pacient č. 7

Pacient 68-ročný, hmotnosť 89 kg, výška 175 cm, liečený na psoriázu od 10-tich rokov, od 25 rokov aj na psoriatickú artritídu s pozitívnu rodinnou anamnézou. Psoriázu má aj dcéra, ktorá je liečená aj na vitiligo. Okrem lokálnej liečby, balneoterapie ako aj fototerapie UVB 311 bol pacient liečený systémovou liečbou najprv acitretínom až do dávky 0,5 mg/kg, ktorú netoleroval a preto bola táto liečba ukončená. Nasledovala 3-ročná liečba cyklosporínom v dávke 2,5 mg/kg hmotnosti. Pre ultrasonograficky verifikované cysty obličiek a hypertenziu bola liečba cyklosporínom ukončená. Pred 10 rokmi bol nastavený na liečbu etanerceptom s výborným liečebným efektom (PASI od 0 do 2). Liečba etanerceptom trvá dodnes už 10 rokov, avšak pre pozitívnu na Quantiferon Gold test bola dvakrát pauzovaná, 2-krát bol na chemoprophylaxii s INH. Vo všetkých uvedených komplikáciách bola liečba etanerceptom pauzovaná vždy 2 mesiace, pričom psoriáza rýchlo progredovala až do PASI 15. Následným opakovaným zahájením liečby etanerceptom došlo vždy ku výraznej regresii psoriázy až do PASI 0. So psoriázou asociovaných ochorení je pacient ešte liečený na autoimunitnú tyreoiditídu, diabetes mellitus II. typu, hyperlipidémiu, steatózu pečene a chronickú obličkovú chorobu štádium G2A2 KDI GO stabilizovanú s proteinúriou.

Diskusia

Etanercept sa využíva v liečbe reumatoidnej artritídy (1998), juvenilnej reumatoidnej artritídy (1999), artropatickej psoriázy (2002), ankylozujúcej spondylitídy (2002) a psoriázy (2004).

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť etanerceptu v jednotlivých indikáciách bola dokázaná počas 15 rokov vo viac ako 350 klinických štúdiách. Etanerceptom bolo počas 15 rokov liečených viac ako 1 milión pacientov po celom svete a bolo publikovaných viac ako 5700 publikácií [1].

Účinnosť etanerceptu v liečbe dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou bola dokázaná v multicentrických štúdiách. Pri liečbe psoriázy etanerceptom terapeutický účinok nastupuje rýchlo. Liečbou dochádza

ku inhibícii TNF-alfa (reverzibilná väzba) a k zníženiu proinflamačných cytokínov IL-1, IL-8, k zníženiu produkcie chemikínov CCL20 a CXCL10, sekundárnemu zníženiu INF-gama, ďalej ku zníženiu počtu dendritických antigén prezentujúcich buniek dermis (APC s fenotypom CD11c+), T-lymfocytov a neutrofilných leukocytov [4]. Nedochádza ku fixácii komplementu a lýze buniek monocytomakrofágového systému a takisto nedochádza k apoptóze aktivovaných T lymfocytov ani ku primárnemu zníženiu INF gama [5].

Podávanie etanerceptu podľa SPC:

Po 12 týždňoch liečby (podávané v dávke 1-krát 50 mg týždenne) sa dosiahlo u pacientov s psoriázou PASI 21: PASI 50 u 71,3 %, PASI 75 u 37,5 % a PASI 90 u 13,5 %.

Po 24 týždňoch sa dosiahlo PASI 50 u 83,3 %, PASI 75 u 71,1 % a PASI 90 u 42,2 % pacientov [6].

U pacientov so psoriázou liečených etanerceptom v týždennej dávke 2-krát 50 mg po dobu 12 týždňov sa dosiahlo v 12 týždni PASI 50 u 77 %, PASI 75 u 49 % a PASI 90 u 21 % a po nasledujúcom znížení dávky na 2-krát 25 mg týždenne dosiahlo v 24 týždni liečby etanerceptom PASI 75 54 % pacientov [7].

Etanercept v liečbe psoriázy sa podáva v dvoch terapeutických schémach:

I. 50 mg etanerceptu 1-krát týždenne s.c. kontinuálne

II. 50 mg etanerceptu sa podáva 2-krát týždenne s.c. po dobu 12 týždňov, potom nasleduje kontinuálna terapia etanerceptom v dávke 50 mg 1-krát týždenne s.c. Počas etanerceptu po s.c. podaní je 68 hodín.

Tabuľka č. 1 • Liečba psoriázy etanerceptom v aplikačnej schéme 1-krát 50 mg týždenne kontinuálne [6]

Liečba psoriázy po 12 týždňoch			Liečba psoriázy po 24 týždňoch			PASI po 2 rokoch
PASI (%)	DLQI (%)	Citácia	PASI (%)	DLQI (%)	Citácia	PASI (%)
PASI 50 – 71,3		1.	PASI 50 – 83,3		1.	PASI 50
PASI 75 – 37,5	o 54,5	1.	PASI 75 – 71,1	o 70,9	1.	PASI 75
PASI 90 – 13,5		1.	PASI 90 – 42,2		1.	PASI 90

Tabuľka č. 2 • Liečba psoriázy etanerceptom v aplikačnej schéme 2-krát 50 mg týždenne 3 mesiace, potom 50 mg s.c. 1-krát týždenne kontinuálne [7, 8]

Liečba psoriázy po 12 týždňoch			Liečba psoriázy po 24 týždňoch			PASI po 2 rokoch
PASI (%)	DLQI (%)	Citácia	PASI (%)	DLQI (%)	Citácia	PASI (%)
PASI 50 – 77		1., 2.	PASI 50		1., 2.	PASI 50
PASI 75 – 49	o 65 – 70	1., 2.	PASI 75 – 54	o 65 – 70	1., 2.	PASI 75
PASI 90 – 21		1., 2.	PASI 90		1., 2.	PASI 90

Kontraindikácie liečby etanerceptom

- neliečiť pacientov s vážnymi infekciami (aktívne infekcie vrátane chronických lokálnych infekcií), sepsa alebo riziko sepsy
- nepodávať liek u demyelinizačných ochorení
- nepodávať u kardiálneho ochorenia - kardiálne zlyhanie
- v priebehu liečby môže dôjsť ku tvorbe antinukleárných protilátok a anti-ds DNA
- môže dôjsť ku tvorbe antikardiolipínových protilátok (*lupus like syndrom*)
- precitlivosť na liečivú látku alebo ktorúkoľvek pomocnú látku obsiahnutú v prípravku.

- tvorba antinukleárných protilátok, autoprotilátok anti-dsDNA a anti-kardiolipínových protilátok avšak bez vzniku *lupus like syndromu*
- ojedinelý výskyt respiračných infekcií, na úrovni placebo
- výskyt prípadov tuberkulózy
- lymfómov avšak bez signifikantne zvýšeného výskytu
- aplastickej anémie a autoimunitnej trombocytopenie
- nesignifikantný výskyt procesu demyelinizácie
- možnosť zhoršenia srdiečného zlyhania
- nekombinovať s anakinrou a abataceptom
- odporúča sa nepodávať tehotným a kojacím ženám avšak teratogenita etanerceptu nebola dokázaná.

Bezpečnosť a znášanlivosť lieku

Bezpečnosť a znášanlivosť lieku je veľmi dobrá. Laboratórne odchýlky sa počas liečby etanerceptom nezistili. Boli popísané:

- reakcie v mieste podania lieku (erytém, opuch, urtika)
- protilátky proti etanerceptu, ktoré však nemajú neutralizačné účinky a nemajú vplyv na terapeutický účinok lieku

Záver

U pacientov, ktorí odpovedajú na liečbu etanerceptom, klinické štúdie ako aj registre poukazujú na fakt, že liečba etanerceptom môže byť prerušená a opätovne inicializovaná s podobnou klinickou odpoveďou pacientov ako počas iniciálnej liečby. Prezentovaných 7 kazuistik zdôrazňuje, že etanercept je stále vysoko účinné biologikum patriace do

skupiny molekúl anti-TNF-alfa. Účinnosť liečby pretrváva dlhoročne a v niektorých prípadoch u našich pacientov liečba trvá viac ako 10 rokov. Liečba etanerceptom je bezpečná aj v prípade neplánovanej gravidity, tiež u mladistvých pacientov so psoriázou, ale aj u pacientov s ďalšími so psoriázou asociovanými autoimunitnými chorobami.

Literatúra

1. Scott LJ. Etanercept: A Review of Its Use in Autoimmune Inflammatory Diseases. *Drugs* 2014; 74:1379-1410.
2. Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. www.dovepress.com, 17 April 2014 Volume 2014:8 Pages 169-182.
3. SPC etanerceptu
4. Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, a spol. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaque. *J Immunol* 2005;175: 2721-2729.
5. Furst DE, Wallis R, Broder M, et al. Tumor necrosis factor antagonists: Different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 159-167.
6. Van de Kerkhof P, Lahfa M, Paolozzi L. et al. Etanercept 50 mg once weekly is effective and well tolerated in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *WCD, Buenos Aires* 2007; 9477.
7. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Brit J Dermatol* 2005; 152: 1304 -1312.
8. Krueger GG, Langley RG, Finlay AV, et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of randomised phase III trial. *Brit J Dermatol* 2005; 152: 1192-1199.

Meníme životy pacientov k lepšiemu

Pokračujeme v inováciách pre zlepšenie kvality života pacientov...



Transforming lives¹



of partnership and experience
15
years



Vylepšené aplikačné pero MYCLIC

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie. Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg alebo 25 mg alebo 50 mg etanerceptu. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg alebo 50 mg etanerceptu. Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu. **Charakteristika:** Etanercept je ľudský proteín zložený z receptoru p75 tumor nekrotizujúceho 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 zlyháváním 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



Liečba hidradenitis suppurativa infliximabom a adalimumabom komplikovaná leukocytoklastickou vaskulitídou ako paradoxnou reakciou

The Treatment of Hidradenitis suppurativa with Infliximab and Adalimumab Complicated by Leukocytoclastic Vasculitis as a Paradoxical Reaction

Vorčáková K.¹, Péčová, K. jr.¹, Bukovinská, Z.¹, Péč, J.¹, Adamicová, K.²

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

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

Súhrn

Autori prezentujú prípad leukocytoklastickej vaskulitídy u pacienta s hidradenitis suppurativa liečeného infliximabom a adalimumabom ako paradoxnú reakciu. Pacient má tiež syndróm MGUS s monoklonálnou gamapatiou IgG a IgA s vysokou hodnotou sérového amyloidu. Autori analyzujú problematiku vaskulitíd u reumatologických, gastroenterologických a dermatovenerologických pacientov liečených molekulami skupiny anti-TNF-alfa, u ktorých jedna z paradoxných reakcií je aj leukocytoklastická vaskulitída.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, infliximab, adalimumab, leukocytoklastická vaskulitída, paradoxná reakcia

Abstract

The authors present a case history of leukocytoclastic vasculitis in a patient with hidradenitis suppurativa treated with infliximab and adalimumab as a paradoxical reaction. The patient also suffers from MGUS syndrome with monoclonal gammopathy IgG and IgA and with a high value of serum amyloid.

The authors analyse the problems of vasculitis in rheumatological, gastroenterological and dermatovenerological patients treated with the molecules of the anti-TNF alfa group. One of the paradoxical reactions in these patients is also leukocytoclastic vasculitis.

Key words: hidradenitis suppurativa, infliximab, adalimumab, leukocytoclastic vasculitis, paradoxical reaction

Úvod

Prejavy vaskulitídy sú ochorením, ktoré sa spájajú s liečbou antagonistami TNF-alfa. V literatúre bolo popísaných viacero kauzistických prípadov a skupín pacientov. Takmer u polovice prípadov bola histologicky verifikovaná leukocytoklastická vaskulitída, u ostatných pacientov boli popísané prípady nekrotizujúcej vaskulitídy a urticaria vasculitis [1].

Prezentujeme ťažký prípad hidradenitis suppurativa liečenej molekulou anti-TNF-alfa adalimumabom a komplikovanú leukocytoklastickou vaskulitídou.

Kazuistika

57-ročný pacient (výška 184 cm, hmotnosť 115 kg, obvod pásu 112 cm), s negatívnou rodinnou anamnézou. Na pilonidálny sínus nebol liečený a 5 rokov je nefajčiar. Prvé prejavy hidradenitis suppurativa (ďalej HS) začali súčasne vo všetkých 7 lokalitách (axily – Obr. 1, ingviny

obojsstranne, gluteá aj perianálne, skrótum) vo veku 49 rokov. Lézie HS rýchlo progredovali až do štádia Hurley III s fistuláciou, secernáciou sangvinopurulentného obsahu, tvorbou podkožných splývajúcich abscesov v prostredí inflamovanej kože. Lézie intenzívne boľia. V minulosti boli prejavy HS opakovane incidované, pričom proces v krátkej dobe recidivoval. Pred 2 rokmi bola zahájená liečba HS isotretinoinom v dávke 0,5 mg/kg hmotnosti denne. Pre neúspech bola liečba ukončená. Nasledovala liečba infliximabom so slabým liečebným efektom. V tomto období sa začali tvoriť na predkoleniach lézie typu vaskulitídy v centre ložísk s nekrotami a tvorbou ulcerácií. V tomto období pre monoklonálnu gamapatiu IgG a IgA a pozitivitu Bence Jonesovej bielkoviny a sérového amyloidu (SSA – 510 norma do 6,4), v moči bol sledovaný hematológom, avšak bez trepanobiopsie kostnej drene (Tabuľka č. 1). Biologická liečba pokračovala podávaním adalimumabu v liečebnej schéme HS, počas ktorej sa opakovane objavili klinické prejavy vaskulitídy, napriek liečbe prednisolonom, postupne

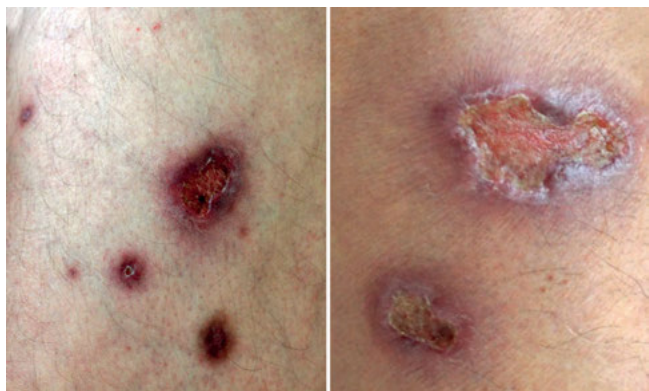
generalizované prakticky na celé telo, predovšetkým však na dolných končatinách, trvajúce dodnes (Obr. 2, 3). V súčasnosti lézie na končatinách sú histologicky verifikované ako leukocytoklastická vaskulitída. Ďalšia perspektívna liečba je aplikácia secukinumabu resp. ustekinumabu ako „off label“ liečba a následné operačné riešenie za sledovania pacienta hematológom.



Obr. 1 • Hidradenitis suppurativa Hurley III – lokalizovaná v axilách



Obr. 2 • Leukocytoklastická vaskulitída



Obr. 3 • Mnohopočetné lézie leukocytoklastickej vaskulitídy ako paradoxnej reakcie na dolnej končatine - detail

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
ELF0 gamma	38,5	7,1 – 19,5	%
IgG	18,97	7,0 – 16,0	g/l
IgA	12,66	0,63 – 4,84	g/l
Kappa	82,21	3,30 – 19,40	mg/l
Lambda	56,86	5,71 – 26,30	mg/l
Paraproteín	Pozit. 11,6	0,0	g/l
Beta2-mikroglobulín	2,25	0,8 – 1,8	mg/l
Albumín	32,1 – 29,2	35,6 – 50,0	g/l
CRP	9,4 – 138,8	0,0 – 5,0	mg/l
Sérum Fe	6,9 – 3,3	7,2 – 21,5	μmol/l
Transferín-TRF	1,83	2,00-3,60	g/l
Saturácia FE-STR	14,37	20,0 – 50,0	%
Leukocyty-WBC	10,7 – 19,4	3,9 – 10,0	10 ⁹ /l
Erythrocyty-RBC	3,72 – 4,62	4,5 – 6,0	10 ¹² /l
Hemoglobín-HGB	100 – 126	140 – 179	g/l
Trombocyty-PLT	558 – 400	140 – 400	10 ⁹ /l
Zinok	4,9	10,7 – 24,4	μmol/l
Vitamín D (25-OH)	17,2	30,0 – 100,0	nmol/l

Diskusia

Súborná práca 118 prípadov vaskulitíd novovzniknutých na liečbe anti-TNF-alfa (99 prípadov reumatoidnej artritídy, 8 m. Crohn choroby, 5 juvenilnej reumatoidnej artritídy, 3 ankylozujúcej spondylitídy, 3 psoriázy) prezentovala kožné manifestácie u 86 % pacientov. Prejavy purpury malo 63 % pacientov, ostatní mali iné kožné prejavy vaskulitídy, napr. ulcerácie, nodozity, makulopapulózne prejavy a iné. Systémové postihnutie bolo u 24 % pacientov. Z imunologických vyšetrení na antinukleárne protilátky ANA boli pozitívne u 27 pacientov, antineutrofilné cytoplazmatické protilátky ANCA u 11 pacientov (pANCA u 5 pacientov a cANCA u jedného pacienta). Liečba ukončením podávania molekúl anti-TNF-alfa bola úspešná u 11 pacientov. V 71 prípadoch kompletne sanovaných 41 % malo pridanú imunosupresívnu liečbu [2, 3] a popisujú 50 pacientov s vaskulitídou, u ktorých 63 % bolo úplne sanovaných po vysadení anti-TNF-alfa liečby.

Diskutabilné sú prejavy vaskulitídy u pacientov s ťažkou séropozitívou reumatoidnou artritídou, pretože prejavy môžu byť hodnotené ako reumatická vaskulitída, ktorá je extraartikulárnym prejavom reumatoidnej artritídy a nie liekom indukovanou vaskulitídou. V takýchto prípadoch niektorí autori odporúčajú prerušenie liečby anti-TNF-alfa preparátom s prípadným opakovaným nasadením pacienta na danú liečbu [1]. Rovnaká situácia je aj u pacientov s IBD, kde môže byť výskyt leukocytoklastickej vaskulitídy asociovaný so samotným ochorením [4].

Patogenéza vaskulitídy asociovanej s anti-TNF-alfa liečbou nie je kompletne vysvetlená. Imúnne komplexy viazané na steny ciev môžu byť tvorené protilátkami proti anti-TNF-alfa antigénom. Etanercept je fúzny proteín proti solubilnému receptoru a menej sa spája s vaskulitídami, pretože sa neindukuje menej protilátok ako v prípadoch monoklonálnych protilátok. Môže to byť aj nadprodukcia rôznych typov interferónu, vzniknutá dysbalanciou medzi Th1 a Th2 cytokínov v dôsledku inhibície TNF a čo môže navodiť vznik autoimunitného ochorenia ako vaskulitídy.

Záver

Prezentovaný prípad leukocytoklastickej vaskulitídy považujeme za zriedkavú avšak mimoriadne závažnú paradoxnú reakciu biologickej liečby molekulami anti-TNF-alfa, ktorá si v mnohých prípadoch vyžaduje ukončenie biologickej liečby. Na diskusiu ostáva pokračovanie biologickej liečby u pacientov s MGUS syndrómom, ktorý perspektívne môže prejsť do mnohopočetného myelómu. Otázkou je, či biologická liečba môže zabrániť alebo pomôcť uvedenému prechodu.

Literatúra

1. Marcoux BS, De Bandt M. Vasculitides induced by TNF-alfa antagonists: A study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 710-713.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Autoimmunity reviews. Best Practice Research. Clinical Rheumatology* 2008;22(5):847-861. DOI: 10.1016/j.berh.2008.09.008.
3. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Lee JH, Siegal JN, Braun MM. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agent. *J Rheumatol* 2004;31:1955-1958.
4. Tsiamoulos Z, Karamanolis G, Polymeros D, Triantafyllou K, Oikonomopoulos T. Leukocytoclastic vasculitis as an onset symptom of Crohn's disease. *Case Reports in Gastroenterology* 2008;2: 410-414.

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).

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

Druhá strana má obsahovať súhrn (nie dlhší ako 150 slov pri 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

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 nevyylieči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvažte protituberkulóznu 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, nevoľnosť, žihľavka, vyrážka, ekzém*. Približne u 1 % pacientov s ložiskovou psoriázou sa potvrdili neutralizačné protilátky súvisiace so zníženou klinickou odpoveďou. Približne u 8 % pacientov s PsA boli potvrdené neutralizačné protilátky bez pozorovaného vplyvu na koncentráciu alebo účinnosť lieku*. **Interakcie:** protizápalová liečba môže ovplyvniť hladiny CYP450 - preto sa má zväziť 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:** máj 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

Moja pacientka mi volala, že to stále funguje!

Teraz, keď vidím, že Janka
dosiahla s Cosentyxom
dlhodobé výsledky*¹, už nebudem
viac čakať s jeho používaním.
Je to úžasné.

To je Cosentyx

 **Cosentyx**
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 precitlivlosti 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 precitlivosti:** 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 sliznice 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., Žitkova 22B, 811 02 Bratislava, Tel.: +421 2 5070 6111, Fax.: +421 2 5070 6100 www.novartis.sk

* Až 5 rokov sa zachovalo takmer 100 % miery odpovede PASI.
† Bissone R, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). J Eur Acad Dermatol Venerol. 2018 Feb 14. doi: 10.1111/jdv.14878. [Epub ahead of print]