

1/2019

Ročník 7

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 výskumu, ktoré uverejňuje aj výsledky vedeckého výskumu zameraného predovšetkým na liečbu dermatovenerologických a príbuzných ochorení.

Vedúci redaktor

Prof. MUDr. Juraj Péc, 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 Péc, 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, stylistickú 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: 1. štvrťrok 2019

©2018, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Vážení čitatelia,

v súčasnom období finišujú práce na novom katalógu výkonov v zdravotníctve, ktorý sa začal tvoriť ešte v dobe pôsobenia ministra zdravotníctva MUDr. Rudolfa Zajaca. Nový katalóg je mimoriadne potrebný, nakoľko za posledné roky vzniklo veľa nových diagnostických a liečebných postupov. K dispozícii máme celé spektrum nových molekúl, ktoré ak úplne nevyliečia pacienta, rozhodne a zásadne zvyšujú kvalitu života pacientov a predlžujú tak ich život. Na tieto molekuly v liečbe dermatologických ochorení upozorňuje náš časopis.

Rozširuje sa tiež spektrum diagnóz (v súčasnosti napríklad stredne ťažká až ťažká forma atopickej dermatitídy), liečených novými molekulami predovšetkým zo skupiny biologík v podobe monoklonálnych protilátok. V prvom čísle ročníka 2019 časopisu LDVO predstavujeme ako novú molekulu v liečbe chronickej ložiskovej

psoriázy – je to blokátor Interleukínu 23 (IL-23), guselkinumab. Interleukín 23 je na základe posledného výskumu považovaný za kľúčový interleukín v patogenéze psoriázy.

V inej prezentácii upozorňujeme na skutočnosť, že ťažká forma hidradenitis suppurativa je mimoriadne závažné ochorenie, ktoré môže cez MGUS prejsť do mnohopočetného myelómu a tým výrazne skomplikovať prognózu a liečbu ochorenia.

Spektrum článkov dotvárajú podľa nás zaujímavé kauzistiky, ako je výskyt mnohopočetných keratoakantómov u pacientky s mnohopočetným myelómom, alebo problematika lichen myxoedematosus a m. Grover.

Veríme, že nové číslo nášho časopisu zaujme a čitatelia si odnesú nové poznatky z rôznych oblastí dermatovenerológie.

za redakčnú radu
Juraj Pěč, šéfredaktor

OBSAH

3	Účinnosť inhibítora IL-23 guselkumabu v rozličných subpopuláciách pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou Efficacy of IL-23 Inhibitor, Guselkumab, in Various Subpopulations of Patients with Chronic Plaque Psoriasis Pěčová, T.
9	Vznik plazmocytómu u pacienta s ťažkou formou hidradenitis suppurativa Development of a Plasmocytoma in a Patient with a Serious Form of Hidradenitis Suppurativa Pěčová, K. jr., Vorčáková, K., Pěč, J.
14	Kľúčová úloha IL-17A v patogenéze psoriázy The Key Role of IL-17A in the Pathogenesis of Psoriasis Part M.
17	Biosimilars – nové éra liečby ochorení pôvodne liečených originálnymi molekulami biologík, úvod do problematiky Biosimilars – a New Era in the Treatment of the Diseases Originally Treated by Original Molecules; Introduction into the Relevant Issues Pěč J., Šutka R., Bukovinská Z., Urbanček S.

24	Morbus Grover (transient acantholytic dermatosis) <u>Adamicová, K., Fetisovová, Ž.</u>
28	Problematika výskytu mnohopočetných keratoakantómov, kazuistika a prehľad problematiky The Problems Connected with the Incidence of Multiple Keratoacanthoma, the Case Report and Review of the Literature Pěčová, T., Vorčáková, K., Pěč, J., Bukovinská, Z., Adamicová, K., Plank, L.

Účinnosť inhibítora IL-23 guselkumabu v rozličných subpopuláciách pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou

Efficacy of IL-23 Inhibitor, Guselkumab, in Various Subpopulations of Patients with Chronic Plaque Psoriasis

Péčová, T.

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

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Inhibitor interleukínu 23, guselkumab, predstavuje terapeutickú modalitu v liečbe stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy. V klinickej praxi sa stretávame s rozličnými subpopuláciami pacientov, ktorí môžu mať nedostatočnú odpoveď na liečbu. Guselkumab bol v rámci klinických skúšaní fázy III VOYAGE 1 a VOYAGE 2 analyzovaný aj v rámci jednotlivých subpopulácií pacientov s rozličnými demografickými charakteristikami, charakteristikami a stupňami závažnosti ochorenia a s predošlou biologickou liečbou, pričom bola potvrdená vysoká klinická účinnosť naprieč jednotlivými subpopuláciami pacientov oproti placebo a adalimumabu.

Kľúčové slová: guselkumab, inhibítor IL-23

Abstract

IL-23 inhibitor, guselkumab, is a therapeutic modality in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis. In the real world clinical practice, different subpopulations of patients can have insufficient clinical response rates. Phase III clinical studies VOYAGE I and VOYAGE II analyzed efficacy of guselkumab in the treatment of different subpopulations of patients with varying demographic characteristics, disease characteristics and previous psoriasis treatments and demonstrated high levels of clinical response in comparison to placebo and adalimumab.

Keywords: guselkumab, IL-23 inhibitor

Úvod

Chronická ložisková psoriáza predstavovala v minulosti terapeutický problém bez možnosti účinnej liečby. V súčasnosti existuje na trhu široká paleta biologík skupín TNF- α inhibítorov, inhibítorov IL-12/23 a inhibítorov IL-17A, ktoré predstavujú účinné terapeutické modalit s vysokým stupňom účinnosti a dosiahnutím odpovede nielen PASI 75, ale PASI 90 a PASI 100. Daný terapeutický efekt však nemusí byť dosiahnutý u všetkých skupín pacientov. Pacienti s dlhotrvajúcim ochorením, s prítomnou psoriatickou artritídou, so zlyhanou predošlou biologickou liečbou majú nižšiu klinickú účinnosť liečby [1, 2].

Kritickým faktorom ovplyvňujúcim efektivitu liečby je hmotnosť pacienta. Pri liečbe adalimumabom, inhibítorom TNF- α cytokínu, bola pri analýze 144 pacientov s psoriázou a súčasne prítomnou psoriatickou artritídou liečených adalimumabom v štandardnom dávkovaní 40 mg každé 2 týždne v 12. týždni hodnotená odpoveď PASI 50 a PASI 75 [3], pričom jediný faktor vplývajúci na klinickú odpoveď bola hmotnosť pacienta (BMI nad 30), nebol dokázaný vplyv hypertenzie ani metabolických komorbidít. Rovnako aj vo výsledkoch z dánskych a islandských registrov DANBIO a ICEBIO [4] u pacientov s psoriatickou artritídou liečených TNF inhibítormi bola obezita asociovaná s vyššou aktivitou ochorenia, zhoršenou klinickou odpoveďou na TNF inhibíciu, aj s horšou adherenciou k liečbe s vyšším rizikom ukončenia

anti-TNF- α liečby. Netýka sa to len biologickej liečby – aj u pacientov liečených systémovou liečbou ovplyvňuje BMI mieru klinickej odpovede na liečbu, bez ohľadu na liek [5].

Inhibítor IL-23, guselkumab

Guselkumab ako inhibítor interleukínu 23 s väzbou na podjednotku p19 preukázal svoju klinickú účinnosť v liečbe stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy naprieč klinickými skúšaniami [6, 7]. Klinické skúšania fázy III – VOYAGE 1 [6] a VOYAGE 2 [7], dvojito zaslepené skúšania s placebom a aktívnym komparátorom preukázali klinickú účinnosť guselkumabu v dávkovaní 100 mg iniciálnou injekciou, s podaním o 4 týždne a následne každých 8 týždňov, pričom bola dosiahnutá štatisticky významná odpoveď v porovnaní s placebom aj adalimumabom (inhibítorom TNF- α).

Analýza združených dát z klinických skúšaní VOYAGE 1 a VOYAGE 2 bola použitá aj na sledovanie konzistencie klinickej účinnosti guselkumabu v jednotlivých patientských subpopuláciách [8]. V analýze boli použité údaje z týchto klinických skúšaní, pričom guselkumab bol priamo porovnávaný s placebom a s adalimumabom (head-to-head porovnanie) aj v rámci jednotlivých podskupín pacientov podľa ich demografie, charakteristiky ochorenia a predošlej liečby psoriázy [8]. Uvedené údaje majú predovšetkým význam pri prenesení do klinickej praxe.

Výber pacientov a dizajn štúdie

Podľa metodológie pre klinické skúšania VOYAGE 1 a VOYAGE 2 boli zahrnutí pacienti spĺňajúci zaradovacie kritéria: vek nad 18 rokov, s diagnostikovanou stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou v trvaní aspoň 6 mesiacov pred prvým podaním lieku, PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 , IGA (*Investigator Global Assessment*) ≥ 3 , ≥ 10 % postihnutia povrchu kože, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu psoriázy. Pacienti nespĺňajúci dané kritériá, s inou ako chronickou ložiskovou formou psoriázy, neboli zaradení do klinického skúšania.

Obe klinické skúšania fázy III VOYAGE 1 a VOYAGE 2 boli multicentrické randomizované dvojito zaslepené, s placebom a aktívnym komparátorom, pričom v skúšaní VOYAGE 1 bolo randomizovaných 837 pacientov (guselkumab: n=329, placebo: n=174, adalimumab: n=334) a v skúšaní VOYAGE 2 bol randomizovaných 992 pacientov (guselkumab: n=496, placebo: n=248, adalimumab: n=248). Pacienti randomizovaní na placebo mali podanie v týždni 0, 4 a 12 s prestavením na guselkumab v týždňoch 16 a 20; pacienti randomizovaní na adalimumab dostali 80 mg v týždni 0, 40 mg v 1. týždni a následne 40 mg každé 2 týždne do 24. týždňa [8].

Tabuľka č. 1 • Podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre podľa celkového hodnotenia skúšajúcim lekárom (IGA) 0/1 alebo IGA 0 v týždni 24 podľa východiskových demografických údajov. CI - interval spoľahlivosti, BMI - index telesnej hmotnosti (Účinnosť guselkumabu v porovnaní s adalimumabom v subpopuláciách so psoriázou (podľa K.B.Gordon *et al.*)

	IGA 0/1 Rozdiel a 95% CI Guselkumab vs. adalimumab		IGA 0 Rozdiel a 95% CI Guselkumab vs. adalimumab		Podiel pacientov so skóre IGA v týždni 24			
					Čistý (0) / minimálny (1)		Čistý (0)	
					Adalimumab (n %)	Guselkumab (n %)	Adalimumab (n %)	Guselkumab (n %)
Všetci pacienti		•		•	582 (63,1)	825 (83,8)	582 (30,2)	825 (52,1)
Pohlavie								
Muži		•		•	419 (63,7)	589 (83,9)	419 (30,1)	589 (52,0)
Ženy		•		•	163 (61,3)	236 (83,5)	163 (30,7)	236 (52,5)
Rasa*								
Biela		•		•	477 (62,3)	670 (84,6)	477 (31,2)	670 (53,3)
Čierna / Afroamerická		•		•	13 (69,2)	12 (66,7)	13 (30,8)	12 (58,3)
Ázijská		•		•	84 (66,7)	123 (81,3)	84 (23,8)	123 (45,5)
Východ. vek (roky)								
< 45		•		•	321 (62,9)	432 (87,0)	321 (30,8)	432 (56,9)
≥ 45 až < 65		•		•	234 (64,1)	352 (80,1)	234 (31,6)	352 (46,9)
≥ 65		•		•	27 (55,6)	41 (80,5)	27 (11,1)	41 (46,3)
Východ. hm. (kg)								
≤ 90		•		•	344 (72,4)	466 (86,5)	344 (38,4)	466 (57,3)
> 90		•		•	236 (50,0)	359 (80,2)	236 (18,6)	359 (45,4)
Východ. hm. kvartily (kg)								
< 74,6		•		•	141 (70,9)	192 (85,9)	141 (41,1)	192 (60,4)
$\geq 74,6$ až < 86,4		•		•	153 (76,5)	201 (88,1)	153 (34,0)	201 (57,2)
$\geq 86,4$ až < 100		•		•	131 (61,1)	225 (83,1)	131 (30,5)	225 (48,0)
≥ 100		•		•	155 (45,2)	207 (78,3)	155 (16,8)	207 (44,0)
Východiskový BMI								
Normálni (< 25)		•		•	140 (78,6)	184 (87,5)	140 (43,6)	184 (64,1)
Nadváha (25 až < 30)		•		•	198 (72,7)	308 (86,7)	198 (32,3)	308 (52,3)
Obézni (≥ 30)		•		•	242 (46,7)	333 (79,0)	242 (21,1)	333 (45,3)
	-40 -20 0 20 40 60 80 100 Adalimumab lepší		-40 -20 0 20 40 60 80 100 Adalimumab lepší					

* Iné rasy (etnické skupiny) neboli uvedené z dôvodu malých veľkostí vzorky.

Populačná charakteristika

Guselkumab preukázal terapeutický benefit naprieč rozličnými skupinami pacientov podľa pohlavia, rasy, veku, hmotnosti a BMI (*Body Mass Index* - index telesnej hmotnosti). Naprieč jednotlivými skupinami, väčší podiel pacientov liečených guselkumabom dosiahol odpoveď IGA 0/1 v 16. týždni v porovnaní s pacientami liečenými placebom. Takisto štatisticky signifikantný podiel pacientov liečených guselkumabom dosiahol IGA 0/1 a IGA 0 odpoveď v 24. týždni v porovnaní so skupinou pacientov liečených adalimumabom; jediná výnimka boli pacienti afroamerického pôvodu, v danom prípade sa však mohlo jednať aj o vplyv malej veľkosti vzorky (guselkumab: n=12, adalimumab: n=13 pre danú skupinu pacientov) [8]; (Tabuľka č. 1).

Liečebná odpoveď sa líšila u jednotlivých terapeutických skupín v závislosti od hmotnosti pacienta. Pacienti liečení guselkumabom dosiahli vyššiu klinickú odpoveď (IGA 0/1) v porovnaní s pacientami liečenými placebom v 16. týždni a pacientami liečenými adalimumabom v 24. týždni naprieč všetkými hmotnostnými kategóriami, a najvýraznejšie u pacientov s hmotnosťou nad 100 kg. Aj keď obe aktívne látky mali nižšiu klinickú odpoveď u pacientov s vyššou hmotnosťou, terapeutická odpoveď pre guselkumab bola konzistentnejšia v porovnaní s adalimumabom a to naprieč všetkými hmotnostnými kategóriami [8]; (Tabuľka č. 2).

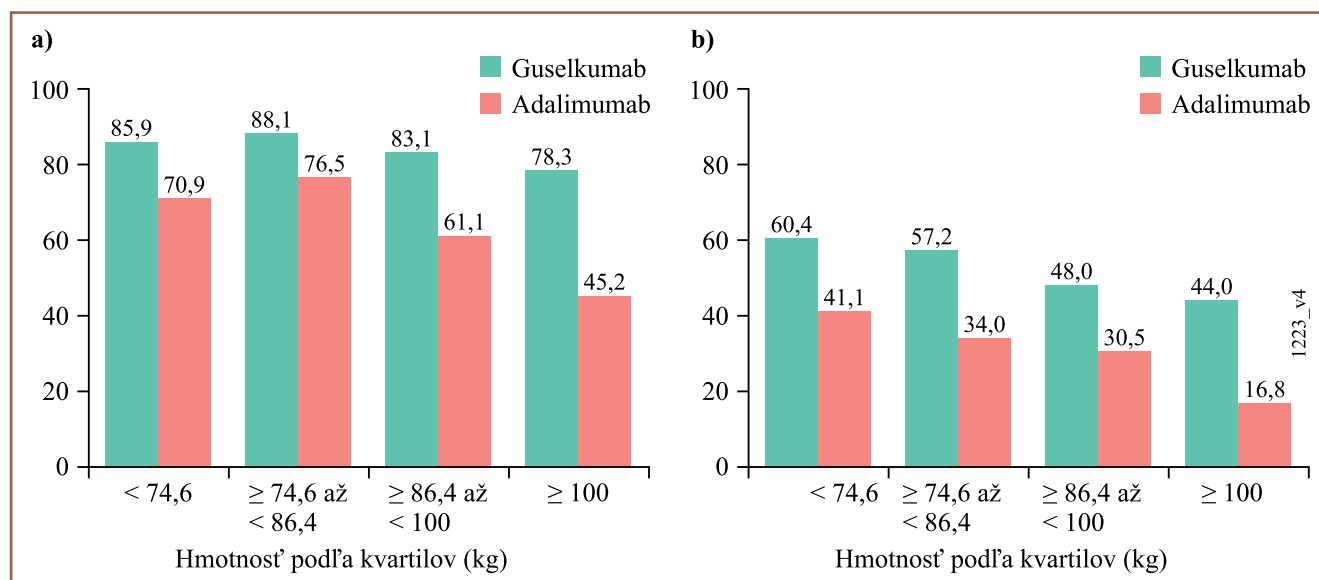
Charakteristika ochorenia

U pacientov liečených guselkumabom bolo pozorované štatisticky signifikantné zlepšenie v odpovedi IGA 0/1 v porovnaní s placebom v 16. týždni a v odpovedi IGA 0/1 a IGA 0 v porovnaní s adalimumabom v 24. týždni, nezávisle na charaktere a závažnosti ochorenia. V 24. týždni bola miera odpovede pre guselkumab konzistentná pre všetky skupiny pacientov podľa jednotlivých charakteristík ochorenia [8]. Trvanie ochorenia, BSA, PASI ani IGA počas baseline sa teda neprejavilo na miere klinickej odpovede.

Predošlá systémová liečba psoriázy

Pacienti zaradení do klinických skúšaní VOYAGE 1 a VOYAGE 2 mohli mať podľa inklúzných kritérií predošlú liečbu fototerapiu (UVB alebo PUVA), systémovú liečbu (PUVA, metotrexát, cyklosporín, acitretín, apremilast alebo tofacitinib) alebo biologickú liečbu (vrátane etanerceptu, infliximabu, alefaceptu, efalizumabu, ustekinumabu, briakinumabu, sekukinumabu, ixekizumabu alebo brodalumabu). U pacientov liečených guselkumabom došlo k štatisticky signifikantnému zlepšeniu odpovede IGA 0/1 v porovnaní s placebom v 16. týždni a ku štatisticky signifikantnému zlepšeniu odpovede IGA 0 a IGA 0/1 v 24. týždni v porovnaní s pacientami liečenými adalimumabom, nezávisle od predchádzajúcej liečby psoriázy [8].

Tabuľka č. 2 • Hodnotenie účinnosti podľa hmotnosti. Podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre podľa celkového hodnotenia skúšajúcim lekárom (IGA) a) 0/1 alebo b) IGA 0 v týždni 24, podľa hmotnosti



Záver

Analýza spojených subpopulácií z klinických skúšaní VOYAGE 1 a VOYAGE 2 potvrdzuje vysokú klinickú účinnosť guselkumabu naprieč všetkými subpopuláciami bez ohľadu na odlišné populačné charakteristiky, charakter ochorenia a predošlú liečbu psoriázy [8].

U pacientov s nadváhou je klinická účinnosť biologík s fixnou dávkou nižšia. Pri liečbe ustekinumabom je možnosť úpravy dávky pri hmotnosti nad 100 kg. Podľa súčasnej analýzy vykazuje adalimumab nižšiu účinnosť u pacientov s vyššou hmotnosťou, zatiaľ čo 100 mg dávka guselkumabu vykazuje konzistentnú odpoveď u pacientov s nižšou aj vyššou hmotnosťou [9, 10].

Podávanie guselkumabu v dávkovacom režime 100 mg v 0. týždni, 4. týždni a následne každých 8 týždňov kontinuálne predstavuje efektívnu klinickú alternatívu pre všetky subpopulácie pacientov so superiornou klinickou odpoveďou oproti placebo a adalimumabu, bez vplyvu

demografických charakteristík vrátane hmotnosti, závažnosti ochorenia alebo predošlej biologickej liečby. Benefit z nej tak môžu mať pacienti s rôznymi stupňami závažnosti ochorenia, pacienti s nadváhou, biologicky naivní pacienti aj pacienti s predchádzajúcou biologickou liečbou.

Literatúra

1. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trials (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-1684.
2. Mazzotta A, Esposito M, Constanzo A, Chiment S. Efficacy and safety of etanercept after switching from other treatments: an observational study. *Am J ClinDermatol* 2009; 10: 319-324.
3. Cassano N, Galluccio A, De Simone C et al. Influence of body mass index, comorbidities and prior systemic therapies on the response of psoriasis to adalimumab: an exploratory analysis from the APHRODITE data. *J BiolRegulHomeostAgents* 2008; 22: 233-237.
4. Højgaard P, Glinthorp B, Kristensen LE et al. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology* 2016; 12: 2191-2199.
5. Naldi L, Addis A, Chimenti S et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatology* 2008; 217: 365-373.
6. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE I trial. *J Am AcadDermatol* 2017; 76: 405-417.
7. Reich K, Armstrong A, Foley P et al. 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-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am AcadDermatol* 2017; 76: 418-431.
8. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol* 2018; 178: 132-139.
9. Lonberg AS, Skov L, Skytthe A et al. Association of psoriasis with the risk for Type 2 diabetes mellitus and obesity. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 761-767.
10. Naldi L, Chatenoud L, Linder D et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J InvestDermatol* 2005; 125: 61-67.

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 začať pred začatím liečby Tremfyou u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivosti, podávanie Tremfye sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby Tremfyou sa má zvážiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným Tremfyou sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba Tremfyou prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. 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:** Nevyvoláva závislosť. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke, chrániť pred mrazom a svetlom. **Dátum poslednej revízie textu:** 12/2018. **Spôsob vydania 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 

CP-82452

4 indikácie v dermatológii:

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

HUMIRA[®]

pomáha pacientom dosiahnuť požadované výsledky liečby¹

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Psoriatická artritída

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

Psoriáza

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

Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Humira 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Humira 40 mg/0,8 ml injekčný roztok, Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke alebo v naplnenom pere, Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke alebo v naplnenom pere. Zloženie: adalimumab 20 mg/0,2 ml, 40 mg/0,4 ml, 80 mg/0,8 ml. Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovčárskymi bunkami čínskeho škreka. **Terapeutické indikácie:** polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u pacientov od 2 rokov, artritída spojená s entezitídou u pacientov od 6 rokov, ložisková psoriáza u pacientov od 4 rokov, Crohnova choroba u pacientov od 6 rokov, hidradenitis suppurativa u pacientov od 12 rokov, uveitída u pacientov od 2 rokov. Dospelí pacienti: reumatoidná artritída, ankylózujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS, psoriatická artritída, psoriáza, hidradenitis suppurativa, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, uveitída. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Humira sa podáva subkutánnou injekciou. **Pediatrickí pacienti:** odporúčaná dávka je založená na telesnej hmotnosti. Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u detí od 2 rokov: hmotnosť: 10 kg až < 30 kg: 20 mg každý druhý týždeň; ≥ 30 kg: 40 mg každý druhý týždeň. Artritída spojená s entezitídou u pediatrických pacientov vo veku od 6 rokov: hmotnosť: 15 kg až < 30 kg: 20 mg každý druhý týždeň; ≥ 30 kg: 40 mg každý druhý týždeň. Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov vo veku 4 až 17 rokov: hmotnosť: 15 kg až < 30 kg: úvodná dávka 20 mg, následne 20 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky; ≥ 30 kg: úvodná dávka 40 mg, následne 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Crohnova choroba u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov: hmotnosť: < 40 kg: 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2; potom 20 mg každý druhý týždeň; ≥ 40 kg: 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2, potom 40 mg každý druhý týždeň. Uveitída u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov: hmotnosť: < 30 kg: 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom; ≥ 30 kg: 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom. Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku od 12 rokov a s hmotnosťou aspoň 30 kg: 80 mg v týždni 0, následne 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa. Dospelí pacienti: Reumatoidná artritída: 40 mg každý druhý týždeň. Ak dôjde u pacienta na monoterapii adalimumabom k zníženiu odpovede na liečbu Humirou 40 mg každý druhý týždeň, je možné zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Ankylózujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS a psoriatická artritída: 40 mg každý druhý týždeň. Psoriáza: úvodná dávka 80 mg, po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň po 16 týždňoch máu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na Humiru 40 mg každý druhý týždeň prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Ak sa dosiahne adekvátna odpoveď s dávkovaním 40 mg každý druhý týždeň, dávkovanie môže byť následne znížené na 40 mg každý druhý týždeň. Hidradenitis suppurativa: úvodná dávka 160 mg; 80 mg o dva týždne, o ďalšie dva týždne pokračovať s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Crohnova choroba: 80 mg v týždni 0; potom 40 mg v týždni 2; ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2; po úvodnej liečbe sa podáva 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg každý druhý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. U ulceróznej kolitídy: 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2; po úvodnej liečbe 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg každý druhý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Starší pacienti: nie je potrebná úprava dávky. Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene: Humira nebola študovaná v tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok, aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA). **Špeciálne upozornenia:** Liečba sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie Humiry sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nevie. Pred začatím liečby musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktivitu aj neaktívnu TBC. Možnosť reaktívácie hepatitídy B u chronických nositeľov vírusu hepatitídy B. Možný vznik alebo exacerbácia demyelinizačného ochorenia, vrátane sklerózy multiplex a Guillain-Barreho syndrómu. U pacientov s malignitou v anamnéze sa má pri zavádzaní liečby postupovať s mimoriadnou opatrnosťou. Všetci pacienti majú byť vyšetrení na príznaky nemeľomelnej rakoviny pred liečbou a počas nej. V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť zvracanie, závažná aplastická anémia. Liečba môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Liečivo a iné interakcie neodporúča súbežné podávanie s anakinou a abataceptom. Používanie v gravidite a počas laktácie: Ženy vo fertilnom veku majú vykonať potrebnú antikoncepciu, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Humiry. Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoducho potrebné. Humira sa môže používať počas dojčenia. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie dýchacej sústavy, leukopénia, anémia, zvýšenie hladín lipidov, bolesť hlavy, bolesť brucha, nauzea, vracanie, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, exantém, bolesť svalov, reakcia v mieste vpichu. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko. **Dátum revízie textu:** október 2018. **Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Pred predpisaním lieku sa oboznámte, prosím, so Súhrnom charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na vyžiadanie u miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:** AbbVie s.r.o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, tel. č.: +421 2 50 500 777. ¹Všimnite si, prosím, zmeny v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Vznik plazmocytómu u pacienta s ťažkou formou hidradenitis suppurativa

Development of a Plasmacytoma in a Patient with a Serious Form of Hidradenitis Suppurativa

Péčová, K.jr., Vorčáková, K., Péč, J.

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

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú ťažký prípad hidradenitis suppurativa s progredujúcou monoklonálnou gamapatiou IgG a IgA, ktorá v priebehu rokov 2015-2019 postupne prešla do plazmocytómu verifikovaného biochemicky a v trepanobiopsii kostnej drene. Spočiatku veľmi dobrý liečebný efekt adalimumabu v kombinácii s radikálnym chirurgickým riešením ložísk hidradenitis suppurativa zrecidivoval v podobe tvorby nových ložísk hidradenitis suppurativa v mieste operačných jaziev a s generalizáciou lézií pyoderma gangrenosum. Autori prehľadne zobrazujú vzostup parametrov prechodu MGUS do plazmocytómu.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, MGUS, plazmacytóm

Abstract

The authors present a serious case of hidradenitis suppurativa with a progressing monoclonal gammopathy which within the years 2015 – 2019 has gradually changed over to a plasmacytoma verified biochemically in the trepanobiopsy of the bone marrow.

The initial very good curative effect of adalimumab in the combination with a radical surgical intervention of the hidradenitis suppurativa foci has recurred in the form of the development of the new hidradenitis suppurativa foci in the place of the surgical scars and with the generalisation of the pyoderma gangrenous lesions.

The authors' presentation of the increase of the transition parameters of the MGUS to the plasmacytoma is clearly arranged.

Key words: hidradenitis suppurativa, MGUS, plasmacytoma

Úvod

Monoklonálna gamapatia je stav, u ktorého monoklonálne protilátky alebo ich fragmenty sú produkované klonovou proliferáciou buniek B lymfocytovej línie [1]. Spektrum hematologických ochorení schopných produkovať monoklonálnu gamapatiu vrátane „monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)“ sú mnohopočetný myelóm, Waldenstromova makroglobulinémia, chronický lymfocytový lymfóm, a iné lymfómy nízkeho stupňa malignity [1]. Na polyklonálnu hypergamaglobulinémiu u pacientov s hidradenitis suppurativa (ďalej HS) upozornili Hoffman a spol. [2].

Prezentujeme prípad HS, ktorý postupne progredoval do plazmocytómu. Tento prípad ešte ako ťažkú formu HS a MGUS sme už uverejnili [3].

Kazuistika

30-ročný pacient (výška 180 cm, hmotnosť 100 kg) anamnesticky s tvorbou abscesov a neskôr supurujúcich fistulácií v genitofemorálnej, gluteálnej, axilárnej oblasti

i v hypogastriu, vo všetkých lokalitách klasifikované ako HS Hurley III (Obr. 1, 2). Prvé prejavy v podobe hnisavých secernujúcich ložísk sa objavili v axilách asi vo veku 16 rokov, vtedy bol tiež lokálne liečený na akné. V rodinnej anamnéze je pacient bez pozoruhodností, fajčiar, okrem HS bez iných zdravotných ťažkostí. V prvých rokoch trvania ochorenia bola aplikovaná iba externá liečba, neskôr bol pacient nastavený na isotretinoin v dávke 0,5 mg/kg/deň, v úvode i s methylprednisolonom s postupnou detrakciou. Pri prvom vyšetrení u nás boli v axilárnej oblasti obojstranne prítomné početné supurujúce pustulácie na ploche asi 10 x 10 cm, rovnako ako v genitálnej a gluteálnej oblasti na ploche 20 cm². Súčasne bola prítomná aj tvorba nodozít a abscesov na stehnách, skrúte a v hypogastriu, subjektívne bol bez ťažkostí zo strany kĺbov alebo gastrointestinálneho traktu, laboratórne, vzhľadom na trvanie ochorenia a klinický nález, bol bez významnej aktivity ochorenia s prítomnou iba miernou sideropenickou anémiou, zvýšením referenčných hodnôt CRP a monoklonálnou gamapatiou IgG a IgA veľmi suspektným MGUS. V liečebnej stratégii bola v úvode ukončená liečba isotretinoinom, pacient bol



Obr. 1 • Klinický obraz HS v axilách v čase prvého vyšetrenia (rok 2015) a následná radikálna chirurgická excízia, zhojené jazvou

nastavený na klindamycín 300 mg 2-krát denne s miernym ústupom supurácie. Následne vzhľadom na klinický nález bola zahájená liečba adalimumabom v liečebnej schéme 160 mg – 0. týždeň, 80 mg – 2. týždeň a 40 mg – 4. týždeň s kontinuálnym podávaním adalimumabu 40 mg s. c. 1-krát týždenne. Po 4 mesiacoch liečby adalimumabom bol pacient bez nových prejavov HS, fistúl bez supurácie, nález výrazne zlepšený. Pre prítomnosť početných sinusových traktov v axilárnej a gluteálnej oblasti bola indikovaná kombinácia adalimumabu s chirurgickou intervenciou. Pred- a pooperačne sme adalimumab pauzovali, ochorenie však tvorbou abscesov na stehnách a v hypogastriu rýchlo recidivovalo, čo už tri týždne po operácii viedlo ku opakovanému nastaveniu pacienta na adalimumab v nezmenenej liečebnej schéme. Pacient pokračoval v liečbe adalimumabom, napriek tomu dochádzalo ku tvorbe nových ložísk v miestach operácie HS, ale tiež na atypických miestach ako predlaktia, resp. dolné končatiny, laterálne strany hrudníka a podobne. Lézie klinicky imponovali ako pyoderma gangrenosum (Obr. 3, 4). Opakované biopsie uvedených lézií histologicky potvrdili prejavy HS, ale aj pyodermy gangrenosum. Nakoľko v poradí druhá trepanobiopsia kostnej drene potvrdila 30 % infiltráciu kostnej drene plazmocytmi už klasifikovanými ako možné incipientné prejavy plazmocytómu v korelácii s pozitivitou biochemických parametrov podporujúcich parametre plazmocytómu (Tabuľka č. 1), je u pacienta už klasifikovaný plazmocytóm, čo viedlo k ukončeniu liečby adalimumabom, a prechodne do obdržania všetkých výsledkov ku liečbe metylprednisolonom v incipientnej dávke 0,5 mg/kg hmotnosti postupne retrahované. RTG vyšetrenie skeletu nepotvrdilo lytické zmeny. CT abdominálnej dutiny a panvy nepotvrdilo zmeny na viscerálnych parenchymatóznych orgánoch. Prítomné boli zväčšené iliacké a ingvinálne lymfatické uzliny až do veľkosti 29 x 20 mm, hodnotené ako lymfadenopatia reaktívneho charakteru. Bez patologických zmien bol tiež RTG hrudníka. Biochémia v tomto období bola: všetky parametre autoimunity vrátane anti-ds DNA, ANA celkovo, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Sm, CIK LE bunky a ďalšie boli kompletne negatívne, rovnako v rámci referenčných hodnôt boli hepatálne enzýmy, parametre obličkových funkcií, mineralogramu vrátane hodnôt sérového železa. Patologické zmeny boli diagnostikované v obraze prietokovej cytometrie periférnej krvi: CD3abs celkové



Obr. 2 • Klinický obraz HS v ingvinách a následne lézie excidované, zhojené jazvou (rok 2015)



Obr. 3 • Progresia lézií HS v ingvinálnej aj gluteálnej oblasti a tvorba mnohopočetných lézií pyoderma gangrenosum (roky 2018-2019)



Obr. 4 • Reaktivácia lézií HS v miestach jazvy a tvorba mnohopočetných lézií pyoderma gangrenosum (roky 2018-2019)

TLY 2840 cells/ul (norma 1100-1700), absCD3+CD4+ TLY 1583 cells/ul, abs CD16+ CD56+ NK 486 cells/ul (norma 200-400), CD4:CD8 ratio 1,8 (norma 1,0-1,5). Z ďalších parametrov boli elevované v diferenciáli periférneho krvného obrazu trombocyty 475,0-10 g/l (norma 140-400), znížené hodnoty hemoglobínu 126 g/l (norma 140-179), erytrocyty 4,08-10 12/l (norma 4,5-6,0), hematokrit 0,57 l (norma 0,39-0,54). Hodnoty celkových bielkovín boli tiež elevované 116,1 g/l (norma 66,0-83,0). Všetky

parametre virológie ako HIV, TPHA, vírusy hepatitídy boli negatívne, rovnako ako Quantiferon Gold test. Moč vyšetrený chemicky aj kultivačne bol negatívny, rovnako ako stomatologické vyšetrenie. Zo steru z jazyka bola masívne

kultivačne izolovaná *Candida dubliniensis*, v dôsledku čoho bol pacient perorálne 10 dní liečený fluconazolom v dennej dávke 50 mg. Pacient bol následne odoslaný k onkohematológovi na chemoterapeutickú liečbu.

Tabuľka č. 1 • Zmeny vybraných biochemických parametrov súvisiacich s prechodom MGUS do plazmocytómu

Parameter	Hodnoty			Referenčné hodnoty	Jednotky
	2015	2017	2019		
CRP	14,9	22,1	25,5	0,0 – 5,0	mg/l
ELFO gama	20,2	31,2	51,5	7,1 – 19,5	%
IgG	24,35	32,05	61,34	7,0 – 16,0	g/l
IgA	3,74	5,61	9,25	0,63 – 4,84	g/l
Kappa (K)	21,31	80,54	181,2	3,3 – 19,4	mg/l
Lambda (L)	12,49	37,18	85,15	5,71 – 26,3	mg/l
K/L	1,71	2,17	2,13	0,26 – 1,65	
Paraproteín	Pozit.	Pozit.	11,1	0,0	G
SSA	Nerobené	27,1	986,2	0,0 – 6,4	mg/l
Benc-Jones	Negat.	Negat.	Pozit.		
LDH	2,84	2,05	6,04	1,83 – 4,12	ukat/l
Beta-2 mikroglobulín	1,93	2,08	7,21	0,8 – 1,8	mg/l
Trepanobiopsia	Nerobené	10	30		%

Diskusia

Ťažká forma HS môže byť príčinou vzniku monoklonálnej gamapatie IgG a IgA so splenomegáliou, reaktívnou plazmocytózou kostnej drene s polyklonálnou dysproteinémiou pri chronickom zápalovom ochorení kože suspektom ako „*monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS)“, čo pri mnohoročnom trvaní ochorenia významným spôsobom môže oslabovať celkový stav organizmu a vyčerpávať pacienta. Pre plynulý prechod MGUS do mnohopočetného plazmocytómu bližšie analyzujeme výsledky prezentovaného pacienta v rokoch 2015-2019 (Tabuľka č. 1).

Monoklonálna gamapatia neistého významu (MGUS), v minulosti označovaná tiež ako benígna monoklonálna, je termín, ktorý charakterizujú 3 kritériá - pri menej ako 10 % náleze prítomnosti klonu plazmatických buniek v kostnej dreni bez známk malígnej proliferácie ani poškodenia organizmu monoklonálnym imunoglobulínom alebo klonálnou proliferáciou plazmocytov a menej ako 3 g/dL monoklonálneho M imunoglobulínu v krvi alebo v moči, pričom monoklonálny imunoglobulín je vždy produkovaný jedným klonom plazmatických buniek. Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu je potrebné sledovať aj sérové hodnoty ľahkých kappa reťazcov (referenčné hodnoty 3,30-19,4 mg/l) a voľných lambda reťazcov (referenčné hodnoty 5,7-26,3 mg/l) s normálnymi hodnotami pomeru kappa/lambda 0,26-1,65, pričom pomer pod 0,26 znamená klonalitu ľahkých reťazcov lambda a nad 1,65 klonalitu ťažkých reťazcov kappa [4].

Nakoľko medzi MGUS a mnohopočetným myelómom je kontinuálny plynulý prechod, ktorý je významný už do 10 rokov trvania MGUS a zvyšuje sa s ďalším odstupom

času, boli pre stanovenia diagnózy MGUS určené skupinou „*International Myeloma Working Group* (IMWG)“ (2003-2005, revidované v roku 2010) [5, 6], medzinárodne platné diagnostické kritériá – prítomnosť sérového M-proteínu (paraproteín) menej ako 3,0 g/dL, sérová koncentrácia monoklonálneho imunoglobulínu nesmie presiahnuť hodnotu 30,0 g/l; počet klonu plazmatických buniek v kostnej dreni je do 10 %, plazmatická hladina vápnika, hemoglobínu a kreatinínu je v rámci referenčných hodnôt, teda nie sú prítomné hyperkalcinémie (hodnoty sérového kalcia vyššie resp. rovné 11,5 mg/dL), renálna insuficiencia (sérový kreatinín vyšší resp. rovný 2 mg/dL), anémia (hemoglobín pod 10 g/dL alebo nad 2 g/dL), nie sú prítomné nijaké lytické ložiská skeletu [6, 7], ani známky amyloidózy alebo známky poškodenia orgánu monoklonálnym imunoglobulínom, tzv. ochorenie depozít ľahkých reťazcov (*light chain deposition disease*) [8]. Spiaci mnohopočetný myelóm (*smoldering multiple myeloma* – SMM) charakterizuje prítomnosť M-proteínu v sére (paraproteín) v hodnote nad, resp. rovnaj 3,0 g/dL a infiltrácia kostnej drene klonom plazmocytov nad resp. rovným 10 % a neprítomnosť tzv. CRAB kritérií pre mnohopočetný plazmocytóm.

Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu v sére a podozrení na myeloprolifériu je okrem trepanobiopsie kostnej drene potrebné vždy vyšetriť krvný obraz, kvalitatívne imunoglobulíny, beta-2 mikroglobulín, kvantitatívne imunoglobulíny v sére, röntgenové vyšetrenie skeletu, laktát dehydrogenázu a základnú biochémiu vrátane sérových hodnôt kreatinínu a vápnika. Vyšetrenia je potrebné opakovať v cykle 6 mesiacov až jeden rok [4]. Monoklonálny imunoglobulín v sére a v moči je vhodné vyšetriť pri patologickej únave a nevykonnosti, bolesti hlavy či bolesti

kostí trvajúcich viac ako mesiac, zhoršení funkcie obličiek, normochrómnej anémii, resp. pancytopenie, hyperkacínemie (polyúria, polydipsia, dehydratácia, obštipácia), opakovaných infekciách, epistaxii, krvácaní z ďasien, nefrotickom syndróme, nevysvetliteľnej kardiálnej insuficiencii, malabsorpcii, periférnej neuropatii, syndróme karpálneho tunela, náhodne zistenej zvýšenej sedimentácie erytrocytov. Okrem uvedenej symptomatológie monoklonálna gamapatia môže sprevádzať viacero závažných ochorení, ku ktorým patria aj niektoré dermatologické autoimunitné ochorenia, ako napríklad sklerodermia. Výskyt MGUS môže byť aj u pyoderma gangrenosum [4], a ako vyplýva z našej štúdie, aj u HS, predovšetkým štádium Hurley III sprevádzané obezitou.

Frekvencia výskytu MGUS v humánnej populácii je rasovo a etnicky rozdielna. Vyšší výskyt MGUS je u obéznych jedincov [9], jedincov nad 50 rokov (3 % populácie), nad 70 rokov (5 % a viac), mužov, ako aj u osôb žijúcich na

vidieku v dôsledku možného vplyvu pesticídov [10, 11]. Ochorenie MGUS je tiež charakterizované génovou nestabilitou, ako primárna chromozómová translokácia postihujúca často lokus pre ťažký reťazec imunoglobulínu 14q32, ďalej hyperdiploidita, delécia chromozómu 13 [4] a pod.

Záver

Ťažké formy HS podľa našich poznatkov nie sú raritne asociované s MGUS. V takýchto prípadoch biologická liečba adalimumabom môže byť efektívna, a okrem stabilizácie klinického obrazu HS môže zaznamenať aj pokles tvorby monoklonálnych protilátok a tiež biochemických parametrov akútnej fázy zápalu. Takýchto pacientov je však potrebné starostlivo monitorovať, vrátane sledovania hladín amyloidu a v prípade progresie MGUS biologickú anti-TNF-alfa liečbu ukončiť.

Literatúra

1. Glavey SV, Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Reviews* 2016; 30: 223-231.
2. Hoffman LK, Ghias M, Cohen SR, Lowers MA. Polyclonal hyperglobulinemia and elevated acute phase reactants in hidradenitis suppurativa. Doi: 10.1111/bjd.15958.
3. Péčová K.jr., Rohoň I, Madleňák M, Adamicová K, Adamík M. Progresia hidradenitis suppurativa / acne inversa na atypických miestach lokalizácie u pacienta liečeného adalimumabom a operatívne. *Liečba dermatovenerologických ochorení*, 2017;3: 25-30.
4. Adam Z, Krejčí M, Hájek R, Pour L, Neubauer J, Trbušek M. Monoklonální gamapatie obecně a monoklonální gamapatie nejistého významu, dřívějším termínem benigní gamapatie. s.203-208. In: Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J a kol. *Hematologie. Přehled maligních hematologických nemocí. 2. Doplněné a zcela přepracované vydání.* Grada Publishing a.s., Praha 2008; 390.
5. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 21(5): 749-757.
6. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic multiple myeloma): IMWG consensus perspectives risk factors progresioon and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24: 1121-1127.
7. Agarwal A, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undertermined significance and smoldering multiple myeloma: a review of the current understanding of epidemiology, biology, risk stratification and management of myeloma precursors disease. *Clin Cancer Ris* 2012; 19(5): 985-994.
8. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. *Hematology* 2013; 478-487.
9. Landgren O, Rajkumar SV, Pfeiffer RM, Kyle RA, Katzmann JA, Dispenzieri A. Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood* 2010;116:1056-1059.
10. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmann JA. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009;113: 6386-6391.
11. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France. *J Clin Pathol* 1982;35: 63-68.



PACIENTI SI ZASLÚŽIA ŽIŤ

BEZ SVRBenIA

A

BEZ PUPENCov¹

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 nesúvisí 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 s vaskulitídou (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 precitlivosť. 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 tromboembolicke 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


omalizumab

Kľúčová úloha IL-17A v patogenéze psoriázy

The Key Role of IL-17A in the Pathogenesis of Psoriasis

Part M.

Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského
a Univerzitná nemocnica Bratislava

korešpondencia: martina.part@icloud.com

Súhrn

Interleukín 17 je regulačný cytokín plniaci v organizme množstvo funkcií. Za fyziologických okolností poskytuje ochranu pred kvasinkovými a extracelulárnymi baktériovými infekciami prostredníctvom regulovanej zápalovej odpovede. Pri nadmernej produkcii však môže IL-17 prispievať k vývoju chronického zápalu. Produkcia IL-17A mechanizmami získanej imunity je pomerne dobre objasnená v patogenéze psoriázy, kde u geneticky predisponovaných jedincov dochádza k zvýšenej produkcii TH 17 polarizovaných lymfocytov. V poslednej dobe sa však zistilo, že IL-17A je produkovaný aj mechanizmami vrodenej imunity a to prostredníctvom neutrofilov, makrofágov, mastocytov a lymfoidných buniek. Sekukinumab ako vysoko účinný blokátor IL-17 je schválený na liečbu stredne závažnej a závažnej formy psoriázy rovnako ako aj na liečbu psoriatickej artritídy.

Kľúčové slová: interleukín, IL-17, IL-17A, psoriáza, sekukinumab

Abstract

Interleukin 17 is a cytokine with a many functions in human body. It plays a role in protection against candida and extracellular bacterial infections by controlling inflammatory response. Overproduction of IL-17 can contribute to the development of chronic inflammation. The production of IL-17A by the mechanisms of adaptive immunity is relatively well documented in the pathogenesis of psoriasis. Genetically predisposed individuals can have elevated production of TH17 polarized lymphocytes. Recently, it has been found that IL-17A is also produced by mechanisms of innate immunity through neutrophils, macrophages, mast cells and other lymphoid cells. Secukinumab is an effective IL-17 blocker approved therapy of moderate-to severe psoriasis and psoriatic arthritis.

Key words: interleukin, IL-17, IL-17A, psoriasis, secukinumab

Psoriáza patrí medzi chronické, imunologicky mediované zápalové ochorenia. Postupné objasňovanie patogenetických mechanizmov na molekulárnej úrovni napomáha objasniť a charakterizovať psoriázu ako systémové ochorenie, ktoré je asociované s postihnutím viacerých orgánových systémov. Psoriáza ako systémové ochorenie stojí v centre záujmu o vývoj nových liečebných modalít – najmä biologík, ktoré sú schopné cielene zasiahnuť vrámci imunologických dráh. Najmodernejšie biologiká sa zameriavajú na ovplyvnenie hladín IL-17A, ktorý sa zdá byť kľúčovým cytokínom v patogenéze psoriázy.

IL-17A je produkovaný aj inými bunkami vrodenej imunity, nielen T_H 17 lymfocytmi

Interleukín 17A je regulačný cytokín produkovaný nielen aktivovanými T-pomocnými (T_H) bunkami, ale aj inými bunkami vrodenej imunity. V ľudskom organizme plní IL-17 množstvo funkcií. Za fyziologických okolností poskytuje ochranu pred kvasinkovými a extracelulárnymi baktériovými infekciami kože a slizníc prostredníctvom

regulovanej zápalovej odpovede. Pri nadmernej produkcii, však môže IL-17 prispievať k vývoju chronického zápalu a k spusteniu autoimunitnej odpovede [1]. Genetické mutácie vedúce k nedostatku hladín IL-17 sú asociované s porušenou mukokutánnou imunitnou odpoveďou proti *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* [2]. Pacienti s týmito mutáciami majú často detekovateľné protilátky proti IL-17A a IL-17F [2].

IL-17 je produkovaný mechanizmami vrodenej imunity prostredníctvom neutrofilov, makrofágov, mastocytov a lymfoidných buniek CD8T buniek, $\gamma\delta$ T-buniek, iNKT buniek, ILC3 buniek [3,4]. Produkcia IL-17A T_H 17 lymfocytmi vyžaduje aktiváciu pomocou IL-23. T_H 17 lymfocyty začnú produkovať IL-17A po aktivácii interleukínom 23, ktorý vyprodukovala aktivovaná dendritická bunka ako odpoveď na prítomnosť TNF-alfa [3].

Časť produkcie IL-17A je však nezávislá od IL-23 [3]. IL-17A je v tomto prípade produkovaný $\gamma\delta$ T-bunkami a ILC3, ktoré sa uvoľňujú ako odpoveď na mechanický stres, ktorý vzniká napr. pri enteziťdách [3]. IL-23 nezávislá cesta aktivácie vrodenej imunity sa zdá byť kľúčovou

v liečbe palmoplantárnej psoriázy a tiež v liečbe refraktérnych psoriatických ložísk. Produkcia IL-17A mechanizmami získanej imunity je pomerne dobre objasnená v patogenéze psoriatickej choroby, kde u geneticky predisponovaných jedincov dochádza k zvýšenej produkcii T_H 17 polarizovaných lymfocytov, čo vedie k manifestácii psoriatickej choroby. Termínom psoriatická choroba sa označuje psoriasis vulgaris a psoriatická artritída (periférna, axiálna artritída), ktoré sú sprevádzané komorbiditami ako obezita, metabolický syndróm, ateroskleróza, zápalové ochorenia čreva, uveitída a depresie [5]. Ku prejavom psoriatickej choroby patrí aj postihnutie nechťov, entezeitidy, psoriáza v kapilíciu, či palmoplantárna psoriáza. Zvýšená produkcia IL-17A je okrem psoriatickej choroby typická aj pre iné kožné ochorenia, ako napr. atopická dermatitída, neutrofilné, granulomatózne dermatitídy, bulózne dermatózy [3].

Interleukín 17A v ložiskách psoriázy

Interleukín 17A bol prvýkrát objavený v roku 1993 z T-bunkových hybridómov hlodavcov [1], označoval sa ako CTLA-8. Gén pre ľudský IL-17 je odvodený z CD4+ T-buniek. Vrámcí genómu je lokalizovaný na chromozóme 6p12 a pozostáva z 1874 bázových párov.

IL-17 predstavuje pomerne veľkú molekulovú rodinu tvorenú 6 členmi, označovanými ako IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E a IL-17F. Medzi jednotlivými interleukínmi rodiny IL-17 nachádzame rôzny stupeň homológnosti. Najvyšší stupeň homológie (55 %) existuje medzi IL-17A a IL-17F. Tieto dva interleukíny sa v najvyššej miere podieľajú na zápalových imunopatogenetických procesoch pri psoriatickej chorobe [3]. Receptory pre cytokíny IL-17 označované ako IL-17R sú diméry skladajúce sa z rôznych kombinácií piatich podjednotiek [3]. Z pohľadu patogenézy psoriázy je najvýznamnejší receptor IL-17RA/RC, ktorý na seba viaže IL-17A a IL-17F, pričom IL-17A má omnoho vyššiu schopnosť indukcie prozápalových cytokínov, čím sa v porovnaní s IL-17F omnoho významnejšie podieľa na udržiavaní chronického zápalu. Pri psoriáze dochádza k väzbe na tento receptor interleukínu priamo na membráne keratinocytov, kde následne prostredníctvom signálnych dráh v bunke, dochádza k zvýšenej syntéze prozápalových mediátorov. IL-17 indukuje produkciu prozápalových cytokínov ako napr. IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1 β , TGF- β , TNF- α , MCP-1 a prostaglandíny. Indukciou prozápalových cytokínov sa vytvára akási zápalová slučka pozostávajúca z keratinocytu – dendritickej bunky – T_H 17 lymfocytu, čo prispieva k udržiavaniu chronického zápalového procesu v psoriatickom ložisku [4]. Okrem T_H 17 lymfocytov, sú psoriatické ložiská infiltrované aj neutrofilmi (lokalizovanými v Munroových mikroabscesoch a vo spongiformných pustulách) a inými bunkami vrodenej imunity, ktoré sú schopné produkovať IL-17A priamo [1]. Medzi takéto bunky patria napríklad mastocyty, ktoré uvoľňujú tryptázu a chymázu, ktorú možno histologicky detegovať v papilárnej derme psoriatických ložísk.

Effekt IL-17A na iné bunky okrem keratinocytov

Effekt IL-17A nie je limitovaný iba na keratinocyty, ale teda aj na iné bunky v organizme ako napr. endotelové bunky, chondrocyty, fibroblasty a synoviálne bunky, makrofágy, mastocyty. Zvýšená expresia chemokínov (napr. CCL20, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8) priťahuje do epidermy psoriatických ložísk ďalšie bunky podporujúce zápalovú odpoveď [2]. Medzi takéto bunky patria aj neutrofily, ktoré sa podieľajú na ďalšom udržiavaní chronického zápalu pri psoriáze [3]. IL-17A súčasne zvyšuje expresiu antimikrobiálnych peptidov, vrátane beta-defenzínov a iných z makrofágov sa uvoľňujúcich proteínov, ktoré sú schopné stimulovať vrodenu imunitnú odpoveď. IL-17A súčasne prispieva k epidermálnej hyperproliferácii a k porušeniu kožnej bariéry. Porušená kožná bariéra zvyšuje expresiu keratínu 17, znižuje expresiu filagrinov a ovplyvňuje expresiu viacerých génov podieľajúcich sa na bunkovej adhezii [2,3].

Blokovanie IL-17A sekukinumabom – pohľad do psoriatických ložísk

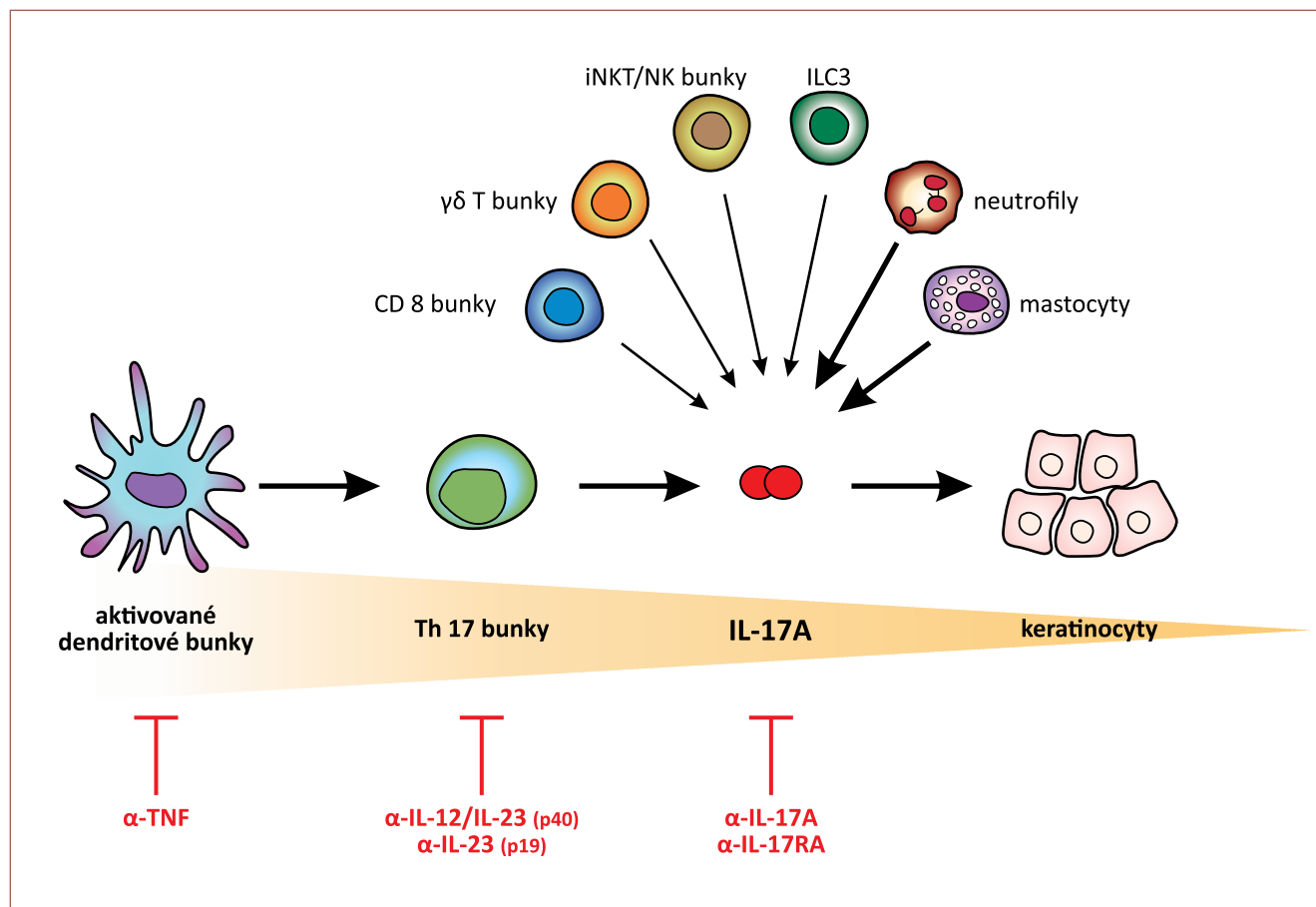
Sekukinumab vykazuje významné klinické účinky sprostredkované cez blokádu cytokínovej cesty vedúcej k uvoľňovaniu IL-17A. Práve táto cytokínová cesta je kľúčová v patogenéze psoriázy. U pacientov so psoriázou sa dokázali zvýšené hladiny cytokínu IL-17 nielen v sére pacientov, ale aj priamo v psoriatických ložiskách v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorú predstavovali jedinci so zdravou kožou [1]. Vysoká produkcia IL-17 bola potvrdená aj na úrovni expresie mRNA pre IL-17A a IL-17F. Úroveň expresie IL-17A a IL-17F priamo úmerne korelovala so závažnosťou psoriázy. Významnú úlohu inhibície IL-17A preukázali štúdie, ktoré analyzovali úroveň expresie IL-17A v histologickom obraze psoriatických ložísk pred a po podaní plne humánnej monoklonálnej protilátky sekukinumabu [1]. Po podaní inhibítora IL-17A - sekukinumabu došlo k výraznému poklesu celkového množstva interleukínu IL-17A, IL-17F, k poklesu hladiny TNF, rovnako ako aj k poklesu celkového množstva neutrofilov v psoriatických ložiskách [1]. Účinok IL-17A podieľajúci sa na vývoji psoriatických ložísk je úzko spojený s produkciou TNF- α . Cytokín TNF- α je produkovaný dendritickými bunkami, T-bunkami a keratinocytmi. IL-17A a TNF- α pôsobia synergicky na keratinocyty, čo má za následok ďalšiu produkciu prozápalových mediátorov [2]. Génové analýzy jednoznačne preukázali, že IL-17A a spolu s TNF- α pôsobia synergicky alebo aditívne, čím zvyšujú expresiu viac ako 350 génov, ktorých produkty sa podieľajú na udržiavaní chronického zápalu [2].

Na základe štúdií sa zistilo, že u pacientov s perzistujúcimi ložiskami psoriázy liečených blokátormi IL-23 sú napriek liečbe stále elevované hladiny IL-17A a INF γ aj keď pacientov možno považovať za responderov [6].

V terapii psoriázy je vysoko účinné zníženie hladiny IL-17A a to prostredníctvom monoklonálnych protilátok, pričom blokáda IL-17 znamená supresiu oboch ciest

produkcie IL-17A, v mechanizmoch získanej a vrodenej imunitnej odpovede [1, 3]. Sekukinumab redukuje hladiny IL-17A cez IL-23 závislú, ale aj IL-23 nezávislú cestu, čím významne potláča prejavy kompletnej psoriatickej choroby.

Sekukinumab ako účinný blokátor cytokínovej cesty vedúcej k uvoľňovaniu IL-17A je schválený na liečbu stredne závažnej a závažnej formy psoriázy rovnako ako na liečbu psoriatickej artritídy.



Obr. 1 • IL-17A v patogenéze psoriázy [3]

Literatúra

1. Reich K, Papp KA, Matheson RT, et al.: Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol* 2015; 24(7):529-535.
2. Lynde CHW, Poulin Y, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:141-149.
3. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17 and beyond. *Front Immunol* 2018; 9:1682, doi: 10.3389/fimmu.2018.01682.
4. Martin DA, Towne JE, Kricorian G. The emerging role of interleukin-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol* 2013; 133(1):17-26.
5. Pollock RA, Abji F, Gladman DD. Epigenetics of psoriatic disease: a systemic review and critical appraisal. *J Autoimmun* 2017; 78:29-38.
6. Jack C, Mashiko S, Arbour N, et al. Persistence of interleukin (IL)-17 A T lymphocytes and IL-17A expression in treatment-resistant psoriatic plaques despite ustekinumab therapy. *Br J Dermatol* 2017; 177:267-270.

Publikácia článku bola podporená spoločnosťou Novartis Slovakia, s.r.o.
SK1903988979

Biosimilars – nové éra liečby ochorení pôvodne liečených originálnymi molekulami biologík, úvod do problematiky

Biosimilars – a New Era in the Treatment of the Diseases Originally Treated by Original Molecules; Introduction into the Relevant Issues

Péč J.¹, Šutka R.¹, Bukovinská Z.¹, Urbanček S.²

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

²Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

Súhrn

Autori v úvode do problematiky uvádzajú vzťah originálne biologikum a jeho biosimilars, ktoré v súčasnosti prichádzajú na farmakologický trh. Biosimilars, čiže biologický substituent (ekvivalent) je biologický produkt, ktorý sa vyrába rovnako ako originálne biologikum biotechnologickými metodikami génového inžinierstva a musí mať všetky vlastnosti originálnej molekuly. Napriek tomu však autori upozorňujú na benefit ale tiež riziká takejto liečby, čo si bude vyžadovať kontinuálny monitoring. Liečba biosimilars umožňuje použitie klinických údajov získaných v jednej indikácii pre použitie iných, už schválených indikácií originálneho lieku.

Kľúčové slová: dermatológia, originálne biologiká, biosimilars

Abstract

In the introduction, the authors mention the relationship between original biologics and their biosimilars which at present come to the pharmacological market. The biosimilars, i.e. biological substituents (equivalents), are the biological products which are made in the same way as the original biologics with the biotechnological methods of genetic engineering and they must have all the properties of the original molecules.

However, in spite of this the authors call attention not only to the benefits but also to the risks of such a treatment, which will require continual monitoring.

Key words: dermatology, original biologics, biosimilars

Úvod

V súčasnej dobe začali v liečbe viacerých ochorení v onkológii, reumatológii, gastroenterológii, dermatovenerológii, oftalmológii a pod. hrať významnú úlohu molekuly pôsobiace na rôznych úrovniach patogenézy chorobného procesu. Lieky sa všeobecne nazývajú „biologikami“, pretože sú získané zo živých organizmov, alebo ako produkty ich metabolizmu. Výrobný proces pri ktorom sa biologiká získavajú je výrazne komplexnejší ako pri produkcii konvenčných liekov. Výrazný je aj rozdiel v celkových nákladoch na jednotku získanej purifikovanej účinnej látky. Daňou za očakávanú vyššiu účinnosť a bezpečnosť bolo podstatné zvýšenie nárokov na finančné zdroje pre zdravotné systémy jednotlivých krajín.

Biologiká – definícia

Biologické lieky, čiže modifikátory biologickej odpovede sú vysokomolekulárne bielkoviny alebo polypeptidy – vnútorne rôznorodé molekuly, vyrábané metodikami génového inžinierstva (Graf č. 1) (produkované líniami

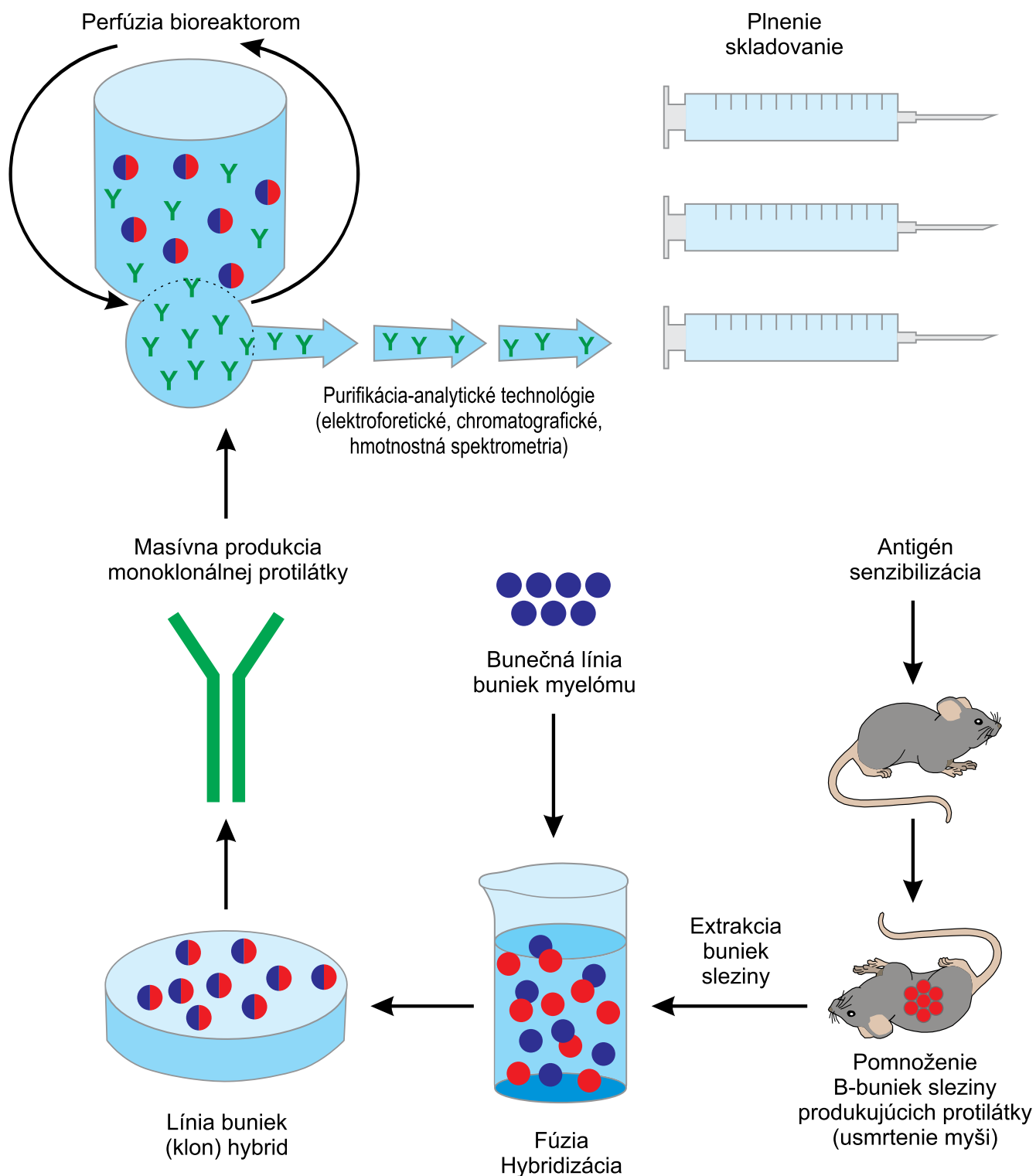
živých buniek pomocou technológie rekombinantnej DNA), špecificky zasahujúce do patofyziologických pochodov v organizme, cielene modifikujúce biologickú odpoveď na molekulárnej úrovni. Vďaka ich prirodzenej variabilite sa biologické lieky nikdy nedajú presne replikovať (**FDA Guidance for Industry (Draft): Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. February 2012; FDA Guidance for Industry (Draft): Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. February 2012**).

Biologiká sú veľké trojrozmerné molekuly pripravené zložitým biotechnologickým procesom, sú fragilné – veľmi citlivé, nakoľko tieto komplexy bielkovín a peptidov sú natravané tráviacim systémom organizmu. Optimálna cesta ich podania je injekčná. Biologiká vykazujú vysoké riziko degradácie (strata až 30 %), vysoké riziko vzniku variability (mutácie bunkových línii), vysoké riziko kontaminácie, a preto si celá technológia prípravy vyžaduje neprestajnú a dokonalú kontrolu celým komplexom analytických techník na všetkých úrovniach. Najčastejšie ide o monoklonálne protilátky a fúzne proteíny.

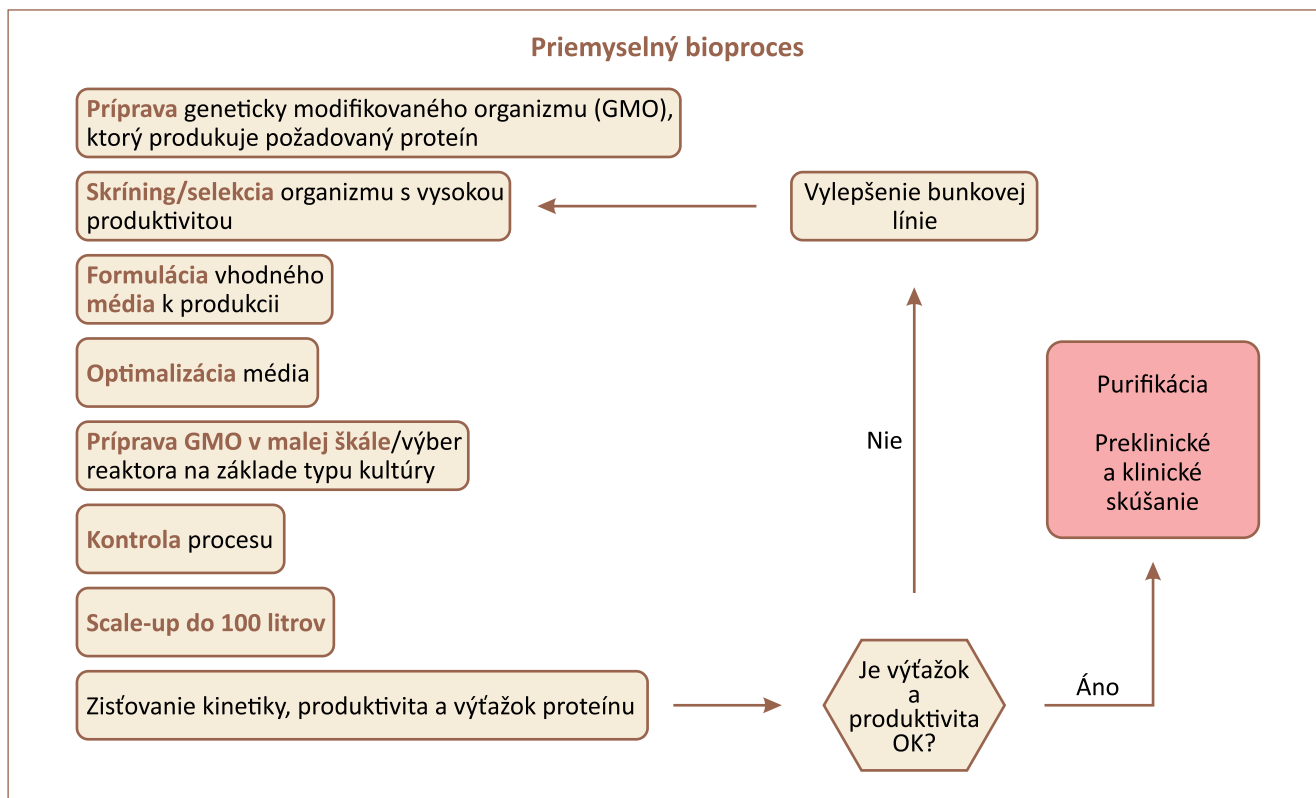
Monoklonálne protilátky

Monoklonálna protilátka sa pripravuje technológiou priemyselného bioproduktu, s cieľom vygenerovania bunkovej línie produkujúcej monoklonálnu protilátku, jej maximálneho vylepšenia, formulácie najvhodnejšieho kultivačného a rastového média, z výberu reaktora na množenie bunkových línií, ich separácie, zberu, purifikácie,

koncentrácie za odstránenia mutovaných a infikovaných buniek, izolácie produktu, jeho plnenie a uskladnenie, za nepretržitej kontroly čistoty a kvality produktu analytickými technológiami (elektroforetické metodiky, chromatografické metodiky, hmotnostná spektrometria). Nasleduje fáza predklinických a klinických štúdií, registrácia a marketing (Graf č. 2).



Graf č. 1 • Schéma výroby monoklonálnej protilátky metódou genetického inžinierstva (spracované autorom)



Graf č. 2 • Priemyselný bioproces (spracované na základe poznatkov získaných v NIBRT (National Institute for Bioprocessing Research and Training: prezentujúci Dr. Stephen Quinn, PhD; Dr. Bernadette Galagher PhD; Dr. Dairíne Dempsay PhD; Dublin, Írsko)

Problémom je vytvoriť optimálnu celulárnu líniu produkujúcu monoklonálnu protilátku, jej udržanie, kedy je potrebné voliť optimálne kultivačné médium, v ktorom prebieha delenie buniek. Problémom je neprestajný vznik mutácií, mutované bunky musia byť okamžite usmrtené. Problémom je možná kontaminácia bunkovej línie vírusmi, bakteriálnymi toxínmi, baktériami, proteázami a pod.

Výrobné bunkové línie sú vysoko selektované bunky vyvinuté pre stabilnú produkciu s vysokými výnosmi a vysoko kvalitnými biologickými produktami. Vyrobené bunkové línie sú jedinečné pre každého výrobcu a sú pod prísnou patentovou ochranou, nie sú teda k dispozícii pre výrobcov biosimilars. Preto je prakticky nemožné vyrobiť úplne identický produkt, celková biológia každej bunkovej línie je teda jedinečná.

Biosimilars

Biosimilars, čiže biologický substituent (ekvivalent) je biologický produkt, ktorý sa vyrába rovnako ako originálne biologikum biotechnologickými metodikami génového inžinierstva a musí mať všetky vlastnosti originálnej molekuly. Používa sa v liečbe rovnakej choroby v rovnakej dávke a liečebnej schéme a je veľmi podobný referenčnému produktu, napriek určitým rozdielom v klinických komponentoch. Čo sa týka bezpečnosti, čistoty a sily účinku, neexistujú klinicky významné rozdiely medzi originálnou molekulou a biosimilars.

Bielkoviny (biosimilars) sa líšia najmenej v troch oblastiach:

- primárna sekvencia aminokyselín
- modifikácia aminokyselín, ako sú napríklad zlúčeniny cukrov (glykozylácia) alebo iné bočné reťazce
- štruktúry vyššieho rádu (skladanie proteínov a proteínové interakcie).

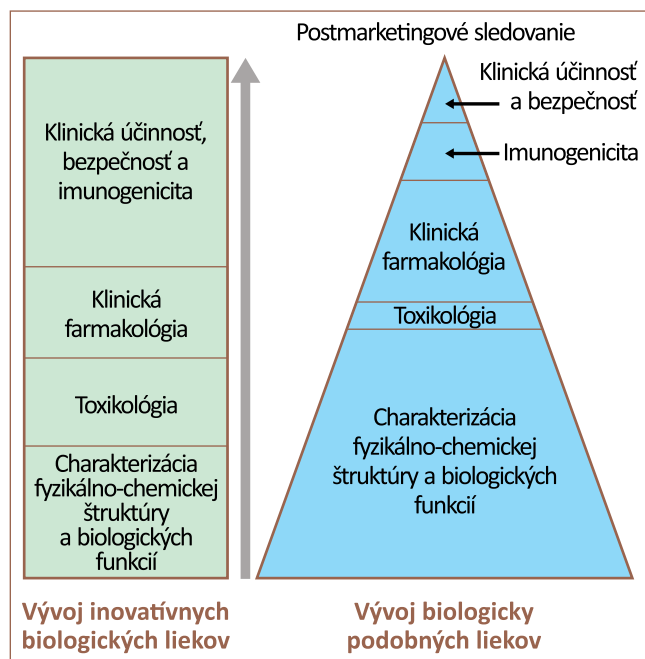
Zmeny aminokyselín môžu viesť k rôznorodosti a môže byť ťažké ich kontrolovať (FDA Guidance Industry – Draft, Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. February 2012).

Európska lieková agentúra (EMA) definuje biologický podobný liek ako biologický liek, ktorý obsahuje verziu účinnej látky už povoleného pôvodného biologického lieku (referenčného lieku) v EÚ. Musí mať stanovenú podobnosť s referenčným liekom pokiaľ ide o kvalitatívne charakteristiky, biologickú aktivitu, bezpečnosť a účinnosť. Štandardný generický prístup (preukázanie bioekvivalencie s referenčným liekom prostredníctvom vhodných štúdií biologickej dostupnosti), ktorý je uplatniteľný na väčšinu chemicky odvodených liekov, nie je v zásade dostatočný na preukázanie podobnosti produktov získaných z biologických/biotechnologických produktov z dôvodu ich zložitosti [1]. Podobnú definíciu používa aj Úrad pre kontrolu potravín a liekov FDA a Svetová zdravotnícka organizácia WHO [2, 3].

Doteraz však nie je stanovená presná definícia biologických liekov, ktoré majú rovnaký mechanizmus účinku ako pôvodne povolené biologikum, ale obsahujúce určité štrukturálne modifikácie, ktoré im môžu zabezpečiť zlepšenie klinického profilu v porovnaní s originálom. Všeobecne sa tieto produkty v marketingovej terminológii nazývajú ako „biobetters“ (voľne preložené – bio-lepšie) [4].

Ďalšou kategóriou je skupina liekov označovaná „bioquestionables“ (bio-otázne), u ktorých je deklarované, že sú kópiami originálnych molekúl, ale nebol u nich dodržaný štandardizovaný postup porovnávacieho vývoja voči originálnemu lieku [5].

Pri vývoji originálnych inovatívnych liekov sa kladie približne rovnaký dôraz na všetky parametre, zatiaľ čo pri vývoji B.P sa analyzuje hlavne biologická aktivita a fyzikálno-chemické vlastnosti. Tým sa znižuje pravdepodobnosť, že niektorá z vlastností majúca pôvod v rozdielnej štruktúre by spôsobila zlyhanie pri následnom klinickom hodnotení. Až potom sa v klinických štúdiách sleduje účinnosť, bezpečnosť a jeden z najdôležitejších parametrov – imunogenita (Graf č. 3) [6, 7, 8].



Graf č. 3 • Rozdielny prístup pri vývoji biologicky podobných liekov v porovnaní s inovatívnymi biologickými liekmi

V roku 2015 sa s podporou Ministerstva zdravotníctva Nórskeho kráľovstva uskutočnilo ročné klinické skúšanie nazvané NOR-SWITCH, ktoré porovnávalo dve skupiny pacientov. Porovnával sa efekt a bezpečnosť liečby v šiestich možných indikáciách u pacientov so zmenenou liečbou z originálneho lieku infliximab na biologický ekvivalent infliximab (CT-P13) so skupinou pacientov, u ktorých bola ponechaná pôvodná liečba. Štúdia dokázala, že B.P (biologicky podobný liek) nebol inferiórny voči originálnej molekule [9]. Výsledky spochybnila spoločnosť JanssenBiotech ako výrobca originálneho lieku Remicade, keď upozornila, že v prípade skupiny pacientov, ktorí boli liečení na Crohnovu chorobu a mali zmenenú liečbu dosahoval

podiel pacientov, u ktorých došlo po zmene k zhoršovaniu ochorenia, mimo povolený interval [10]. Napriek tejto námietke sa výsledky štúdie a ostatné momentálne dostupné literárne zdroje [11] stali podkladom pre Odporúčania na hodnotenie a používanie biologicky podobných liekov na liečbu reumatických ochorení, na ktorých sa konsenzuálne uzniesol medzinárodný panel expertov pre reumatológiu [12]:

1. B.P musia znižovať náklady a tým poskytovať jednoduchší prístup k liečbe;
2. Schválený B.P sa môže používať na liečbu pacientov rovnakým spôsobom ako referenčný liek;
3. Pretože neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely v imunogenicitě B.P a referenčných liekov, nie je potrebné v bežnej klinickej praxi sledovať hladinu protilátok;
4. V čase publikovania dát z 3. fázy klinických skúšaní by mali byť dostupné relevantné údaje z predklinickej a klinickej fázy 1;
5. Potvrdenie účinnosti a bezpečnosti je dostatočné na extrapoláciu do iných diagnóz, ktoré mal schválený originálny produkt;
6. Dostupné dôkazy naznačujú, že zmena liečby z referenčného lieku na B.P je bezpečná a preto nie je dôvod očakávať, že zmena liečby medzi B.P rovnakého referenčného lieku by mala za následok iný klinický výsledok, avšak musí sa brať do úvahy názor pacienta;
7. Viacnásobná zmena medzi B.P a originálnym liekom (alebo medzi B.P navzájom) by mala byť hodnotená v patientskych registroch;
8. Žiadna zmena by sa nemala udiť bez predchádzajúceho upozornenia pacienta a ošetrojúceho lekára.

Konsenzus sa rovnako stal predmetom ďalších diskusií. Bola spochybnená finančná výhodnosť B.P z pohľadu pacienta, hodnota dát získaných z registrov pacientov, ako aj preukázateľnosť výsledkov štúdie NOR-SWITCH [13].

Je pravdepodobné, že podobnú štylizáciu do svojich odporúčaní preberú aj iné odbornosti, nakoľko ich posledné oficiálne stanoviská predchádzali zverejneniu NOR-SWITCH a zaujali v nich skôr opatrné postoje [14]. Podporu v rozhodovaní by im mohli poskytnúť aj výsledky z dánskeho registra biologickej liečby DANBIO. V roku 2015 boli vydané národné odporúčania vyžadujúce zmenu liečby pacientov liečených originálnym liekom infliximab bez medicínskeho opodstatnenia. V Dánsku všetci pacienti vo všetkých troch reumatologických indikáciách (reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída) boli prevedení na liečbu CT-P13. Aktivita ochorenia po 12 mesiacoch bola stabilná. Výsledky imunogenicity boli rovnaké počas celého sledovania. B.P bol porovnateľný v sledovaných parametroch. Ročná miera zotrvania pacienta na liečbe bola u B.P mierne nižšia [15]. Približne rovnaké priebežné výsledky sa dosiahli pri biologicky podobnom lieku SB4 (etanercept) [16]. Podobné výsledky potvrdzujúce ne-inferioritu B.P voči originálnej molekule sa dosiahli aj v onkológii GP2013 (rituximab), hoci iba pri biologicky naivnej populácii pacientov s pokročilým štádiom folikulárneho lymfómu [17,18].

Záver

Jednoznačným záverom je, že propagácia a osвета, ktoré sprevádzali príchod originálnych biologických liekov v prvej dekáde 21. storočia dokázali vytvoriť okolo biologík „auru“ neprekonateľnej účinnosti a bezpečnosti. Je len prirodzené, že nie je v záujme ich výrobcov propagovať porovnateľnú kvalitu B.P. Evidentne však túto úlohu na seba nechcú prevziať ani aktuálni generickí výrobcovia, nech už je ich dôvod akýkoľvek. Ide o nepochopenie ich vlastnej pozície. Ak sa jedná o kvalitu, tak sa nebránia postaviť do role takmer originálu. Keď sa zvrtnie reč na povinnosti vyplývajúce z tejto pozície, tak sa bránia argumentáciou, že pri generických liekoch sa žiadna kampaň okrem „cenovo dampingovej“ nikdy nevedla. Bez masívnej informačnej kampane však v prípade neexistencie podpory a tlaku zo strany regulačných orgánov nemožno očakávať výraznejší progres. Väčšina dostupných prác a citovaných odborníkov sa už v súčasnosti zhoduje, že biologicky podobné lieky umožnia lepší prístup k modernej liečbe naprieč rôznymi špecializáciami, napr. gastroenterológiu, nefrológiu, onkológiu, reumatológiu, dermatovenerológiu, atď. Podľa dostupných údajov je po troch rokoch od uvedenia na trh podiel B.P voči originálu necelých približne 7 % [19]. Pre porovnanie, po zavedení B.P infliximabu do gastroenterologickej praxe

v Českej republike došlo k výraznému zníženiu nákladov a vďaka tomu bolo možné v danom roku začať liečbu u viac ako 1 000 nových pacientov zapísaných na čakacích zoznamoch v porovnaní s predchádzajúcim rokom [20].

Dve analýzy dopadu na rozpočet pri biologicky podobnom lieku CT-P13 na liečbu reumatoidnej artritídy ukázali, že uvedenie B.P infliximabu by mohlo priniesť aj v Slovenskej republike nákladovú úsporu 20 – 25 % v porovnaní s originálnou molekulou [20]. Otázkou však ostáva či deklarovaná cenová úroveň a s ňou spojená lepšia dostupnosť liečby nie sú len marketingovými sloganmi. Cenový rozdiel musí byť tak motivujúci, aby „stál“ za administratívnu záťaž a prípadné, hoci málo pravdepodobné klinické komplikácie [13].

Ak by tento systém pracoval na princípe zdieľaných online databáz, či už ako podjednotka štátom vyvíjaného eHealth-u alebo ako samostatná softvérová platforma, postavená na modifikovanej pôvodnej verzii databázy navrhutej pre reumatológiu a dermatovenerológiu, prispelo by to k šetreniu prostriedkov na strane platcov, zlepšeniu dostupnosti liečby pre pacientov, lepšiemu prehľadu o prínose a rizikách liečby, ako aj modernizácii zdravotného systému v Slovenskej republike. A na to boli biologicky podobné lieky a registre vymyslené.

Literatúra

1. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu>. [Online] 2014. [Dátum: 28. november 2017.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
2. U.S. Food and drug administration. www.fda.gov. [Online] FDA. [Dátum: 29. november 2017.] <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm#biosimilar>.
3. Crommelin DJA, et al. Different Pharmaceutical Products Need Similar Terminology. *AAPS J* 2014; 16(1): 11-14.
4. Biosimilar resource center. www.biosimilarsresourcecenter.org. [Online] [Dátum: 29. november 2017.] <https://www.biosimilarsresourcecenter.org/faq/what-is-a-biobetter/>.
5. Halim LA, et al. How bio-questionable are the different recombinant human erythropoietin copy products in Thailand? *Pharm Res*. 2014; 31(5): 1210-1218.
6. Schenider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(3): 315-318.
7. Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(2): 187-197.
8. Jahnsen J. Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima (CT-P13) in inflammatory bowel disease patients. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(3): 322-329.
9. Jorgensen KK, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 389 (10086): 2304-2316.
10. Healio Gastroenterology. www.healio.com. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <https://www.healio.com/gastroenterology/inflammatory-bowel-disease/news/online/%7B10599c7d-b5ee-4646-b4c1-59dc1a0b918b%7D/nor-switch-switching-to-remicade-biosimilar-safe-noninferior>.
11. PubMed Health. www.ncbi.nlm.nih.gov. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0095881/>.
12. Kay J, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017, pii: annrheumdis-2017-211937. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. [Epub ahead of print].
13. Fleischmann R. Therapy: Biosimilars in rheumatology - why, how and when in 2017. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(12): 701-703.

14. Moots R, et al: Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 37(6): 1-16.
15. Glintborg B, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(8): 1426-1431.
16. FRI0190 Clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar etanercept in patients with inflammatory arthritis after 5 months follow-up. Results from the danbio registry. Glintborg B, et al. 2017. Conference Paper: Conference: Annual European Congress of Rheumatology. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1703 .
17. Kim WS, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol*. . 2017, Zv. 4, 8, s. e362-e373. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30120-5. Epub 2017 Jul 14.
18. Jurczak W, et al. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Haematol*. 2017, Zv. 4, 8, s. e350-e361. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30106-0. Epub 2017 Jul 14.
19. IMS health. IMS data. 2016.
20. Khraishi M, et al. Biosimilars: A Multidisciplinary Perspective. *Clin Ther*. 2016; 38(5): 1238-1249.

Liečba Enbrelom nebola spojená s klinicky relevantnou imunogénnosťou*2



Biologické lieky môžu spôsobovať neželanú imunitnú odpoveď (môžu byť imunogénne), ktorá spôsobuje vytváranie protilátok voči lieku*3,4

MOŽNÉ DÔSLEDKY IMUNOGÉNNOSTI



Reakcie spojené s podaním infúzie^{1,5}



Prerušenie liečby⁷



Nutná kombinácia s imunosupresívami^{5,6}

IMUNOGÉNNOSŤ



Zníženie hladiny účinnej látky⁸



Zníženie účinnosti⁹

Enbrel pomáha vašim pacientom mať ochorenie dlhodobo pod kontrolou^{2,10}

Kedže analýzy imunogénnosti sú špecifické pre každý produkt, porovnanie mier tvorby protilátok s inými produktami nie je vhodné. Účinnosť a bezpečnosť biologických liekov ovplyvňuje veľa faktorov, pacienti na liečbu nereagujú rovnako. Imunogénnosť účinnej látky je jedným z mnohých faktorov a pri hodnotení celkovej účinnosti a bezpečnosti lieku by sa nemala posudzovať izolovane. Výskyt protilátok je ovplyvnený niekoľkými faktormi, vrátane súbenej liečby imunosupresívnymi liekmi, ako je MTX. Protilátky môžu byť neutralizujúce alebo ne-neutralizujúce a obe môžu mať vplyv na biologickú dostupnosť lieku a jeho bezpečnosť. Neutralizujúce protilátky sa viažu na väzbové miesto terapeutického proteínu a neutralizujú ho, zatiaľ čo ne-neutralizujúce protilátky sa viažu na terapeutický proteín, ale ho ne-neutralizujú. Protilátky proti etanerceptu boli detegované aj v sérach niektorých osôb liečených Enbrelom. Tieto protilátky boli všetky ne-neutralizujúce a sú všeobecne prechodné. Zdá sa, že neexistuje žiadna korelácia medzi vývojom protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi účinkami.²

MTX: metotrexát. ¹ Pre infliximab.¹¹

Skrátaná informácia o lieku Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok • Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok • Enbrel 50 mg prášok na injekčný roztok • Enbrel 50 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok • Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke • Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke • Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere • Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie. **Zloženie:** Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg alebo 25 mg alebo 50 mg etanerceptu. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg alebo 50 mg etanerceptu. Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu. **Charakteristika:** Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktora a Fc fragmentu. **Farmakoterapeutická skupina:** Imunosupresívm, inhibitory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-alfa), ATC kód: L04AB01. **Terapeutické indikácie:** Reumatoidná artritída, juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu, psoriáza s plakmi, pediatrika 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 (veľ ≥ 2 roky): 0,4 mg/kg (max. 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne, alebo 0,8 mg/kg (max. 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 zvažovať, ak nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby. Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí do 2 rokov v indikácii juvenilná idiopatická artritída. **Pediatrika psoriáza s plakmi** (vek > 6 rokov): 0,8 mg/kg (max. 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne do 24 týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Sepsa, riziko sepsy. Aktívna infekcia, vrátane chronickej, alebo lokalizovanej. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby. Pacienti, u ktorých sa počas liečby Enbrelom objaví nová infekcia sa majú prísne monitorovať. Podávanie sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Pred začatím liečby sa má vyhodnotiť prítomnosť aktívnej, neaktívnej TBC a HBV infekcie. Liečba sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. U pacientov užívajúcich Enbrel boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C, u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatnosťou. Po uvedení lieku na trh sa hlásili rôzne typy malignít. V kontrolovaných štádiách klinických štúdií sa pozorovalo viac prípadov lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov na liečbe TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných malignít. Opatnosť sa vyžaduje u pacientov s anamnézou malignít, 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 nemelanomovej rakoviny kože. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali rakovinové bunky. 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 a dospelí 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 opatnosť. U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia a periférne demyelinizačné ochorenia. U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS) sa musí postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršení KZS u pacientov užívajúcich Enbrel, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1 %) nové prípady KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. U pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu sa má Enbrel používať s opatnosťou. 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, opatnosť sa vyžaduje v kombinácii so sulfasalazínom. **Gravidita a laktácia:** Ženy v reprodukčnom veku: Znením 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, bronchitidy, cystitidy, kožné infekcie, reakcie v mieste vpichu, vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu. Časté: alergické reakcie, tvorba autoantitíl, pruritus, vyrážka, pyrexia. **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 rozpustený 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. Táto skrátená informácia o lieku je určená pre odbornú verejnosť. Vydaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Pred podaním lieku sa oboznámiť s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). Dátum aktualizovania skrátenej informácie o lieku: február 2019. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgicko. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z., tel.: +421 2 3355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného Európskou agentúrou pre lieky (EMA) v januári 2019.**

Literatúra: 1. Scott LJ. Drugs. 2014;74:1379-410. 2. Súhrn charakteristických vlastností lieku Enbrel, január 2019. 3. Carrascosa JM, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(11):1424-30. 4. Vincent FB, et al. Ann Rheum Dis. 2013;72(2):165-78. 5. EMA. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Navštívené február 2019. 6. Tamliavan S, et al. J Drug Target. 2010;18:489-98. 7. Bartelds GM, et al. JAMA. 2011;305(14):1460-8. 8. Bartelds GM, et al. Ann Rheum Dis. 2007;66(7):921-6. 9. Polman CH, et al. NEJM. 2006;354:899-910. 10. Thomas SS, et al. BioDrugs. 2015;29:241-58. 11. Súhrn charakteristických vlastností lieku Remicade, ww.skl.sk, navštívené: február 2019.



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



Morbus Grover (transient acantholytic dermatosis)

Adamicová, K.¹, Fetisovová, Ž.²

¹Ústav patologickej anatómie a Konzultačné bioptické centrum diagnostiky kožných ochorení, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin

²Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: katarina.adamicova@jfmmed.uniba.sk

Súhrn

Morbus Grover, ochorenie známe v medicínskej literatúre pod názvom transient acantholytic dermatosis, je zriedkavé ochorenie, ktoré sa definuje ako primárna, získaná, akantolytická choroba s prevažne obmedzeným priebehom a neznámou etiológiou. Ochorenie môže byť diferenciálnym a diagnostickým problémom tak pre klinikov, ako aj pre patológov. V príspevku sa uvádza typický obraz makroskopický, histologický a prevažne histopatologická diferenciálna diagnostika. Príspevok má za cieľ pomôcť orientovať sa v bioptickej diagnostike morbus Grover voči podobným ochoreniam kože.

Kľúčové slová: Morbus Grover, transient acantholytic dermatosis, akantolytická choroba, svrbíace ochorenie, diferenciálna diagnostika

Abstract

Morbus Grover, in the medical literature known as transient acantholytic dermatosis, is a rare illness which is defined as a primary acquired acantholytic disease with mostly limited development and unknown etiology. This disease can present a differential and diagnostic problem both for clinical as well as pathological workers.

This contribution shows a typical macroscopic histological image and a prevalently histopathological differential diagnostic. The aim of the paper is to help the orientation in the bioptic diagnostics of Morbus Grover compared with similar skin diseases.

Key words: Morbus Grover, transient acantholytic dermatosis, pruriginous acantholytic disease, differential diagnostics

Definícia a klinické charakteristiky

Morbus Grover, (synonymá: *transient acantholytic dermatosis*, *persistent acantholytic dermatosis*, *papulózna akantolýza*, *d'alej MG*), je primárna, získaná, akantolytická choroba s obmedzeným priebehom a neznámou etiológiou [1]. Prvý raz bola opísaná v roku 1975 americkým dermatopatológom Ralphom Wier Groverom (1920 – 2008), ktorý pracoval vo Franklin Hospital v New Yorku [2]. Ide o spontánne ustupujúce a klinicky nejednoznačne diagnostikovateľné svrbíace ochorenie, ktoré trvá priemerne 2 mesiace (od 2 týždňov po cca 3 mesiace), no niekedy aj podstatne dlhšie, až niekoľko rokov. Vyskytuje sa v strednom a staršom veku (nad 40 rokov s vrcholom približne 60 rokov) [3, 4, 5]. Výnimočne býva opisované v detstve. Muži bývajú častejšie postihnutí ako ženy (3 : 1), dominantne sa vyskytuje u bielej rasy, u čiernej rasy iba výnimočne, ochorenie sa zväčša vyskytuje v zimných mesiacoch. Napriek názvu (transient) sa môže vyskytovať ako rekurentné ochorenie (persistent). Vývoj tzv. kaposi formných variceliformných erupcií je zriedkavý. Niekedy sa opisuje komplikácia vo forme kolonizácie *herpes simplex* vírusom [1]. Kožné lézie sú zvyčajne polymorfné, 1 – 3 mm veľké, erytematózne, jasnočervené papuly, vezikuly, či ekzematózne ložiská, tvoriace sa najčastejšie na chrbte,

hrudníku, stehnách [1]. Spravidla sú symetrické. Môžu sa vyskytnúť aj na sedacej časti a končatinách. Jednotlivými morfológickými elementami rozdielneho obrazu (v závislosti od prípadu) sú diskrétné sukulentné papuly s hladkým, keratotickým alebo krustóznym povrchom, príležitostne aj papulovezikuly a séropapuly [3, 6]. Dlane a plosky nie sú postihnuté. Arteficiálne traumatizácie sú spôsobené škriabaním pri silnom svrbení. Vyskytujú sa tiež pustulárne, bulózne, nummulárne, folikulárne, herpetiformné a zosteriformné varianty. Objavujú sa aj na slizničných povrchoch ako napr. na orálnych, nazálnych a laryngeálnych. V niektorých prípadoch sa vyskytujú po odoznení eflorescencií aj pozápalové pigmentové zmeny kože v mieste výskytu [1]. Klinicky variabilný obraz môže pripomínať diseminovaný folikulový ekzém, prurigo simplex subacuta, či morbus Darier [3]. MG iba zriedka robí zásadné problémy v klinickej diagnostike. Vyššie opísané znaky a symptómy skúsenému dermatológovi umožnia správnu diagnózu. Diferenciálno diagnostické rozpaky môže spôsobiť „Galli-Galli disease“. Ide o akantolytický variant Dowling-Degosovej choroby. Galli-Galli má podobné črty ako MG, postihuje najmä starších mužov v podobe malých, mierne keratotických, rôzne zafarbených papúl. Pri Dowling-Degosovej chorobe sú zoskupené fokálne a s retikulárnym

vzorom. Rozdiel medzi MG a Galli-Galli je tiež v distribúcii prejavov. Galli-Galli postihuje väčšie plochy tela, vyskytuje sa aj na rukách, sedacích partiách a na dolných končatinách [7].



Obr. 1 • Morbus Grover (*transient acantholytic dermatosis*). Lézie na predlaktí. Kožné lézie sú polymorfne, 0,5 – 1 cm veľké, erytematózne papuly. Exulcerácie sú sekundárne po traumatizácii škrabáním pre intenzívne svrbenie (zväčšenie 1x, vlastný materiál)

MG sa môže vyskytovať v spojení s leukémiou a lymfómom, ako aj s početnými solidnými nádormi. Opísaný je v súvislosti so svetlobunkovým karcinómom obličky, karcinómom obličkovej panvičky, močového mechúra, a prostaty. Existuje štúdia, v ktorej 25 % pacientov s prejavmi MG má zároveň nejakú formu malígneho ochorenia. Niekedy sa opisujú choroby ako svrab, obličkové ochorenia, peritoneálne dialýzy, orgánové transplantácie, ako aj transplantácie kostnej drene. Tieto ochorenia sa považujú za náhodné a nie dôležité pre patogenézu MG [1, 8].

Patogenéza a histologické charakteristiky

Patogenéza MG nie je kompletne preštudovaná a známa. Napriek tomu je známych niekoľko etiologických faktorov, ktoré vedú k diagnóze MG. Ide napr. o:

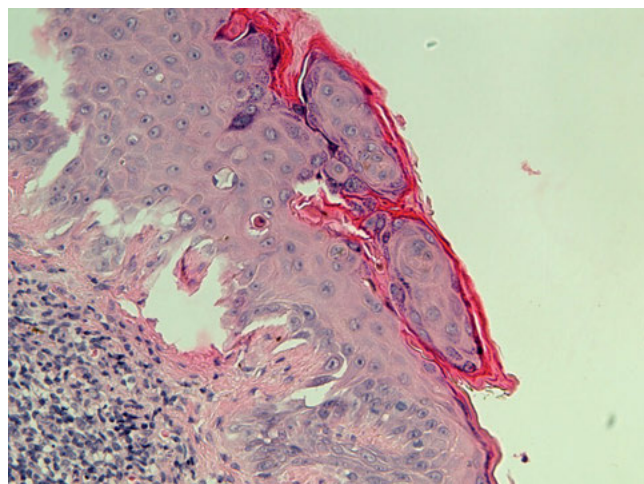
- expozíciu slnkom;
- excesívne horúce prostredie a potenie sa;
- ionizujúce žiarenie;
- nežiaduce účinky liekov.

MG a jej histopatologický prejav prechodnej akantolytickej dermatózy je známy ako následok intenzívneho slnenia. Lézie sú distribuované najmä v miestach vystavených slnečnému žiareniu. Podobne pobyt v horúcich lokalitách s výrazným potením prispieva k vzniku ochorenia. Pacienti pripútaní na lôžku či febrilní pacienti môžu byť tí, ktorí ochorejú aj na MG. Tieto pozorovania upozorňujú na možnú podobnú patogenézu MG s patogenézou vzniku potničiek. Uzavretie (oklúzia) potných vývodov a silné potenie môžu viesť k akantolyze, mechanizmom vysokej koncentrácie urey v pote. Novšie imunohistochemické štúdie nie všeobecne podporujú tento koncept patogenézy ochorenia, pretože febrilní pacienti mávajú niekedy postihnutie ekrinných

duktov, ktoré sa nazýva „*sudoriferous acrosyringeal acantholytic disease*“ a nejde o ochorenie typu MG. MG môže vzniknúť v súvislosti s používaním solárnych lúčov, slnečných kúpeľov, PUVA terapie, parných kúpeľov, horúcich vaní, či dokonca polyesterových bežeckých odevov. Napriek tomu treba zvažovať aj iné patogenetické faktory pri vzniku ochorenia, pretože výskyt MG je oveľa zriedkavejší, ako počet ľudí, ktorí sa vystavujú slnečnému žiareniu, alebo sa excesívne potia.

Ojedinelé práce opisujú vznik MG následkom rádioterapie z onkologických príčin. Je známych málo liekov, o ktorých sa hovorí v súvislosti so vznikom prechodných akantolytických zmien v koži. Uvažuje sa o sulfadoxin-pyrometamin, 2-chlorodeoxyadenosin, D-penicillamin, rekombinantný interleukín-4, cetuximab, ako aj indukčná chemoterapia pre allogénickú kostnú transplantáciu. Prítomnosť eozinofilov v dermálnom zápalovom infiltráte dovoľuje uvažovať o vplyve hypersenzitívnej reakcie. Sú známe aj ojedinelé prípady vzniku MG u pacientov s HIV infekciou [1, 5, 7]. Mnohí jedinci patria k sebastatickému kožnému typu.

Konštatným histopatologickým symptómom je ohraňovaná akantolýza epidermy. Akantolýza je príčinou suprabazálnej alebo subkorneálnej tvorby štrbín a v typických prípadoch je spravádzaná spongiózou, retikulárnou degeneráciou buniek epidermy alebo dyskeratózou. Histologický obraz môže variovať v závislosti od prípadu, podobne biopsia môže poskytovať rôzne nálezy u toho istého pacienta [5]. Akantolýza sa môže vyskytovať v štyroch základných histopatologických typoch, pripomínajúcich morbus Darier, morbus Hailey-Hailey, pemphigus vulgaris alebo spongiotickú dermatitídu [8].



Obr. 2 • Histopatologický obraz morbus Grover (*transient acantholytic dermatosis*). V bazálnej časti epidermy sú ložiskové akantolytické štrbiny, v stratum spinosum a v stratum granulosum pozorujeme dyskeratózu. V spodine je prevažne lymfocytový zápalový infiltrát. Asi v strede obrázka medzi zápalovými bunkami je zachytené mikroložisko inkontinentného melanínu, čo svedčí o poruche bazálnej vrstvy buniek epidermy (HE, obj. 20x, vlastný materiál)

Napriek histologickej podobe MG s morbus Darier a morbus Hailey-Hailey je zásadný rozdiel v neprítomnosti mutácie ATP2A2 génu u MG, teda u MG nejde o geneticky

viazanú poruchu, na rozdiel od morbus Darier. Čo sa týka priamej a nepriamej imunofluorescencie bývajú opísané iba rôzne nešpecifické zmeny, podobné ako u ochorení pripomínajúcich lupus erythematosus, pemphigus vulgaris a bulózný pemphigoid. Spomína sa nešpecifická granulárna pozitivita bazálnej membrány (C3), niekedy s kombináciou IgM. Tieto zmeny nie sú charakteristické iba pre MG. Pomocou PIF ani NIF sa zatiaľ nepodarilo dokázať špecifické protilátky pemfigového typu ani iné špecifické protilátky [1, 5, 7]. Imunohistochemické pozorovanie potvrdzuje redukciu alebo až absenciu desmozómov s cytoplazmatickou redistribúciou proteínov desmoplakínu I a II, plakoglobínu a desmogleínu. Redistribúcia a rozpustenie desmozomálnych úchyto (attachmentov) sa nachádza už v prvých štádiách vývoja MG. Typický obraz histopatologických zmien MG, ktoré predstavujú prechodnú akantolýzu epidermy, nachádzame aj v troch iných chorobách – morbus Darier, morbus Hailey-Hailey a pemphigus (vulgaris a foliaceus). Najčastejším diferenciálno-diagnostickým s MG je morbus Darier. Pri tejto chorobe v typických prípadoch je histologický obraz charakterizovaný hyperkeratózou, parakeratózou, akantózou a akantolýzou s prítomnosťou dyskeratózy (*corps ronds*). U morbus Hailey-Hailey je akantolýza viac vyznačená, menej sú prítomné dyskeratotické bunky. Tiež môžu byť zmeny vo folikulárnom epiteli. V ochoreniach podobných pemfigu nenachádzame dyskeratózu. Keď zhotovíme početné

vzorky z kože pacientov, môžeme pozorovať pestrejší obraz a výskyt spongiózy. Niekedy sú zachytené aj bully. V zápalovom infiltráte týchto ochorení sa vyskytujú rôzne početné eozinofily. Pacienti so „*sudoriferous acrosyringal acantholytic disease*“ majú histopatologický obraz podobný ako MG, ale aj akantolytické postihnutie povrchových častí ekrinných vývodov [1].

Ultraštruktúrálnej obraz v „*pemphigus – like*“ zóne vykazuje intradezmomálnu separáciu, málopočetné až absentujúce desmosómy a perinukleárnu agregáciu tonofilamentových zväzkov. V MG Darierovho typu je EL MI obraz podobný ako u morbus Darier [5].

Diferenciálna diagnóza

Klinicky je MG pomerne jednoducho odlišiteľný od morbus Darier, morbus Hailey-Hailey a pemphigu. Histopatologický obraz je však veľmi podobný, najmä ak sa vyšetrujú malé excízie tkaniva. V bežnej biopтической praxi patológ nachádza v excízii zvyčajne iba jednu či dve drobné lézie, v ktorých epiderme sa tvoria štrbinky. Jednoznačnú diagnózu MG v histopatologickom obraze vylučuje nález iba nešpecifických zmien ako je spongióza. Spongióza a akantolýza môžu supponovať MG. Histopatologickú diferenciálnu diagnostiku najčastejších podobných ochorení uvádzame v Tabuľke č. 1 a 2.

Tabuľka č. 1 • Podrobnejšia histopatologická diferenciálna diagnostika ochorení najčastejšie podobných morbus Grover (upravené podľa 1.)

	Morbus Darier	Morbus Hailey - Hailey	Pemphigus
Charakter lézií	Suprabazálna štrbina	Intraepitelové bully	Intraepitelové bully
Okolité epitel	Intaktný	Porušený	Intaktný
Postihnutie adnex	Áno	Nie	Áno
"Corps ronds"	Áno	Zriedka	Nie
Zápal dermy	Mononukleárny	Mononukleárny	Mononukleárny, eozinofily
PIF	negatívny	negatívny	pozitívny

Tabuľka č. 2 • Všeobecný prehľad diferenciálnej diagnostiky morbus Grover a podobných chorôb kože (voľne upravené podľa literatúry)

Morbus Grover	Niekedy na nerozoznanie od morbus Darier. Lézie sú malé, časovo obmedzené, nápadnejšia akantolýza.
Morbus Darier	Lézie väčšie, prítomnosť dyskeratózy, hyperkeratóza, parakeratóza, menej vyvinutá akantolýza.
Verrukózný dyskeratóm	Samostatná umbilikálna lézia s typickou papilárne usporiadanou štruktúrou.
Morbus Bowen	Nápadné bunkové atypie, atypické mitózy. Neprítomnosť "corpsronds" a "grains"
Morbus Paget	Väčšia atypia buniek, nádorové bunky sú bledé. Neprítomnosť monocelulárnej keratinizácie.
Carcinoma spinocellulare	Individuálna keratinizácia. Invázia epitelu do hĺbky, výrazná zápalová stromálna reakcia.
Keratoma senile	Dyskeratotické zmeny nenápadné, v kóriu výrazný zápalový infiltrát.
Pemphigus (vegetans)	Chýba dyskeratóza.
Morbus Hailey-Hailey	Menšia a menej typická dyskeratóza, zápalová reakcia výraznejšia.
Incontinentia pigmenti	Dyskeratóza menej charakteristická, v zápalovom infiltráte prítomné eozinofily.
Pľuzgiernaté formy erythrodermia ichthyosiformis congenita	Pľuzgiere subepidermálne, dyskeratotické zmeny menej výrazné.

Biopsia kože môže pomôcť rozlíšiť aj Galli-Galli chorobu od MG. Galli-Galli choroba vykazuje podobné predĺženia a interdigitujúce predĺženia „reteridges“, ako v Dowling-Degosovom ochorení. Tiež chýbajú akantolytické zmeny, ktoré sú typické pre MG [7].

Záver

Histopatologické určenie MG môže spôsobiť diferenciálno-diagnostické problémy najmä tým, že ide u nás o zriedkavé ochorenie, s ktorým sa väčšina biptikov

stretáva iba sporadicky. Problémom sú aj malé či minimálne vzorky, v ktorých nemusia byť zachytené typické charakteristiky MG. Nakoniec nevyhnutné pre správnu diagnózu je fungujúca spolupráca patológa s dermatológom, ktorý na základe anamnézy, klinického obrazu a symptómov ochorenia by mal pred biptickým vyšetrením suponovať uvedenú diagnózu MG, ktorú zaznačí do Sprievodného listu pre biptické vyšetrenie.

Literatúra

1. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's Pathology of the Skin. Vol 1. 4th ed. Elsevier Saunders. China 2012, 895 s. ISBN-13:978 1 4160 5649 2
2. Grover RW. Transient acantholytic dermatosis. Arch Dermatol. 1970; 101(4):426-434
3. Riemann H, High WA. Grover's disease (transient and persistent acantholytic dermatosis). *Up To Date*. February 12, 2016; <http://www.uptodate.com/contents/grover-disease-transient-and-persistent-acantholytic-dermatosis>.
4. Braun-Falco O, Plawig G, Wolff HH. Dermatológia a venerológia. Vydavateľstvo Osveta, s. r. o. Martin 2001, 1475 s. ISBN 80-8063-080-1
5. Elder EE. Lever's histopathology of the skin. 10nd ed., Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. Tokyo 2009, 1257 s. ISBN-10: 0-7817-7363-6
6. Streit M, Paredes BE, Braathen LR, Brand CU. Transitory acantholytic dermatosis (Grover disease) an analysis of the clinical spectrum based on 21 histologically assessed cases. Hautartz. 2000 Apr;51(4) 244-249.
7. Weaver J, Bergfeld WF. Grover disease (Transient acantholytic dermatosis). Arch of Pathol and Lab Med. 2009, 133(9): 1490-1494.
8. Zerbawski EJ, Cockerell CJ. Transitory acantholytic dermatosis, June 07, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/1124347-overview>

Problematika výskytu mnohopočetných keratoakantómov, kazuistika a prehľad problematiky

The Problems Connected with the Incidence of Multiple Keratoacanthoma, the Case Report and Review of the Literature

Péčová, T.¹, Vorčáková, K.¹, Péč, J.¹, Bukovinská, Z.¹, Adamicová, K.², Plank, L.¹

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

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

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autori uvádzajú definíciu keratoakantómu, ochorenia s pomerne častým výskytom, jeho patológiu, klinický obraz, klinické varianty, liečbu, prognózu a prevenciu. Ako príklad uvádzajú kazuistiku mnohopočetných keratoakantómov u pacientky s plasmocytómom.

Kľúčové slová: keratoakantómy, plasmocytóm

Abstract

The authors present a definition of keratoacanthoma, a disease with a relatively frequent incidence, its pathology, clinical picture, clinical variants, treatment, prognosis and prevention. They exemplify the case report of multiple keratoacanthoma in a female patient with plasmocytoma.

Key words: keratoacanthoma, multiple plasmocytoma

Úvod

Keratoakantóm (ďalej KA) je epiteliálny nádor kože, charakterizovaný rýchlym rastom histopatologicky s prvkami spinocelulárnej proliferácie, s tendenciou ku spontánnej regresii, vnímaný aj ako benígny kutánný tumor prototyp „pseudomaligného tumoru“ kože, ktorý sa môže transformovať do spinocelulárneho karcinómu [1]. Klinicky rozlišujeme viac typov KA [2]. Lézie sa často vyskytujú na staršej, slnku exponovanej koži, tiež u genodermatóz s genetickou predispozíciou vzniku KA, ako je napríklad xeroderma pigmentosa. KA vzniká aj po prolongovanej aplikácii psoralénu - PUVA liečbe, po lokálnej expozícii chemikáliami (decht, smola, minerálne oleje), u imunosuprimovaných pacientov (po transplantácii kostnej drene, liečbe cyklosporínom, HIV infekcie, po lokálnej imunosupresívnej liečbe, aj po biologickej liečbe molekulami anti-TNF-alfa, napríklad infliximabom [3]. KA vzniká aj u pacientov s ochoreniami skupiny pemfigus, atopická dermatitída, psoriáza, acne conglobata, lupus erythematosus a ďalšie [4]. KA môžu byť tiež asociované so zhubnými viscerálnymi nádormi, ako sú karcinómy gastrointestinálneho traktu, pľúc, genitourinárneho systému, aj pri polypóze hrubého čreva. V léziách KA je možné detegovať vírusy HPV genotypov - 6, - 9, - 14, - 16, - 19, - 25, - 35, - 37, - 48, - 68, - 61 [5]. KA vznikajú na koži v mieste chronickej traumatizácie, po rádioterapii, tiež aj ako

komplikácia liečby imiquimodom [1, 5], ďalej u pacientov so syndrómom Muir-Torre a podobne [6].

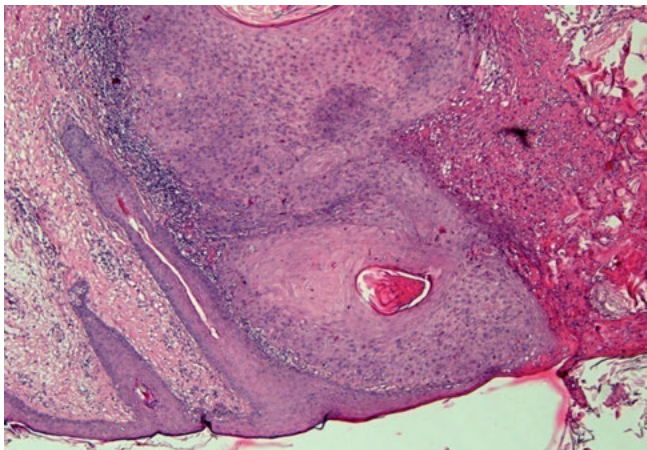
Prezentujeme prehľad problematiky KA a kazuistiku vzniku viacpočetných KA kože predlaktia a pleca, z ktorých jeden sa transformoval do spinocelulárneho karcinómu u pacientky s plasmocytómom.

Kazuistika

61-ročná pacientka, BMI 29,94 (hmotnosť 71 kg, výška 154 cm), nefajčiarka. Pacientka mávala asi pred 10 rokmi opakovane bradavice na rukách, predlaktiach a na tvári. Pred 4 rokmi sa na pravom pleci vytvoril tumor histologicky verifikovaný ako dobre diferencovaný spinocelulárny karcinóm s minimálnym invázivným rastom, liečeným okrem radikálnej dostatočnej excízie aj aktinoterapiou s LD 51,0 Gy. Na pravom predlaktí nastalo pribúdanie tumorózných lézií (Obr. 1), histologicky verifikovaných ako KA, ktoré boli všetky excidované, aby sa v jazve po odstránení pôvodných KA postupne tvorili ďalšie, v celkovom počte 26. Opakované excízie tumorov pravého predlaktia histologicky potvrdili KA s nukleárnou pozitivitou testovaných MMR proteínov (MLH1, MSH, MSH6, PMS2) (Obr. 2, 3). Odobraté tkanivo z troch KA pravého predlaktia vyšetrených PCR metódou na genotypizáciu HPV potvrdilo vo všetkých vyšetrených vzorkách tkaniva prítomnosť HPV 32.



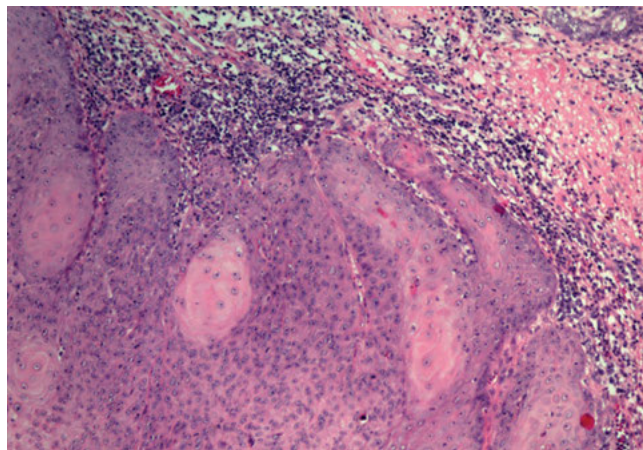
Obr. 1 • Viacpočetné keratoakantómy predlaktia, niektoré sa tvoria v jazve vzniknutej po predchádzajúcej radikálnej excízii keratoakantómov



Obr. 2 • Okraj keratoakantómu. Vidieť „push“ tlakovú proliferáciu okraja nádoru v derme (HE, obj. 10x)

V tom čase bola pacientke zistená prekonaná hepatitída B (HBsAg silno pozitívne). Pre monoklonálnu gamapatiu IgG bola vykonaná trepanobiopsia kostnej drene, ktorá potvrdila 50 % difúznú infiltráciu kostnej drene zrelými plazmocytmi exprimujúcimi monotypický c-Ig typ kappa. V reziduálnej hemopoéze boli prítomné zvyšky všetkých troch radov krvotvorby s maturáciou hemopoézy vyznačenou trilineárnou, bez zmnženia blastov. Interstícium bolo bez známk myelofibrózy (MF0), bez depozít amyloidu, zásoby Fe pigmentu boli zmnžené. Záver – ide o infiltráciu kostnej drene suponovaným plazmocytovým myelómom.

Pred zahájením chemoterapie boli zvýšené celkové IgG 29,67 g/l (norma 5,5-16,3), pri hypogamaglobulinémii IgA 0,25 g/l (norma 0,69-5,17) a IgM 0,28 g/l (norma 0,33-2,93) s vysoko pozitívnym paraproteínom 20,9 g/l (norma 0,0) vo frakcii ELFO gama 27,2 % (norma 7,1-19,5), vysoko pozitívne kappa ľahké reťazce viac ako 189,0 mg/l (norma 3,3-19,4) a lambda ľahké reťazce 6,49 mg/l (norma 5,71-26,3), index kappa/lambda 102,38 (norma 0,26-1,65), tiež so zmenami v periférnom krvnom obraze spojenými s leukopéniou $3,2 \cdot 10^9/l$ (norma 3,9-10,0), poklesom erytrocytov $3,46 \cdot 10^{12}/l$ (norma 3,8-5,2) pri negativite anti-erytrocytných protilátok. V rámci referenčných hodnôt boli všetky hodnoty základnej hemokoagulácie, ostatné hodnoty periférneho krvného obrazu vrátane trombocytov, sérového železa, hepatálnych enzýmov aj laktiko-dehydrogenázy, beta-2 makroglobulínu, obličkových parametrov, mineralogramu a tiež Benc-Jonesovej bielkoviny



Obr. 3 • Detail na spodinu keratoakantómu. Pod nádorom je hustá stromálna reakcia (HE, obj. 20x)

v moči. Pacientka mala ešte vysoko pozitívne sérové hodnoty reumatoidného faktora 122,8 kU/l (norma 0,0-14,0) a homocysteínu 20,95 umol/l (norma 5,0-15,0).

PET-CT vyšetrenie zobrazilo fokálno-difúzne zvýšenie metabolickú aktivitu v kostnej dreni (stavce, proximálne 2/3 femurov, panvové kosti, pravý humerus a ložisko v 10-tom rebre dorzálnu vpravo). Metabolicky boli vysokoaktívne ložiská na koži zodpovedajúce KA. Negatívne boli sérologické hodnoty IgG aj IgM, resp. IgA, Yersínii, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, HIV rovnako ako TPHA. Negatívne boli tiež vyšetrenia PCR DNA EBV, CMV a PCR hepatitída C (HCV RNA). Hranične pozitívne bolo vyšetrenie PCR hepatitídy B 70,0 copies/ml. Pre pozitívitu kultivácie stredného prúdu moču (izolovaná Escherichia coli viac ako $10^6/ml$) bola pacientka liečená cyprofloxacinom 1,0 g denne 10 dní a fluconazolom 50 mg denne 10 dní pre masívnu kultivačnú izoláciu z dutiny ústnej a stolice Torulopsis glabrata. Nasledovala chemoterapia myelómu, ktorá zastavila progresiu a stabilizovala plazmocytóm, a po ktorej sa v priebehu posledných 5 rokov ďalšie KA už netvorili.

Diskusia

KA je morfológicky nódus typickej ružovej farby veľkosti od milimetrov až po niekoľko centimetrov. Solitárne lézie dozrievajú rýchle (obyčajne do 6 – 8 týždňov) do lézií s charakteristickou centrálnou keratinovou zátkou a pomaly spontánne involujúce do 5 – 6 mesiacov.

Vznik a vývoj KA typicky prebieha v 3 rastových fázach: proliferáčnej, maturačnej (vyzrievacej) a involučnej.

V proliferáčnej fáze dochádza k rapidnému zväčšovaniu lézie, v podobe symetrických pevných erytematóznych papúl hladkého povrchu. Lézia môže dorásť do 1 – 2,5 cm v priebehu 6 – 8 týždňov. Tento jav nie je bežný pre *squamous cell carcinoma* (SCC), ktoré zvyčajne rastú dlhšie – niekoľko mesiacov až roky.

V maturačnej fáze sú KA v podobe pevných, symetrických nódov erytematóznej farby alebo farby kože. Lézia prestáva rásť a udržiava si charakteristický vulkánovitý tvar s centrálnym kráterom vyplneným keratinovou „zátkou“.

V *involučnej fáze* asi 50 % KA podlieha spontánnej rezolúcii s uvoľnením keratínových hmôt a následnou rezorpciou tumoru. Tento proces trvá asi 4 – 6 týždňov, ale môže trvať aj 1 rok. Regresiu lézií KA charakterizujú keratotické čiastočne nekrotické noduly, ktoré progredujú do plochých lézií eliminujúcich keratínové zátky, eventuálne zanechávajú hypopigmentové jazvy. Mechanizmus involúcie KA nie je úplne známy, ale pravdepodobne má imunologický podklad. Na rozdiel od KA, pri SCK kože k spontánnemu zániku lézie nedochádza.

Mikroskopický obraz KA sa mení v závislosti od rastovej fázy, ale plne vyvinutý („vzretý“) tumor má nasledovné histomorfologické črty. Na rozdiel od SCK, ktorý je väčšinou asymetrický, sa javí ako dobre ohraničená a symetricky formovaná lézia vulkánovitého tvaru so „zobákovito“ zahnutými okrajmi, ktoré léziu čiastočne pokrývajú. Postihnutá časť epidermy je akantoticky proliferovaná a má exofyticko-endofytický charakter rastu. Keratinocyty vykazujú mierny stupeň atypii aj mitotickej aktivity, avšak výraznejšia pleomorfia buniek nebýva diagnostikovaná. Ich cytoplazma často nadobúda svetlo eozinofilný („sklovitý“) vzhľad. V postihnutej epiderme možno pomerne často nájsť mikroabscesy tvorené zhlukmi neutrofilov s regresívne zmenenými akantolytickými keratinocytmi. Tieto mikroabscesy nie sú typické pre SCK. V centre KA sa vyskytuje „kráter“ vyplnený veľkým množstvom keratínových hmôt vo forme „zátky“. K ulcerácii lézie väčšinou nedochádza. Medzi nádorovo zmenenou a okolitou intaktnou epidermou je ostré rozhranie, čím sa odlišuje od SCK, pri ktorých štruktúry karcinómu súvisle prechádzajú do priľahlej epidermy, ktorá často vykazuje znaky aktinickej keratózy. Pri keratoakantóme je rozhranie medzi tumorom

a strómou ostré a v kóriu môže byť rôzne intenzívny zápalový infiltrát, v ktorom je výraznejšia prímies eozinofilov. Naopak, pri SCK eozinofily absentujú a skôr prevládajú plazmocyty. Dôležité je, že KA môžu byť ojedinele sprevádzané aj intravaskulárnou aj perineurálnou inváziou, ich nález teda ešte jednoznačne nevylučuje diagnózu KA. Hoci ide o znaky agresívneho biologického správania tumoru, resp. o fenomén malignity, na rozdiel od SCK nie sú pri KA asociované s nepriaznivým klinickým priebehom a nie sú negatívnym prognostickým ukazovateľom. S postupnou regresiou KA dochádza k zániku lézie, fibróze kória s lichenoidným typom zápalového infiltrátu, tvorby nešpecifického zápalového granulačného tkaniva a eventuálne vzniku atrofickej jazvy. Prehľadná sumarizácia základných histomorfologických rozdielov medzi KA a SCK kože je prezentovaná v tabuľke č. 1. Aj napriek pomerne širokej škále uvedených „diskriminačných“ znakov je problémom pre väčšinu z nich ich nízka špecificita pre konkrétny typ lézie. K piatim najrelevantnejším kritériám patrili „zobákovité“ zakončenie okrajov a ostrá hranica medzi léziou a strómou, ktoré podporovali diagnózu KA, a ulcerácia, početné mitózy a výraznejšia pleomorfia nádorových buniek, ktoré zasa favorizovali diagnózu SCC. V ťažkých prípadoch však ani kombinácia uvedených 5 kritérií nebola úplne spoľahlivá na jednoznačné stanovenie diagnózy. Ťažké, resp. hraničné prípady by mali byť manažované ako SCK. Aj v aktuálnej WHO klasifikácii kožných nádorov sa odporúča kódovať KA ako „*well-differentiated squamous cell carcinoma, keratoacanthoma variant*“, v ICD-O klasifikácii 8071/1, s následnou *in extenso* chirurgickou terapiou, a v hraničných prípadoch opúšťať dg. L.85.8 [9].

Tabuľka č. 1 • Diferenciálna diagnostika medzi keratoakantómom a skvamocelulárnym karcinómom

Marker	Keratoakantóm	SCK
Ki-67	variabilná expresia (index cca. 26 % - 55 %)	variabilná expresia (index cca. 42 % - 46 %)
PCNA	+ prevažne v parabazálnych a bazálnych častiach lézie	+ prevažne difúzna
p53	+ v 8 % - 66 % prípadov v parabazálnych a bazálnych častiach lézie	+ v 71 % - 76 % prípadov prevažne difúzna
p16	variabilná expresia	variabilná expresia
Cyclin A a B	+ prevažne v parabazálnych a bazálnych častiach lézie	+ prevažne difúzna
AT-1 receptor	vysoká expresia	nízka až chýbajúca expresia
Oncostatin N	+ častejšia (95 %)	+ zriedkavejšia (63 %)
Dezmogleín 1 a 3	+ výrazná pericelulárna	+ juxtankleárna resp. negativita
Syndecan-1	vyššia expresia	nižšia expresia
Sialyl -Tn	vyššia expresia	nižšia expresia
Aktivita telomerázy	+ zriedkavejšia (17 %)	+ častejšia (65 %)
COX-2	+ zriedkavejšia (8 %)	+ častejšia (65 %)
Bcl-x	+ zriedkavejšia akcentovaná v hornej polovici lézie	+ častejšia, prevažne difúzna
Laminin 322	expresia slabá, fokálna	expresia intenzívna difúzna
Cytokeratín 10	expresia vyššia	expresia nižšia
Stromelyzín -3	+ v peritumoróznej zóne zriedkavejšia	+ v peritumoróznej stróme častejšia
TGF-alfa	expresia častejšia a difúzna	expresia zriedkavá a fokálna

Z praxe možno hodnotiť ako jeden z najdôležitejších diskriminačných pomocných faktorov pomerne rýchly vznik KA oproti dlhšie vznikajúcemu SCK. Údaj o dobe trvania ochorenia v Sprievodnom liste pre vyšetrenie bioptického materiálu je teda jedným z veľmi dôležitých pri hodnotení týchto dvoch histopatologicky podobných, ale biologickým správaním odlišných lézií [10].

KA sa najčastejšie vyskytuje na koži s ochlpením, lézie KA sa však vyskytovali aj v dutine ústnej, subunguálne, na sliznici genitálu a na konjunktívach [6]. Málo sa vie o patogenéze a o presne známych mechanizmoch regresie KA v podmienkach absencie akejkoľvek liečby. Štúdie exprese a mutácií onkoproteínu p53 poukazujú, že asi vo viac ako 10 % prípadov sa na vzniku KA podieľajú spomenuté mutácie [7]. Opísané sú viaceré klinické varianty KA, dokonca rôzne typy môžu byť u jedného a toho istého pacienta. Obrovské KA dosahujúce až veľkosť 15 cm sa predilekčne vyskytujú na nose a dorze rúk. Ich rast môže byť spojený s deštrukciou tkaniva [6].

Keratoacanthoma centrifugum marginatum charakterizujú mnohopočetné anulárne, polycyklické alebo cirkulárne tumory, dosahujúce až 20 cm v priemere, rastúce na lokalizovanom mieste, obyčajne tvári, hrudníku a na končatinách. Ich involúcia je pomalšia ako u solitárnych KA [6]. Mnohopočetné KA (typ Ferguson-Smith) je familiárna autozomálne dominantná forma genodermatózy s množstvom, niekedy až stovkami KA s histologickým obrazom identickým so solitárnym KA [6]. Generalizované eruptívne KA (Grzybowski) charakterizujú stovky až tisíce folikulárnych keratotických papúl diseminovaných po celom tele, predovšetkým na miestach vystavovaných slnku – na tvári, situovanými periokulárne so vznikom ektropia. Lézie môžu byť aj na slizniciach, napríklad genitálnych [6]. Subunguálne sa KA odlišujú od ostatných typov KA, majú tendenciu perzistovať v distálnom nechťovom lôžku s následnou rýchlou deštrukciou lôžka aj

kosti [6, 8]. KA slizníc sa môže lokalizovať na sliznici dutiny ústnej, nazálnej sliznici, konjunktíve, na sliznici genitálií. Vyznačujú sa pomalou progresiou kráteriniformných lézií, pretrvávajúcich mesiace a roky. Na slizniciach dutiny ústnej a genitálií sa nezriedka vyskytujú generalizované eruptívne KA, typ Grzybowski [6].

V prípade prezentovanej pacientky išlo o mnohopočetné recidivujúce KA, vznikajúce v prostredí onkologického ochorenia a prekonanej infekcie vírusom hepatitídy B, v jednej lézii transformované do spinocelulárneho karcinómu HPV pozitívneho. Liečebný efekt bol zaznamenaný po chemoterapii plazmocytómu.

Liečba

V prípade, že nedochádza k spontánnej regresii KA, je potrebná radikálna chirurgická excízia aj s histologickým vyšetrením pre možnú transformáciu do spinocelulárneho karcinómu. Neodporúča sa odber materiálu na histologické vyšetrenie *punch* biopsiou. Liečebne môže byť použitá deštrukcia lézií s použitím laserov, elektrokoagulácie, kryochirurgie s použitím tekutého dusíka. Tieto metodiky však neumožňujú následné histologické vyšetrenie deštruovaného tkaniva. Veľmi dobrý liečebný efekt možno dosiahnuť po rádioterapii. Liečebný efekt má tiež topická intralezionálna instilácia methotrexátu [11], bleomycínu, 5-fluorouracilu, interferónu alfa 2a, resp. triamcinolonu a tiež lokálne aplikovaný imiquimod. Mnohopočetné KA je možné liečiť systémovo podávanými retinoidmi, methotrexátom, cyklofosfamidom alebo 5-fluorouracilom. Úspešnou liečebnou metódou je aj fotodynamická liečba PDT [6]. Agresívne KA môžu byť úspešne liečené inhibítorom receptora epidermálneho rastového faktora – erlotinibom. V prípadoch KA refraktérnych na liečbu je potrebné pátrať aj po onkologickom ochorení viscerálnych orgánov. Najlepšou preventívnou metódou je fotoprotekcia.

Literatúra

1. Foxton G, Delaney T. Eruptive keratoacanthoma and squamous cell carcinoma complicating imiquimod therapy: Response to oral acitretin. *Australasian J Dermatol* 2011;52: 66-69.
2. Karas A, Khachemoune A. Keratoacanthoma: A tumor in search of a classification. *Int J Dermatol* 2007;46: 671-679.
3. Esser AC, Abril A, Fayne S. Acute development of multiple keratoacanthomas and squamous cell carcinomas after treatment with infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2004;50: 75-77.
4. Schwartz RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:1.
5. Barysch MJ, Kamarashev J, Lockwood LL, Dummer R. Successful treatment of multiple keratoacanthoma with topical imiquimod and low-dose acitretin. *J Dermatol* 2011;38: 390-392.
6. Cerroni L, Kerl H. Keratoacanthoma (Chapter 117) 1312-1319. In Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine* 2012 McGraw- Hill Medical; New York: 3061.
7. Oro AE, et al. Basal cell carcinomas in mice overexpressing Sonic Hedgehog. *Science* 1997;276: 817-821.
8. Stoeckner PE, et al. Solitary subungual keratoacanthoma arising in an MSH2 germline mutation carrier: Confirmation of a relationship by immunohistochemical analysis. *Dermatology* 2009; 219: 174-179.
9. Weedon D, et al. Acanthomas. In Le Boit, P. (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Skin tumours*, IARC Press, Lyon, 2006; 44-47.

10. Bartoš V. Diferenciálna diagnostika keratoakantómu a skvamocelulárneho karcinómu kože v biopctickej praxi. Dermatolog. Prax 2013, 7 (2-3): 56-59.
11. Moss M, Weber E, Hoverson K, Montemarano AD. Management of keratoacanthoma: 157 tumors managed with surgery or intralesional methotrexate. Dermatologic Surgery 2019;00: 1-7.

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 prehľadnenie 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

Ložisková psoriáza

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

Psoriatická artritída (nehradená indikácia)

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

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:

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

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere. **Účinná látka:** ixekizumab 80 mg v 1 ml. **Indikácie:** liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Liečba aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD)*. **Kontraindikácie:** závažná precitlivosť na liečivo alebo na pomocné látky, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Opatrnosť u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou. Ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu alebo ak sa infekcia stane závažnou, podávanie Taltzu prerušte, kým sa infekcia nevylieči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvažte protituberkulóznú liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivosti*. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní Taltzu pacientom so zápalovým črevným ochorením vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy a pacienti majú byť dôkladne sledovaní. Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. Taltz obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie a infekcie horných dýchacích ciest. Ďalej boli hlásené: tinea, herpes simplex, chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, neutropénia, trombocytopenia, angioedém, anafylaxia, orofaryngeálna bolesť, nevoľnosť, žihľavka, vyrážka, ekzém*. Približne u 1 % pacientov s ložiskovou psoriázou sa potvrdili neutralizačné protilátky súvisiace so zníženou klinickou odpoveďou. Približne u 8 % pacientov s PsA boli potvrdené neutralizačné protilátky bez pozorovaného vplyvu na koncentráciu alebo účinnosť lieku*. **Interakcie:** protizápalová liečba môže ovplyvniť hladiny CYP450 - preto sa má zvažiť 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 súčasťou 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, chrániť 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:** ● Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. ● Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, keď odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu (*disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nebola dostatočná. ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná. **Dávkovanie:** **Ložisková psoriáza:** Odporúčaná dávka je 300 mg sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. **Psoriatická artritída:** U pacientov so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu anti TNFα (*inadequate responders*, IR) je odporúčaná dávka 300 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. U ostatných pacientov je odporúčaná dávka 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. * Na základe klinickej odpovede sa dávka môže zvýšiť na 300 mg. **Ankylozujúca spondylitída:** Odporúčaná dávka je 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. **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:** Po uvedení lieku na trh sa u pacientov používajúcich Cosentyx zaznamenali závažné 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 zvoliť antituberkulóza liečba. **Zápalové ochorenie čriev:** U pacientov, ktorí sa liečia Cosentyxom a majú zápalové ochorenie čriev, vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy, je potrebná opatrnosť. Pacienti majú byť dôsledne sledovaní. **Reakcie z precitlivlosti:** 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.

* Všímnite si, prosím, zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Balenie: 2 naplnené perá. **Registračné číslo:** EU/1/14/980/005. **Dátum poslednej revízie:** Október 2018

Poznámka: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpisaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, Tel.: +421 2 5070 6111, www.novartis.sk

* Až 5 rokov sa zachovalo takmer 100 % miery odpovede PASI.
1. Bissonnette 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 Venereol. 2018 Feb 14. doi: 10.1111/jdv.14878. [Epub ahead of print]