

4/2020

Ročník 8

ISSN 1339-5297

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

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ

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

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Redakčná rada

Prof. MUDr. Katarína Adamcová, CSc.
MUDr. Zuzana Baranová, PhD.
Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, CSc.
Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.
Mgr. Zuzana Kalabová
MUDr. Tomáš Kampe
MUDr. Peter Kozub, PhD.
Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.
MUDr. Ján Lidaj
MUDr. Soňa Málišová

MUDr. František Neuwirth
MUDr. Peter Osuský, PhD.
Prof. MUDr. Martin Péč, PhD.
MUDr. Klaudia Péčová, jr., PhD.
Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.
MUDr. Katarína Polláková, PhD.
RNDr. Vladimír Straka
MUDr. Lenka Turoňová, PhD.
MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.
MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Vydavateľ

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

Adresa pre korešpondenciu:

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

Návrh obálky, grafická úprava:

Mgr. Art. Eva Brezinová, ARTD; BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, e-mail: beriss@beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

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

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

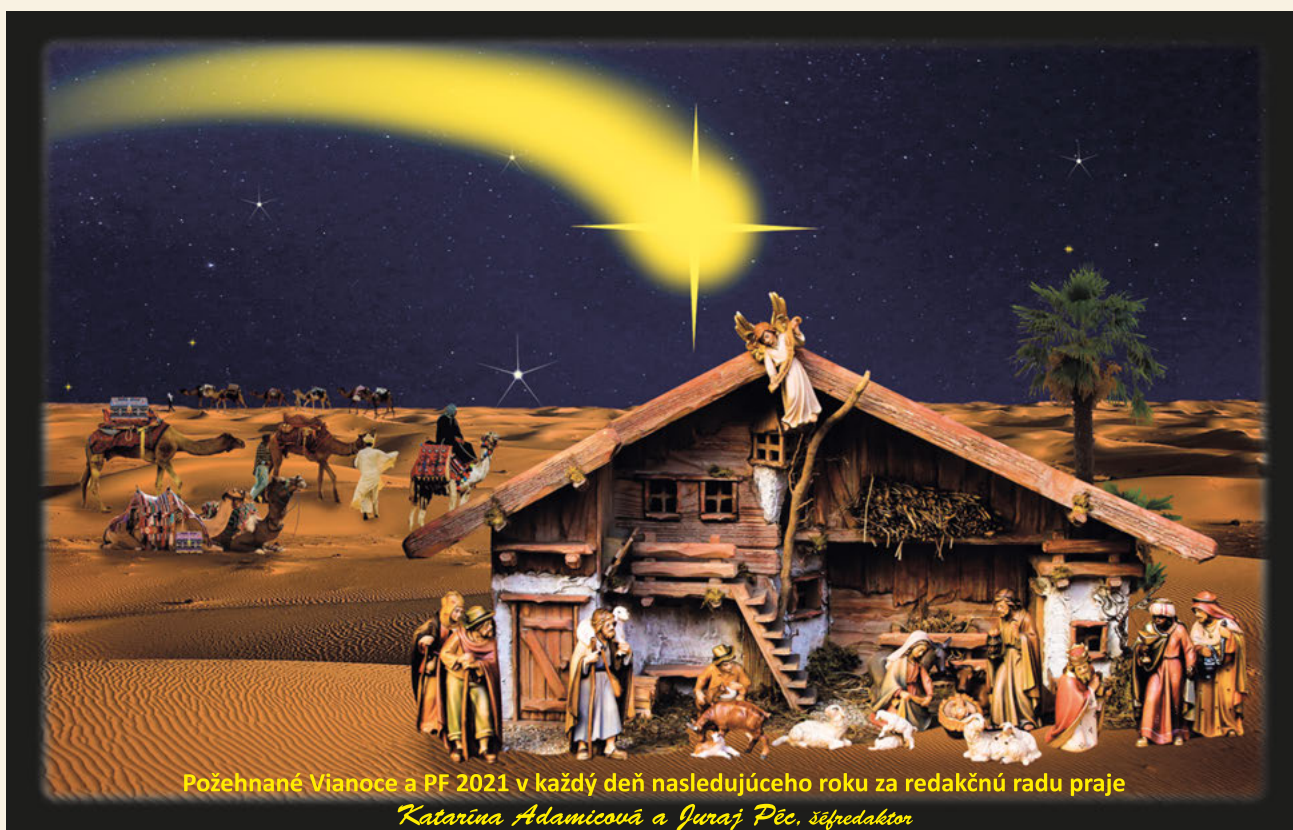
Nepredajné, ISSN: 1339-5297, Registrácia MK SR: EV 4783/13

Dátum vydania: 4. štvrťrok 2020

©2020, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL



OBSAH

	Psoriatická artritída Psoriatic Arthritis 4 Maňka, V., Maňková, A., Beláková, G.
	Úspešný switch na brodalumab v rámci skupiny IL-17 (po predchádzajúcom selhnutí secukinumabu) 9 MUDr. Lenka Čáková
	Klinicky účinný „switch“ biologík v terapii ložiskovej psoriázy The Clinically Effective Biologics „Switch“ in the Treatment of Plaque Psoriasis 13 Breznická, M.
	Liečba pemphigus vulgaris a pemphigus foliaceus, výber a voľne spracované podľa európskych GUIDELINES spracoval Péc, J. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV) 17 P. Joly, B. Horvath, A. Patsatsi, S. Uzun, R. Bech, S. Beissert, R. Bergman, P. Bernard, L. Borradori, M. Caproni, F. Caux, G. Cianchini, M. Daneshpazhooh, D. De, M. Dmochowski, K. Drenovska, J. Ehrchen, C. Feliciani, M. Goebeler, R. Groves, C. Guenther, S. Hofmann, D. Ioannides, C. Kowalewski, R. Ludwig, Y.L. Lim, B. Marinovic, A.V. Marzano, J.M. Mascaró Jr., D. Mimouni, D.F. Murrell, C. Pincelli, C.P. Squarcioni, M. Sárdy, J. Setterfield, E. Sprecher, S. Vassileva, K. Wozniak, S. Yayli, G. Zambruno, D. Zillikens, M. Hertl, E. Schmidt

23	Trombiculosis v dermatológii Trombiculosis in Dermatology Fetisovová Ž., Adamicová K.
28	COVID-19 a jeho mimopľúcne orgánové komplikácie COVID-19 and its Extrapulmonary Organ Complication Pěč, MJ., Kučeríková, M., Sokol, J., Nehaj, F., Mokáň, M. jr., Galajda, P., Mokáň, M.
34	Biologická liečba a COVID-19 Biologics and COVID-19 Part, M.

Meníme životy pacientov k lepšiemu

Pokračujeme v inováciách pre zlepšenie kvality života pacientov...



Vylepšené aplikačné pero MYCLIC[®]

jazyková verzia platná v SR

Skrátená informácia o lieku

Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok • Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok • Enbrel 50 mg prášok na injekčný roztok • Enbrel 50 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok • Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke • Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke • Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere • Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie.
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 receptoru p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu. **Farmakoterapeutická skupina:** Imunosupresívum, 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, pediatrická psoriáza s plakmi. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Enbrel sa podáva subkutánne. Odporúčaná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne, v liečbe psoriázy možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov a následne 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná kontinuálna liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov. Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. **Deti a dospievajúci:** juvenilná idiopatická artritída (vek ≥ 2 roky): 0,4 mg/kg (max. 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne, alebo 0,8 mg/kg (max. do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. 10 mg inj. liekovka môže byť vhodnejšia u detí s telesnou hmotnosťou do 25 kg. Prerušenie liečby sa má 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. **Pediatrická psoriáza s plakmi (vek > 6 rokov):** 0,8 mg/kg (max. 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne do 24 týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Sepsa, riziko sepsy. Aktívna infekcia, vrátane chronickej, alebo lokalizovanej. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** 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 častiach klinických štúdií sa pozorovalo viac prípadov lymfómu v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov na liečbu TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných malignít. Opatnosť sa vyžaduje u pacientov s anamnézou malignity, alebo ak sa malignita rozvinula. V sledovaniach 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 nemelanómnej rakoviny kože. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov. Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Odporúča sa, aby boli deti pacienti imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami ešte pred začatím liečby. Hlásili sa zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie. U pacientov s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatnosť. U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia a periférne demyelinizačné ochorenia. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca (KZS) sa musí postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich Enbrel. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1%) nové prípady KZS. U pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu sa má Enbrel používať s opatnosťou. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy. **Interakcie:** Neodporúča sa kombinovať Enbrel s anakinrou, abataceptom, opatnosť sa vyžaduje v kombinácii so sulfasalazínom. **Gravidita a laktácia:** Ženy v reprodukčnom veku: Ženy v reprodukčnom veku majú zvážiť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby. Enbrel sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné. 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. **Uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). **Neuchovávať v mrazničke.** Táto skrátená informácia o lieku je určená pre odbornú verejnosť. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Pred podaním lieku sa oboznámte s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).** Dátum aktualizovania skrátenej informácie o lieku: 4. 12. 2019. Upravené podľa SPC schváleného EMA 14.11.2019. *Všimnite si prosím zmeny v Súhrne charakteristických vlastností lieku. 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.

Literatúra: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Enbrel, 14.11.2019, dostupné na: www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=78433; navštívené: 6.4.2020.



PFIZER Luxembourg SARL, o. z.

Pribinova 25, 811 09 Bratislava, tel.: 02/3355 5500, fax: 02/3355 5499, www.pfizer.sk

Psoriatická artritída

Psoriatic Arthritis

Maňka, V., Maňková, A., Beláková, G.

MEDMAN s.r.o., Reumatologické ambulancie a Centrum klinického skúšania, Martin, Čadca

korešpondencia: medmansro@gmail.com

Súhrn

Psoriatická artritída patrí do veľkej skupiny autoimunitných zápalových ochorení spojiva. Je jednou z manifestácií psoriázy. Obvykle je komorbiditou asi u 10 – 40 % pacientov s kožnou formou, ale nie je neobvyklá ani ako jediný prejav psoriázy. Klinický výskum v oblasti liečby psoriázy vrátane jej foriem zažíva v poslednom desaťročí obrovský rozmach a je spolu s výskumom v oblasti liečby reumatoidnej artritídy v popredí výskumu cielenej biologickej a nebiologickej liečby.

Kľúčové slová: psoriatická artritída, biologická liečba, DMARDs

Abstract

Psoriatic arthritis belongs to a large group of autoimmune inflammatory diseases of joints. It is one of psoriasis manifestations. It is usually a comorbidity in about 10 – 40 per cent patients having the skin form, but it is not unusual as a sole manifestation of psoriasis either. In the late decade the clinical research into the psoriasis treatment including its forms has been undergoing a tremendous boom and together with the research in the field of the rheumatoid arthritis treatment it is in the forefront of the research into the targeted biological and nonbiological treatment.

Key words: psoriatic arthritis, biological treatment, DMARDs

Úvod

Psoriatická artritída patrí do veľkej skupiny autoimunitných zápalových ochorení spojiva. Je jednou z manifestácií psoriázy. Obvykle je komorbiditou asi u 10 – 40 % pacientov s kožnou formou, ale nie je neobvyklá ani ako jediný prejav psoriázy. Incidencia je približne rovnaká ako pri reumatoidnej artritíde a stúpa v severských krajinách [1, 2].

Etiológia nie je zatiaľ úplne známa, ale na vzniku sa podieľajú okrem genetickej predispozície aj faktory, ktoré zohrávajú úlohu aj pri vzniku ostatných zápalových ochorení spojiva ako sú infekcie, úrazy, lieky, stres, fajčenie. Rizikovými faktormi rozvoja kĺbovej formy u pacientov s psoriázou zohráva lokalizácia v oblasti vlasovej časti hlavy, v blízkosti kĺbov alebo šľachových úponov, dĺžka trvania ochorenia a rozsah postihnutia kože, prítomnosť postihnutia nechtového lôžka.

Patogeneticky bol dokázaný rozdiel medzi psoriatickou a reumatoidnou artritídou (a to aj pri veľmi podobnom klinickom priebehu polyartikulárnej formy psoriatickej artritídy a reumatoidnej artritídy) a zároveň príbuznosť s ostatnými spondylartritídami (ankylozujúca spondylitída, nediferencované spondylartritídy, ...). Na rozdiel od reumatoidnej artritídy prvotným miestom zápalu nie sú bunky synovie, ale práve úpony blízko lokalizovaných šliach, odkiaľ sa následne zápalová reakcia šíri do kĺbu. Preto je entezitída u psoriatickej artritídy (a u ostatných spondylartritíd) oveľa častejšia a výraznejšia ako pri iných zápalových ochoreniach spojiva [3].

Reumatológovia v minulosti odporovali 5 rôznych **foriem a priebehov ochorenia**, to samozrejme nevylučuje ani ich kombináciu. Sú to: asymetrická oligoartritída, symetrická polyartikulárna forma, forma s prevažujúcim postihnutím distálnych interfalangeálnych kĺbov, mutilujúca artritída, postihnutie axiálneho skeletu (sakroileitída, spondylitída).

S psoriázou sa spájajú aj **mimokĺbové, mimokožné a mimonechtové prejavy**, medzi ktoré patrí uveitída, iridocyklitída, konjunktivitída, zápalové ochorenia čreva (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) [4].

Dlhodobá cirkulácia zápalových a prozápalových cytokínov a faktorov v krvnom riečisku výrazne zvyšuje riziko subklinického zápalu cievnej steny a spolu s ostatnými faktormi (znížená mobilita, vedľajšie účinky liekov, ...) aj ostatných komponentov metabolického syndrómu. Kardiovaskulárna morbidita výraznou mierou znižuje priemernú dĺžku života u neliečených alebo nedostatočne liečených pacientov [5].

V roku 2006 experti z panelu GRAPPA navrhli dodnes akceptované **kritéria CASPAR** na diagnostiku psoriatickej artritídy. Ich senzitivita je však pomerne nízka – 91,4 %, zato majú vysokú špecifickosť – 98,7 %. Podľa nich má pacient psoriatickú artritídu vtedy, keď u neho pri zápalovom ochorení kĺbov potvrdíme prítomnosť aspoň ďalších 3 kritérií: psoriáza v rodinnej alebo osobnej anamnéze (1 kritérium) alebo súčasne prítomná psoriáza (1 kritérium + 1 kritérium za osobnú anamnézu), nechtová psoriáza (1 kritérium), negativita reumatoidného faktora

(1 kritérium), prítomnosť alebo anamnéza (dokumentovaná reumatológom), daktylitída (1 kritérium), röntgenový nález juxtaartikulárnej kostnej novotvorby (1 kritérium) [6].

Úskalía diagnostiky a následne včasnej a účinnej liečby však spočívajú v kvalite medziodborovej spolupráce. Najčastejšie problémy s ktorými sa autorský kolektív stretáva:

1. dermatovenerológ vyšetruje pacienta s nie úplne jednoznačným kožným nálezom a do zdravotnej dokumentácie neuvedie, že by mohlo ísť s veľkou pravdepodobnosťou o kožné prejavy psoriázy. V tomto prípade nemožno čakať, že reumatológ bude mať väčšie skúsenosti s vyhodnotením kožných prejavov ako dermatovenerológ a správne vyhodnotí kožné zmeny ako jedno z kritérií kĺbovej psoriázy;
2. praktický lekár alebo špecialista diferenciálne nediagnostikuje nechťové zmeny ale lieči ich antitymokinikami. Opäť nemožno čakať, že reumatológ s menšími skúsenosťami a obmedzenými diagnostickými metódami správne vyhodnotí nechťové zmeny u pacienta ako jedno z kritérií kĺbovej psoriázy;
3. nadmerné spoliehanie sa na laboratórne parametre ako je sedimentácia erytrocytov, C-reaktívny proteín. Nie je známy ani používaný žiaden jednoznačný a spoľahlivý indikátor zápalovej aktivity u psoriatickej artritídy. Normálna sedimentácia a normálna hladina C-reaktívneho proteínu v žiadnom prípade nevylučuje psoriatickú artritídu ani jej aktívne formy. Dokonca u obmedzeného súboru pacientov s najhoršou (mutilujúcou) formou ochorenia, ktorých autorský kolektív lieči, nebol C-reaktívny proteín nikdy vyšší nad dvojnásobok normálnej hladiny;
4. nesprávne hodnotenie röntgenologických nálezov rádiológmi, ktorí často juxtaartikulárnu kostnú novotvorbu nesprávne hodnotia ako známky pokročilej osteoartrózy.

Vhodná a účinná **liečba** vychádza zo vzájomnej diskusie s pacientom, z posúdenia aktivity ochorenia, prítomnosti komorbidít a lokalít a foriem postihnutia. Pri všetkých muskuloskeletálnych prejavoch je dôležitý liečebný telocvik (plne postačuje v domácich podmienkach). Pri nízkej aktivite alebo axiálnom postihnutí začíname farmakologickú liečbu nesteroidovými antiflogistikami. Na dosiahnutie protizápalového efektu je však nutné používať ich v submaximálnom a kontinuálnom dávkovaní. Nemajú však efekt na kožné prejavy. Pri vyššej aktivite ochorenia je možné použiť lieky zo skupiny DMARDs (chorobu modifikujúce lieky) – veľká väčšina z nich má účinnosť aj na kožné a nechťové prejavy a takisto dokážu spomaliť

až zastaviť rádiologickú progresiu ochorenia. Nie je však problém používať aj tie, ktoré rádiologickú progresiu nedokážu zastaviť, ak u pacienta pravidelne vyšetrujeme, že k rádiologickej progresii ochorenia nedochádza. Glukokortikoidy majú v liečbe osobitné postavenie nielen v lokálnom podávaní (topické steroidy, intraartikulárna instilácia), ale aj ako vhodná kombinácia k liekom zo skupiny DMARDs. V nízkom dávkovaní majú relatívne málo vedľajších účinkov, ktoré nemusíme až tak často kontrolovať (na rozdiel pri DMARDs) a tak ich veľká skupina pacientov uprednostňuje.

Moderné spôsoby liečby spočívajú v blokovaní špecifických imunitných dejov a reakcií, ich cena je vzhľadom k nákladom na výskum vyššia a preto je dostupnosť limitovaná. Prvé z nich boli zamierené na **blokovaníe TNF-alfa** (faktor nekrotizujúci tumory alfa). U nás sú dostupné etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab. Tie majú výhodu, že ich účinnosť bola potvrdená aj u reumatoidnej artritídy a u pacientov, kde nie je úplne diferenciálno-diagnosticky psoriatická artritída od reumatoidnej artritídy rozlíšená, a sú veľmi dobrou voľbou. Takisto vstupom výrobcov biosimilárnych produktov na trh sa ich dostupnosť výrazne rozšírila. Následne sa skúšali a skúšajú blokátory iných cytokínov a interleukínov, väčšina z nich však nemá také široké indikačné možnosti ako blokátory TNF-alfa. Účinnosť na psoriatickú artritídu sa potvrdila pri blokovaní interleukínu 12/23, 17.

Všetky vyššie spomenuté sú umelo pripravené protilátky (bielkovinovej povahy), nazývame ich **biologická liečba**, a preto ich liekové formy sú obmedzené na roztoky na intravenózne resp. subkutánne podávanie.

Iným moderným prístupom je príprava **syntetických cielených DMARDs**. Chemicky ide o malé molekuly, ktoré cielene blokujú jednotlivé stupne patofyziologických procesov. Na rozdiel od biologickej liečby sa dajú pripraviť do perorálnych liekových foriem a ich cena výroby (nie náklady na výskum) je výrazne nižšia. Z výsledkov klinických štúdií sa ako veľmi sľubné javí blokovaníe niektorých kináz. Inhibítory Janusových kináz sú už dostupné aj na Slovensku, aj keď zatiaľ len v indikácii liečby reumatoidnej artritídy. Účinnosť pri liečbe psoriatickej artritídy bola však v klinických štúdiách potvrdená a indikácia je schválená EMA. V klinickom skúmaní sú inhibítory kináz jednotlivých prozápalových interleukínov (napríklad pre interleukín 1). Autorský tím pracuje na väčšom počte klinických skúšaní, čo je dobré nielen pri rozšírení ich vlastných vedeckých a medicínskych poznatkov, ale aj pre ich pacientov, keď im môžeme ponúknuť nové spôsoby liečby ďaleko predtým, ako budú v našom podfinancovanom verejnom zdravotnom systéme pre nich dostupné.

Literatúra

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *ArthritisRes.* 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):265-272.
2. 1. Psoriasis – epidemiology. 2. Psoriasis – prevention and control. 3. Public Health. 4. Skin Diseases. World Health Organization. Allen KD, Golightly YM. State of the evidence. *CurrOpinRheumatol.* 2015;27(3):276-283.

3. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *ArthritisResTher* 2005; 7: R569–R580.
4. Boehncke WH, Boehncke S. Comorbidities in psoriatic arthritis. *Z Rheumatol*. 2013; 72(8): 779-783.
5. Maňka V, Galajda P, Ságová I, Klimentová A, Dedinská I, Prídavková D, Kantárová D, Mokáň M. Metabolický syndróm pri zápalových ochoreniach spojiva. *Diabetes a obezita*. Roč. 12, č. 23 (2012), 85-91.
6. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, et al. Consensus on core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1167-1170.

CELOSVETOVO PRVÝ
JAK INHIBÍTOR SCHVÁLENÝ
NA LIEČBU RA¹

Ked' vaším pacientom nestačí liečba csDMARDs, MÔŽETE IM PREDPÍSAŤ XELJANZ²⁻⁴

RÝCHLA A PRETRVÁVAJÚCA TYPICKÁ VLASTNOSŤ XELJANZU

ÚČINNOSŤ^{*5-9}

- Celosvetovo liečených viac ako 115000 pacientov.¹⁰
- Schválený v kombinácii s MTX aj v monoterapii.¹⁵⁻⁸
- Bezpečnostný profil overený viac ako 9 ročným sledovaním.^{2,9,11-13}

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

XELJANZ 5 mg filmom obalené tablety, XELJANZ 10 mg filmom obalené tablety, XELJANZ 11 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskada>

Zloženie: Každá filmom obalená tableta obsahuje tofacitinib citrát zodpovedajúci 5 mg tofacitinibu. Každá 10 mg filmom obalená tableta obsahuje tofacitinib citrát zodpovedajúci 10 mg tofacitinibu. Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tofacitinib citrát zodpovedajúci 11 mg tofacitinibu. **Lieková forma:** Filmom obalená tableta, tableta s predĺženým uvoľňovaním. **Charakteristika:** Tofacitinib je silný selektívny inhibitor rodiny JAK. **Farmakoterapeutická skupina:** Selekatívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA29. **Indikácie:** Tofacitinib v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú na jeden alebo viaceré choroby modifikujúce antrieumtické lieky alebo ktorí ich netolerujú. Tofacitinib sa v prípade intolerancie voči MTX alebo vtedy, keď liečba MTX nie je vhodná, môže podávať ako monoterapia. Tofacitinib v kombinácii s MTX je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú na predchádzajúcu liečbu choroby modifikujúcej antrieumtickým liekom (DMARD, disease-modifying antirheumatic drug), alebo ktorí ju netolerujú. Tofacitinib je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (UC), ktorí nedostatočne odpovedali, prestali odpovedať alebo netolerovali konvenčnú liečbu alebo biologický liek. **Dávkovanie:** RA a PsA: Odporúčaná dávka je 5 mg podávaných dvakrát denne, táto dávka sa nesmie prekročiť. RA: 11 mg podávaných jedenkrát denne, táto dávka sa nesmie prekročiť. UC: Odporúčaná dávka je 10 mg podávaných perorálne dvakrát denne na indukciu liečby počas 8 týždňov a 5 mg podávaných dvakrát denne počas udržiavacej liečby. Odporúča sa nezačať s dávkovaním u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov nižším ako 750 buniek/mm³, s absolútnym počtom neutrofilov nižším ako 1 000 buniek/mm³ a s hladinou hemoglobínu nižšou ako 9 g/dl. Preušenie dávkovania alebo trvalé ukončenie liečby môže byť potrebné pri manažmente laboratórnych abnormalít súvisiacich s dávkou vrátane lymfopénie, neutropénie a anémie. U pacientov s ťažkou (klienens kreatinín < 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa musí dávkovanie znížiť na 5 mg

jedenkrát denne, keď je pri normálnej funkcii obličiek indikované dávkovanie 5 mg dvakrát denne. Dávkovanie sa musí znížiť na 5 mg dvakrát denne, keď je pri normálnej funkcii obličiek indikované dávkovanie 10 mg dvakrát denne. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek musia zostať na zníženej dávke aj po hemodialýze. Tofacitinib sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre Child Pugh C). U pacientov vo veku 75 rokov a starších je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov. Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku od 0 do menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, aktívna tuberkulóza, závažná infekcie, ako je sepsa, alebo oportúnne infekcie, ťažká porucha funkcie pečene, gravidita a laktácia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Tofacitinib sa nesmie používať u pacientov s RA v kombinácii s biologickými liekmi a silnými imunosupresívmi ako sú azathioprin, 6-merkaptopurin, cyklosporín a takrolimus. Boli hlásené závažné a niekedy až život ohrožujúce infekcie. V klinických štúdiách bola frekvencia závažných infekcií u pacientov vo veku 65 rokov a starších liečených tofacitinibom vyššia ako u pacientov mladších. U pacientov starších ako 65 rokov sa liečba tofacitinibom má zvažovať iba vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna vhodná alternatívna liečba. ^{*} Nesmie sa začať podávať u pacientov s aktívnymi infekciami vrátane lokalizovaných infekcií. Liečba sa musí prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia, oportúnna infekcia alebo sepsa. Pred podaním a počas podávania musia byť pacienti vyšetrení a testovaní na latentnú alebo aktívnu TBC infekciu podľa príslušných usmernení. Pacienti s latentnou TBC, ktorých test je pozitívny, musia byť pred podaním liečenia štandardnou antituberkulóznou liečbou. Boli pozorované prípady reaktívacie vírusov a reaktívacie herpes vírusu (napr. herpes zoster). Vplyv na reaktívciu chronického vírusového hepatitídy nie je známy. Skríning na vírusovú hepatitídu sa musí vykonať pred začiatkom liečby v súlade s klinickými usmerneniami. Existuje možnosť, že tofacitinib ovplyvňuje obranyschopnosť hosťateľa voči malignitám. Po pozorovaní výskyt lymfómov, účinkov tofacitinibu na rozvoj lymfómu nie je istý. Boli pozorované ďalšie typy maligných ochorení, vrátane rakoviny pľúc, rakoviny prsníka, melanómu, rakoviny prostaty a rakoviny pankreasu. Účinnosť tofacitinibu na rozvoj a priebeh malignit nie je známy. U pacientov liečených tofacitinibom boli hlásené prípady nemelanomovej rakoviny kože. U pacientov liečených tofacitinibom boli pozorované závažné venózne tromboembolizmy (VTE), vrátane pľúcnej embólie (PE), z ktorých niektoré boli fatálne a trombozy hlbokých žíl. V klinickej štúdií s tofacitinibom bolo pozorované zvýšené riziko VTE v porovnaní s inhibítormi TNF, ktoré bolo závislé od dávky. Tofacitinib 10 mg dvakrát denne na udržiavaciu liečbu sa neodporúča u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí majú známe rizikové faktory pre VTE, okrem prípadov, keď nie je k dispozícii žiadna vhodná alternatívna liečba. ^{*} Zaznamenali prípady intersticiálnej choroby pľúc (z ktorých niektoré mali fatálne následky), boli hlásené prípady gastrointestinálnych

perforácií, úloha inhibície JAK pri týchto udalostiach nie je známa. Pacienti s novovzniknutými abdominálnymi príznakmi a príznakmi musia byť ihneď vyšetrení s cieľom včasnej identifikácie gastrointestinálnej perforácie. Po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s podávaním tofacitinibu hlásené prípady hypersenzitívity spôsobenej liekom. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu; vyskytli sa závažné reakcie. V prípade výskytu akýchkoľvek závažnej alergickej alebo anafylaktickej reakcie musí byť podávanie tofacitinibu okamžite prerušené. U niektorých pacientov bol zvýšený výskyt zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov. Ak existuje podozrenie na liekom vyvolané poškodenie pečene, podávanie sa musí prerušiť, kým sa táto diagnóza nevyuči. Vyskytli sa zvýšenia lipidových parametrov (celkový, LDL aj HDL cholesterol). Hodnotenie lipidových parametrov sa musí vykonať 8 týždňov po začiatku liečby. Pacientom sa má poskytovať starostlivosť podľa klinických usmernení pre kontrolu hyperlipidémie. Odporúča sa nepodávať živé očkovacie látky súčasne s tofacitinibom. Očkovanie živými očkovacími látkami musí prebehnúť aspoň 2 týždne, ale radšej 4 týždne, pred začiatkom liečby. Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami s galaktózovou intoleranciou, lapónskym deficitom laktázy alebo s glukózo-galaktózovou malabsorpciou tento liek nesmú užívať. **Interakcie:** Súčasné podávanie s inými indukčnými CYP (napr. rifampicín) môže viesť k zníženiu klinickej odpovede alebo k jej strate. Súčasné podávanie silných indukčtov CYP3A4 s tofacitinibom sa neodporúča. **Nežiaduce účinky:** Časté: nazofaryngitída, anémia, bolesť hlavy, hypertenzia, kašeľ, bolesť brucha, zvracanie, hnačka, nauzea, gastritída, dyspepsia, vyrážka, artralgia, únava, periférny edém, únava, zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi. Najčastejšími závažnými nežiaducimi účinkami boli závažné infekcie. Najčastejšími závažnými infekciami boli pneumónia, celulitída, herpes zoster, infekcia močových ciest, divertikulitída a apendicitída. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Ako preventívne opatrenie je použitie počas gravidity kontraindikované. Ženám vo fertilnom veku sa musí odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby a aspoň 4 týždne po poslednej dávke. Ako preventívne opatrenie je použitie počas dojčenia kontraindikované. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Tofacitinib nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Táto skrátená informácia o lieku je určená pre odbornú verejnosť. Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Pred podaním lieku sa oboznámiť s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum aktualizovania skráteného informácie o lieku:** 5.3.2020. ***Všimnite si prosím zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku. Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Europe MA EELG, 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) dňa 31.1.2020.

^{*} Rýchly nástup účinku do 2 týždňov, pretrvávajúca účinnosť viac ako 8 rokov.^{2,9}

[†] XELJANZ v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú na jeden alebo viaceré choroby modifikujúce antrieumtické lieky alebo ktorí ich netolerujú. XELJANZ sa v prípade intolerancie voči MTX alebo vtedy, keď liečba MTX nie je vhodná, môže podávať ako monoterapia.

csDMARD—klasický syntetický chorobu modifikujúci antrieumtický liek; DMARD—chorobu modifikujúci antrieumtický liek; JAK=Janusova kináza; MTX=metotrexát; RA=reumatoidná artritída

Literatúra: 1. Tlačová správa spoločnosti Pfizer. Dostupné na: <http://press.pfizer.com/press-release/multimedia-us-food-and-drug-administrationapproves-pfizers-xeljanz-tofacitinib-citrate>. Navštívené február 2019. 2. Súhrn charakteristických vlastností lieku XELJANZ, dátum revízie textu 31.1.2020. 3. Singh JA et al. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1–26. 4. Smolen JS et al. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 534–542. 5. van Vollenhoven RF et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 508–519. 6. van der Heijde D et al. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 559–570. 7. Fleischman R et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 495–507. 8. Strand V et al. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 307–318. 9. Wollenhaupt J et al. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10). 10. Pfizer, data on file. 11. Curtis JR et al. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 683–688. 12. Cohen SB et al. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1253–1262. 13. Strand V et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76, supplement 2, 2017, 284.



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

XELJANZ
(tofacitinib citrát)
5 mg tablety

Enstilar®

kalcipotriol + betametazón
DERMÁLNA PENA

Od septembra
aj na Slovensku
Inovatívna dermálna pena

Efektívna terapia psoriázy

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

Skrátená informácia o lieku

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

Referencie:

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

Reklama na liečivý prípravok

LEO®

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

MAT-38033

Úspěšný switch na brodalumab v rámci skupiny IL-17

(po předchozím selhání secukinumabu)

MUDr. Lenka Čáková

Klinika nemocí kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Anamnéza

Pacient je 48letý muž, který pracuje jako soukromý zemědělec. Od roku 2017 se léčí s arteriální hypertenzí, kvůli níž užívá Triplixam (perindopril, indapamid, amlodipin). Jiné komorbidity a alergie neguje.

Dosavadní léčba psoriázy

Pacient se s psoriázou léčí od roku 1996, kdy se u něj objevila ložiska ve kšticí, na dolních končetinách a v oblasti loktů, v následujícím roce se projevy nemoci rozšířily na celé tělo. Muž byl opakovaně léčen v sanatoriu prof. Novotného, léčba zahrnovala jak fototerapii, tak i lokální léčbu. Naposledy podstoupil v roce 2011 tříměsíční fototerapii s UVB o vlnové délce 311 nm.

Následně pacient změnil kožní ambulanci. Skóre PASI¹ v té době dosahovalo 24,4 a v září 2012 mu byl nasazen metotrexát v dávce 15 mg týdně, který byl podáván po dobu 7 měsíců. Léčba byla snášena dobře, nicméně efekt byl malý, a navíc docházelo k elevaci jaterních testů.

Po roční pauze pacient přešel na biologickou léčbu, prvním podávaným preparátem byl adalimumab. Skóre PASI¹ v té době dosahovalo 15,9. Po necelých 3 měsících léčby si pacient stěžoval na myalgie a současně se aktivita onemocnění zvýšila (PASI¹ 21,9). Z tohoto důvodu pacient přešel na ustekinumab. Po 4 letech musel být pro nedostatečnou účinnost pacient switchován na secukinumab, první preparát z třídy IL-17.

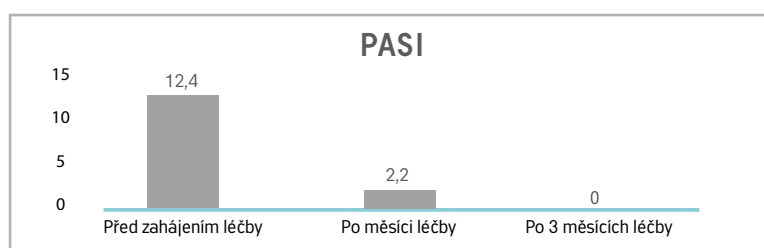
Nasazení nové terapie

V září 2019 došlo ke zhoršení kožních projevů – objevila se mapovitá ložiska se šupením na přední straně bérců, tmavě červená ložiska na kolenou, mapovitá ložiska na trupu a ložiska na horních končetinách. Nejvíce postižené byly v této době dolní končetiny (30–49 % povrchu). PASI¹ opět přesáhlo hranici 10 (dosahovalo hodnoty 12,4), takže pro nedostatečnou účinnost dosavadní terapie byla zahájena léčba přípravkem Kyntheum® (brodalumab) v doporučeném dávkovacím schématu. Brodalumab patří také do třídy IL-17, ale má odlišný mechanismus účinku. Na rozdíl od secukinumabu, který neutralizuje cytokin IL-17 A, brodalumab blokuje podjednotku RA receptoru pro IL-17, tedy blokuje i další relevantní cytokiny, které se podílejí na vzniku psoriatického zánětu. Jsou to IL-17 A, C, E, F a heterodimer A/F.²

Zhodnocení aktuální terapie

Pacient přichází 4 týdny po nasazení již 4. linie biologické léčby (Kyntheum®) pro zhodnocení nástupu účinku terapie. Léze na rukou vymizely, stejně jako začervenání, na přední straně bérců zůstaly mapovité hyperpigmentace v menším rozsahu (10–29 % povrchu; PASI¹ 2,2). Pacient nezaznamenal žádné nežádoucí účinky a je s léčbou spokojen. Stejně tak lze celkové zhodnocení účinnosti, bezpečnosti a compliance uzavřít jako výborné (obrázek 3, obrázek 4).

Po 3 měsících terapie se veškeré kožní projevy zcela zhojily (PASI¹ 0; obrázek 5, obrázek 6) a pacient je s léčbou i nadále velmi spokojen. Nežádoucí účinky terapie se neobjevily.



Graf 1: Skóre PASI¹ v průběhu léčby



Úspěšný switch na brodalumab v rámci skupiny IL-17

(po předchozím selhání secukinumabu)

MUDr. Lenka Čáková

Klinika nemocí kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Hradec Králové



Obrázek 1: Stav při nasazení brodalumabu – ložiska na loktech



Obrázek 3: Po čtyřech týdnech léčby přípravkem Kyntheum®



Obrázek 5: Stav po 3 měsících léčby přípravkem Kyntheum®



Obrázek 2: Stav při nasazení brodalumabu – ložiska na kolenou



Obrázek 4: Po čtyřech týdnech léčby přípravkem Kyntheum®



Obrázek 6: Stav po 3 měsících léčby přípravkem Kyntheum®

Zkrácená informace léčivého přípravku

Název léčivého přípravku: Kyntheum® 210 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** Předplněná injekční stříkačka obsahuje brodalumabum 210 mg v 1,5 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje brodalumabum 140 mg. **Léková forma:** Injekční roztok (injekce). **Indikace:** Léčba středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. **Dávkování:** Doporučená dávka je 210 mg ve formě subkutánní injekce v týdnech 0, 1 a 2, následovaná dávkou 210 mg každé 2 týdny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku, aktivní Crohnova nemoc u klinicky významné aktivní infekce např. aktivní tuberkulóza. **Zvláštní upozornění:** Případy nových nebo exacerbovaných zánětlivých střevních onemocnění byly hlášeny s inhibitory IL-17, proto se Kyntheum® nedoporučuje pacientům se zánětlivým střevním onemocněním. Byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování, včetně dokonání sebevražd. Většina pacientů, u kterých se objevilo sebevražedné chování, měla v anamnéze depresi a/nebo sebevražedné představy a chování. Byly hlášeny vzácné případy anafylaktických reakcí. Přípravek může zvyšovat riziko infekcí. Jestliže se plánuje použít přípravek u pacientů s chronickou infekcí nebo s opakovanou infekcí v anamnéze, je třeba postupovat opatrně. Doporučuje se, aby pacienti v souladu s místními imunizačními předpisy podstoupili všechna potřebná očkování ještě před zahájením léčby přípravkem. **Interakce:** Současně s přípravkem se nesmí podávat živé vakcíny. Fertilita, těhotenství a kojení: Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně 12 týdnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání brodalumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** Časté - chřipka, dermatofytózy, bolest hlavy, orofaryngeální bolest, průjem, nauzea, artralgie, myalgie, únava, reakce v místě injekce. Méně časté - kandidózy, neutropenie, konjunktivitida. **Vzácné - anafylaktická reakce.** **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Přípravek se smí uchovávat v krabici a při pokojové teplotě (do 25 °C) maximálně po dobu 14 dnů, a to pouze jednou. Jakmile se přípravek vyjme z chladničky a nechá se ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C), musí se použít do 14 dní nebo zlikvidovat. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1155/001, EU/1/16/1155/002. **Způsob výdeje a hrazení:** Výdej je vázán na lékařský předpis. **Léčivý přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** **Datum revize textu:** 22.7.2020. Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte plnou verzi souhrnu údajů o přípravku.

¹ Psoriasis Area and Severity Index (Index rozsahu a závažnosti psoriázy)

² Baker KF, et al. Ann Rheum Dis 2018;77(2):175–187



Ako je pre Adama
dôležité PASI* 100?

kyntheum®

Brodalumab

ČISTÉ SEBAVEDOMIE

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

Rýchly nástup účinku²

Vysoká miera zhojenia³

Dlhodobý účinok³

*PASI, index rozsahu a závažnosti psoriázy.

Skrátená informácia o lieku

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

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

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

LEO®

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

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

 **Tremfya**TM
(guselkumab)

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

**PRVÝ
SELEKTÍVNY
IL-23
INHIBÍTOR**

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



**Preukázaný dlhodobý
terapeutický efekt⁴**



**Pohodlný
dávkový režim
(7 injekcií počas prvých
52 týždňov)**



Skrátaná informácia o lieku TREMFYA®

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. **Názov lieku a lieková forma:** Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere. **Účinná látka:** Každá naplnená injekčná striekačka resp. každé naplnené injekčné pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku. **Indikácie:** Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Tremfya samotná alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (DMARD) nebola dostatočná alebo ju netolerovali. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Dávkovanie a spôsob podávania:** **Ložisková psoriáza:** Odporúčaná dávka Tremfy 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. **Psoriatická artritída:** Odporúčaná dávka Tremfy je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. U pacientov s vysokým rizikom poškodenia kĺbov možno podľa klinického úsudku zvážiť dávku 100 mg každé 4 týždne. V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď ani po 24 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby. Tremfya je určená na subkutánne použitie. Podrobné informácie nájdete v SPC. **Špeciálne skupiny pacientov:** Nie je potrebná úprava dávky u pacientov vo veku ≥ 65 rokov. O pacientoch vo veku ≥ 65 rokov sú dostupné obmedzené, resp. veľmi obmedzené informácie. Použitie Tremfy sa neskúmalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Bezpečnosť a účinnosť Tremfy u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. **Osobitné upozornenia:** Tremfya môže zvýšiť riziko infekcie. Pred začatím liečby Tremfou sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulóznou liečba sa má zvážiť pred začatím liečby Tremfou u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivosti, podávanie Tremfy sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby Tremfou sa má zvážiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným Tremfou sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba Tremfou prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie. Niektoré vážne reakcie z precitlivosti sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivosti, podávanie Tremfy sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou sa pozorovala zvýšená incidencia zvýšených hodnôt pečenejých enzýmov u pacientov liečených Tremfou q4w v porovnaní s pacientmi liečenými Tremfou q8w alebo placebom. Pri predpisovaní Tremfy q4w pri psoriatickej artritíde sa odporúča vyhodnotenie pečenejých enzýmov na začiatku liečby a naďalej v rámci bežnej liečby pacienta. Ak sa spozoruje zvýšenie ALT alebo AST a existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, podávanie Tremfy sa má dočasne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevytlúči. * Podrobné informácie nájdete v SPC. **Nežiaduce reakcie:** Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek bola infekcia horných dýchacích ciest. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou boli v skupinách liečených Tremfou častejšie hlásené zvýšené hladiny transamináz ALT a AST (8,6 % v skupine s q4w a 8,3 % v skupine s q8w) v porovnaní s placebovou skupinou (4,6%) a takisto bol častejšie hlásený znížený počet neutrofilov v skupine liečenej Tremfou (0,9 %) ako v skupine s placebom (0 %). Podrobné informácie nájdete v SPC. **Interakcie:** Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450. Bezpečnosť a účinnosť Tremfy v kombinácii s imunosupresívi, vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa nezhodnotili. **Tarchavosť 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 Tremfy počas gravidity. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojené dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť liečbu Tremfou alebo sa vyhnúť jej začiatku so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Tremfou pre ženu. **Predávkovanie:** V prípade predávkovania sledujte u pacienta prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a bezodkladne začnite náležitú symptomatickú liečbu. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Tremfya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Balenie:** Tremfya je dostupná v balení obsahujúcom jednu naplnenú injekčnú striekačku a vo viacpočetnom balení obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky, alebo v balení obsahujúcom jedno naplnené injekčné pero a vo viacpočetnom balení obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné pero. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C), chrániť pred mrazom a svetlom. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko. **Registračné čísla:** EU/1/17/1234/001, EU/1/17/1234/002, EU/1/17/1234/003, EU/1/17/1234/004. **Dátum poslednej revízie textu:** 11/2020

*Všimnite si prosím zmeny v informácii o produkte.

Liek je viazaný na lekársky predpis. Liek je hrađený z verejného zdravotného poistenia v indikácii stredne závažná až závažná ložisková psoriáza. Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa prosím s úplnou informáciou o lieku. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) je dostupný na vyžiadanie na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, s. r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/3240 8400, <https://www.janssen.com/slovakia/>

Referencie: 1. Súhrn charakteristických informácií o lieku Tremfya 100 mg injekčný roztok, dátum revízie textu: 12/2019. 2. Blauvelt A, Papp K, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-IL-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of moderate- to -severe psoriasis: results from the phase III VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76:405-417. 3. Reich K, Armstrong AW, Foley P. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active-comparator controlled VOYAGE 2 trial. J Am Dermatology. 2017;76(3):418-431. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.042. 4. Griffiths CEM, Papp K, Kimball AB, et al. Two-year efficacy and safety of guselkumab for treatment of moderate to severe psoriasis: phase 3 VOYAGE 1 trial. Oral presentation presented at: 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology; September 13-17, 2017; Geneva, Switzerland.

Janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

CP-199015

Klinicky účinný „switch“ biologík v terapii ložiskovej psoriázy

The Clinically Effective Biologics „Switch“ in the Treatment of Plaque Psoriasis

Breznická, M.

Dermatovenerologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

korešpondencia: breznicka.maria1@gmail.com

Súhrn

Zavedenie biologických liekov významne prispelo k terapeutickému arzenálu liečby psoriázy. Napriek tomu, nie všetci pacienti dobre reagujú na svoje prvé alebo druhé biologikum, a preto musia byť liečení iným biologickým liekom. Preto sa v súčasnej klinickej praxi stáva bežným meniť biologické lieky za účelom dosiahnutia zlepšeného klinického stavu pacientov so psoriázou. Novou skupinou biologík sú anti-IL-23 inhibítory. Guselkumab je prvý selektívny inhibítor anti-IL-23, ktorý je na Slovensku schválený ako prvolíniová biologická liečba stredne závažnej až závažnej psoriázy. Autorka v článku prezentuje výsledky klinických skúšaní fázy III doplnené o kazuistiku.

Kľúčové slová: psoriáza, guselkumab

Abstract

The introduction of biologic agents has made an important contribution to the therapeutic arsenal for treating psoriasis. Nevertheless, not all patients respond well to their first biologic agent and thus need to be treated with another biologic agent. So it has become common in current clinical practice to switch biologic agents in order to achieve an improved clinical goal in patients with psoriasis. A new class of biologics are anti-IL-23 inhibitors. Guselkumab is the first selective inhibitor of anti-IL-23, which has been approved in Slovakia as the first-line biological therapy. The author presents the results of phase III clinical trials and a case report.

Key words: psoriasis, guselkumab

Úvod

Rozvoj modernej biologickej liečby v posledných rokoch umožnil prehĺbiť znalosti o patogenéze psoriázy, rizikách súvisiacich so psoriázou a o často združených zápalových ochoreniach. V súčasnosti máme k dispozícii širší výber biologických liekov, čo nám umožňuje podávať oveľa účinnejšiu cieľnú liečbu pacientom, ktorá zabezpečí dosiahnutie dlhodobej remisie ochorenia a výrazné zlepšenie kvality života pacientov.

Guselkumab je plne humánný imunoglobulín G1 lambda (IgG1λ), monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na p19 podjednotku IL-23, následkom čoho je blokovanie iniciácie dráhy IL-23 a následné uvoľňovanie ďalších prozápalových cytokínov [1].

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s placebom a adalimumabom bola hodnotená v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných štúdiách fázy III s dospelými pacientmi so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu. Štúdie VOYAGE 1 a VOYAGE 2 hodnotili účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s placebom a adalimumabom u 1829 dospelých pacientov [2].

VOYAGE 1 hodnotil účinnosť ročnej kontinuálnej liečby, kde guselkumab bol signifikantne účinnejší ako adalimumab a placebo. V 16. týždni liečby guselkumabom v porovnaní s placebom dosiahlo IGA 0/1 signifikantne viac pacientov (85,1 vs. 6,9 %) a rovnako aj zlepšenie PASI o 90 % (73,3 % vs. 2,9 %).

Porovnateľne vyšší počet pacientov liečených guselkumabom dosiahol v 16. týždni úplné alebo takmer úplné vymiznutie príznakov psoriázy (PGA 0/1) v porovnaní s adalimumabom (85,1 % vs. 65,9 %), PASI 75 dosiahol 91,2 % vs. 73,1 % a PASI 90 dosiahol 73,3 % vs. 49,7%. Výskyt nežiaducich účinkov a závažných nežiaducich účinkov v ramene guselkumabu a adalimumabu bol porovnateľný. Najčastejšími nežiaducimi účinkami bola nazofaryngitída a infekty horných dýchacích ciest [3].

VOYAGE 2 hodnotil rovnako účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s adalimumabom a placebom, pričom guselkumab znovu preukázal svoju superioritu. Táto štúdia sa od VOYAGE 1 líšila tým, že liečba bola prerušovaná a umožňovala zmenu liečby z adalimumabu na guselkumab. V 28. týždni boli pacienti s PASI 90 opätovne randomizovaní na guselkumab alebo placebo, a následne pri strate účinku o 50 % nastavení na guselkumab. Priemerný čas udržania PASI 90 bol 15,2 týždňa, pričom prejavy sa začali zhoršovať

v 5. týždni po vynechaní lieku. 66 % pacientov, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90 v 28. týždni liečby adalimumabom dosiahlo odpoveď PASI 90 po 20-tich týždňoch po zmene liečby na guselkumab. Výsledky štúdie VOYAGE 2 popri tom, že potvrdili signifikantne lepšiu účinnosť guselkumabu v porovnaní s adalimumabom a placebom v sledovaných ukazovateľov účinnosti (PASI 90, 75, IGA 0/1 v týždni 16 a v týždni 24 i v parametri PASI 100), zároveň priniesli aj pozitívne výsledky účinnosti guselkumabu u pacientov prevedených z adalimumabu na liečbu guselkumabom [4].

Recentne, v priebehu roka 2020, boli publikované trojročné dáta (v 156. týždni) sumárne vyhodnocujúce účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v štúdiách VOYAGE 1 a VOYAGE 2.

Odpovede PASI v skupine pacientov pôvodne liečených adalimumabom, ktorí boli prevedení na guselkumab boli porovnateľné s pacientmi liečenými guselkumabom až do týždňa 100 i 156. Takisto odpovede IGA 0/1 a DLQI 0/1 boli porovnateľné v oboch skupinách [5].



Obr. 1 • Pacient pred zahájením liečby guselkumabom

Kazuistika

40-ročný pacient (výška 170 cm, hmotnosť 80 kg, BMI 27,7) pracujúci ako elektrikár, s 20-ročnou anamnézou ložiskovej psoriázy, so psoriatickou onychodystrofiou, s výrazným postihnutím kapilícia, s pozitívnou rodinnou anamnézou psoriázy u starého otca z otcovej strany. Bolesť kĺbov pacient neudával. V detstve mával časté infekty horných dýchacích ciest, v 13. rokoch absolvoval tonzilektómiu. V súčasnosti sa okrem psoriázy na nič nelieči.

Prvé prejavy psoriázy začali v roku 2000, najskôr v kapilícii, potom s progresiou na miesta predilekčnej lokalizácie psoriázy - lakty, kolena, predkolenia, chrbát, neskôr na nechty rúk a nôh. Spúšťacím faktorom bol pravdepodobne negatívny emotívny zážitok v práci (smrteľný úraz kolegu). Opakované stomatologické a ORL vyšetrenia boli bez nálezov fokusov.

Kúpeľnú liečbu pacient absolvoval tri razy v Smrdákoch s prechodným krátkodobým efektom. Lokálna liečba kortikoidnými a keratolytickými externami ako aj UVB fototerapia mali len minimálny efekt na prejavy psoriázy.

Z celkovej liečby užíval v roku 2007 štyri mesiace acitretín v dávke 0,5 mg/kg/deň, avšak bez efektu na psoriázu, ktorá ďalej progredovala. Ročná liečba cyklosporínom A v dávke 2,5 mg/kg/deň (od novembra 2008 do novembra 2009), bola nakoniec pre nedostatočný efekt ukončená. V decembri 2009 bola u pacienta zahájená liečba metotrexátom v dávke 7,5 mg/týždenne, ale gastrointestinálna intolerancia neumožnila v ďalšej liečbe pokračovať. Pacient absolvoval ORL, stomatologické a urologické vyšetrenie, ktoré fokusy vylúčili, pľúcne vyšetrenie vylúčilo tuberkulóznú infekciu.

Vzhľadom na rozsah psoriázy (PASI 20), výrazný dopad na kvalitu života mladého pacienta (prítomnosť psoriázy na viditeľných miestach - uši, čelo, kapilícium, horné končatiny, nechty) bola indikovaná biologická liečba. Od februára roku 2010 do marca roku 2015 bol pacient liečený infliximabom. Posledný rok liečby infliximabom bol sprevádzaný postupným znižovaním účinnosti v podobe novotvorby numulárnych psoriatických prejavov na trupe a horných končatinách, čo bolo dôvodom ukončenia liečby. V máji 2015 bola zmenená biologická liečba na adalimumab, počas ktorej došlo ku

regresii psoriázy na trupe a končatinách, pretrvávala mierna psoriatická onychodystrofia a diskkrétne psoriatické ložiská v kapilíciu. Od začiatku roku 2019 progredoval nález psoriázy v kapilíciu, objavila sa aj novotvorba gutátnych a numulárnych psoriatických ložísk na trupe a horných končatinách. Napriek intenzívnej súbežnej lokálnej liečbe keratolytikami, kortikoidnými externami a kalcipotriolom nedochádzalo ku zlepšeniu lokálneho nálezu - PASI 12,7 (Obr. 1). Pacient bol odoslaný na ORL a stomatologické vyšetrenie, ktoré fokus nepreukázali, pacient priznával stresové obdobie v práci. Reumatologické vyšetrenie vylúčilo psoriatickú artritídu, psoriatická onychodystrofia pretrvávala.

V júni roku 2019 bola zmenená biologická liečba na guselkumab v odporúčanej dávkovacej schéme. Už po prvých dvoch podaniach došlo u pacienta ku výraznému zlepšeniu kožného nálezu – PASI 1,2 a po treťom podaní zaznamenávame PASI 100 - klinickú regresiu psoriatických prejavov na tele a v kapilíciu, prejavy psoriázy sú vyhojené pozápalovými hyperpigmentáciami (Obr. 2). V neposlednom rade hodnotíme aj výrazné zlepšenie kvality života pacienta. Po roku liečby guselkumabom došlo ku kompletnému odrasteniu nechťov postihnutých psoriázou na rukách a nohách.



Obr. 2 • Pacient počas liečby guselkumabom, postupná regresia psoriázy

Záver

Vývoj biologických liekov prináša nové molekuly, ktoré umožňujú postupne dosahovať vyššie terapeutické ciele (PASI 90 až PASI 100) u väčšieho množstva pacientov.

Je potrebné neustále sa snažiť o zlepšovanie klinického stavu pacienta, nerezignovať pri snahe o zlepšovanie PASI, upravovať/meniť liečbu. Zmenou liečby môžeme zabezpečiť nielen zlepšenie až regresiu psoriázy, ale aj výrazne skvalitniť život nášho pacienta.

Literatúra

1. European Medicines Agency. Tremfya 100 mg: product information and public assessment report. Accessed 1 March 2019, Available from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>. Published 2017.
2. SPC TREMFYA November 2020, Available from: https://www.janssen.com/slovakia/sites/www_janssen_com_slovakia/files/tremfya-zip.pdf.
3. Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis – evidence to date. *Drugs in Context* 2019; 8: 212594. DOI: 10.7573/dic.212594 3 of 11 ISSN: 1740-4398.
4. Reich K, Armstrong AW, Foley P. Efficacy and safety of guselkumab, an antiinterleukin-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 comparatore controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Dermatology*. 2017;76(3): 418-431. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.042.
5. Reich K, MD, Christopher EM, Griffiths, MD, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am AcadDermatol* 2020;82:936-945.

*Tento článok vznikol s podporou spoločnosti Janssen, Johnson & Johnson, s.r.o.
EM-48943*

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



VIETE ROZPOZNAŤ
POKROČILÚ
SYSTÉMOVÚ
MASTOCYTÓZU
NA PRVÝ POHĽAD?

RYDAPT®
midostaurín

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

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

Prezentácia: mäkké kapsuly. Každá mäkká kapsula obsahuje 25 mg midostaurínu. **Indikácie:** Rydapt je indikovaný: • v kombinácii so štandardnou indukčnou chemoterapiou daunorubicínom a cytarabínom a konsolidačnou chemoterapiou vysokými dávkami cytarabínu, pre pacientov s kompletnou odpoveďou s následnou monoterapiou Rydaptom ako udržiavacou liečbou a u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloidnou leukémiou (AML), s pozitívnou mutáciou FLT3 • ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s agresívnou systémovou mastocytózou (ASM), systémovou mastocytózou spojenou s hematologickou neopláziou (SM-AHN), alebo mastocytovou leukémiou (MCL). **Dávkovanie a spôsob podávania:** • AML: Odporúčaná dávka Rydaptu je 50 mg perorálne dvakrát denne. Rydapt sa dávkuje 8-21. deň cyklov indukčnej a konsolidačnej chemoterapie a potom pre pacientov s kompletnou odpoveďou každý deň v monoterapii ako udržiavacia liečba až do relapsu po dobu 12 cyklov pozostávajúcich z 28 dní. • ASM, SM-AHN a MCL: Odporúčaná úvodná dávka Rydaptu je 100 mg perorálne dvakrát denne. Liečba má pokračovať, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevykysytne neprijateľná toxicita. **Úprava dávkovania:** Manažment nežiaducich reakcií (ADR) môže vyžadovať prerušenie liečby, redukcii dávky alebo ukončenie liečby. U pacientov s mierne alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú klinické skúsenosti obmedzené a nie sú žiadne údaje u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek. U pacientov s mierne alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa neuskutočnila žiadna štúdia. U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná úprava dávkovania. U detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť Rydaptu. **Kontraindikácie:** • Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Súbežné podanie silných induktorov CYP3A4, napr. rifampicín, lubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), karbamazepín, enzalutamid, fenyltín. **Upozornenia:** • Neutropénia a infekcie: Rydapt môže spôsobovať ťažkú neutropéniu. Je na vzávisle možné prerušenie liečby. Pravidelne sa majú sledovať počty bielych krviniek, najmä na začiatku liečby. Akákoľvek aktívna závažná infekcia má byť zvládnutá pred začatím liečby Rydaptom. Pacienti užívajúci Rydapt musia byť sledovaní a okamžite manažovaní v prípade prejavov infekcie. • Porucha funkcie srdca: V štúdiách ASM, SM-AHN a MCL sa pozorovali prechodné zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory a kongestívne zlyhávania srdca u pacientov liečených Rydaptom. Rydapt sa má používať opatrne u rizikových pacientov a pacienti sa majú starostlivo sledovať na začiatku aj počas liečby. • Pľúcna toxicita: Intersticiálna choroba pľúc (ILD, Interstitial Lung Disease) a pneumonitída, sa vyskytli u pacientov liečených Rydaptom. Pacienti sa majú sledovať kvôli pľúcny príznakom svedčiacim o ILD alebo pneumonitíde a liečba Rydaptom sa má prerušiť u pacientov s ≥ 3 stupňom (NCI CTCAE). • Embryo/fetálna toxicita, gravidita, dojčenie, ženy v reprodukčnom veku: Gravidita: Rydapt môže spôsobiť poškodenie plodu. Gravidné ženy musia byť informované o možnom riziku pre plod. Dojčenie: Dojčiace ženy musia prerušiť dojčenie počas liečby Rydaptom a najmenej 4 mesiace po ukončení liečby. Ženy v reprodukčnom veku musia byť poučené o vykonaní tehotenského testu počas 7 dní pred začatím liečby. Sexuálne aktívne ženy v reprodukčnom veku majú užívať účinnú antikoncepciu počas liečby Rydaptom a najmenej po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby.

Interakcie: • Silné inhibitory CYP3A4: Opatrne je potrebné pri podávaní midostaurínu súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 ako napríklad, ale nie výhradne, sú ketokonazol, ritonavir, klaritromycín a nefazodón, pretože silné inhibitory CYP3A4 môžu významne zvyšovať expozíciu midostaurínu. Je potrebné zvážiť alternatívne lieky alebo sa majú pacienti starostlivo sledovať kvôli toxicite súvisiacej s midostaurínom. • Silné induktory CYP3A4: Súbežné použitie Rydaptu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. karbamazepín, rifampicín, enzalutamid, fenyltín, lubovník bodkovaný) je kontraindikované. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu Rydaptu so silnými induktormi CYP3A4. • Účinok Rydaptu na iné lieky: Farmakokinetika midostaurínu (skúmaná citlivosť CYP3A4) nebola ovplyvnená po trojdňovom podávaní midostaurínu zdravým jedincami. Lieky s účinným terapeutickým rozsahom, ktoré sú substrátmi CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4/5, CYP2B6, P-gp, BCRP alebo OATP1B1, sa majú používať opatrne, keď sa podávajú súbežne s midostaurínom, a môže byť potrebná úprava dávkovania pre udržanie optimálnej expozície. **Nežiaduce účinky:** • AML: Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek Rydapt boli febrilná neutropénia, nauzea, exfoliatívna dermatitída, vracanie, bolesť hlavy, pectchie a pyrexia. Najčastejšími ADR 3./4. stupňa boli febrilná neutropénia, lymfopénia, infekcia súvisiaca s použitím zdravotníckej pomôcky, exfoliatívna dermatitída, hyperglykémia a nauzea. Najčastejšími abnormálnymi laboratornými hodnotami boli znížený hemoglobín, znížený ANC, zvýšená ALT, zvýšená AST a hypokaliémia. Najčastejšími abnormálnymi laboratornými hodnotami 3./4. stupňa boli znížený ANC, znížený hemoglobín, zvýšená ALT a hypokaliémia. • ASM, SM-AHN a MCL: Najčastejšími ADR boli nauzea, vracanie, hnačka, periférny edém a únava. Najčastejšími ADR 3./4. stupňa boli únava, sepsa, pneumónia, febrilná neutropénia a hnačka. Najčastejšími nehematologickými laboratornými abnormálnymi hodnotami boli hyperglykémia, zvýšená celková hladina bilirubínu, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT), zatiaľ čo najčastejšími hematologickými laboratornými abnormálnymi hodnotami boli zníženie absolútneho počtu lymfocytov a ANC. Najčastejšími laboratornými abnormálnymi hodnotami 3./4. stupňa boli zníženie absolútneho počtu lymfocytov, zníženie ANC, hyperglykémia a zvýšená hladina lipázy. Úplný zoznam nežiaducich účinkov, pozri SPC. **Veľkosť balenia:** 56 (2 balenia po 28) a 112 (4 balenia po 28) mäkkých kapsúl. **Registračné číslo:** EU/VII/1218/001-002. **Dátum poslednej revízie informácie:** Október 2017. **Poznámka:** Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis. Pred predpisávaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Žitkova 22B, 811 02 Bratislava, tel.: 02/5070 6111, fax: 02/5070 6100.

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

Liečba pemphigus vulgaris a pemphigus foliaceus, výber a voľne spracované podľa európskych GUIDELINES

spracoval Pěč, J.

Dermatovenerologická klinika JLFUK a UNM Martin

Použitá literatúra je u jednotlivých autorov a tvorcov GUIDELINES

Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV)

P. Joly¹, B. Horvath², A. Patsatsi³, S. Uzun⁴, R. Bech⁵, S. Beissert⁶, R. Bergman⁷, P. Bernard⁸, L. Borradori⁹, M. Caproni¹⁰, F. Caux¹¹, G. Cianchini¹², M. Daneshpazhooh¹³, D. De¹⁴, M. Dmochowski¹⁵, K. Drenovska¹⁶, J. Ehrchen¹⁴, C. Feliciani¹⁸, M. Goebeler¹⁹, R. Groves²⁰, C. Guenther²¹, S. Hofmann²², D. Ioannides²³, C. Kowalewski²⁴, R. Ludwig²⁵, Y.L. Lim²⁶, B. Marinovic²⁷, A.V. Marzano^{28,29}, J.M. Mascaró Jr³⁰, D. Mimouni³¹, D.F. Murrell³², C. Pincelli³³, C.P. Squarcioni³⁴, M. Sárdy³⁵, J. Setterfield³⁶, E. Sprecher^{37,38}, S. Vassileva³⁹, K. Wozniak⁴⁰, S. Yayli⁴¹, G. Zambruno⁴², D. Zillikens⁴³, M. Hertl⁴⁴, E. Schmidt⁴³

JEADV 2020;34:1900-1913 ; DOI: 10.1111/jdv.16752

¹Department of Dermatology, Rouen University Hospital and INSERM U905, Centre de référence des maladies bulleuses autoimmunes, Normandie University, Rouen, France

²Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, Center for Blistering Diseases, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

³Autoimmune Bullous Diseases Unit, 2nd Dermatology Department, Papageorgiou General Hospital, Aristotle University School of Medicine, Thessaloniki, Greece

⁴Department of Dermatology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

⁵Department of Dermatology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

⁶Department of Dermatology, University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany

⁷Department of Dermatology, Rambam Health Care Campus and The Ruth and Bruce Rappaport, Faculty of Medicine, Haifa, Israel

⁸University of Reims-Champagne-Ardenne, Reims, France

⁹Department of Dermatology, University Hospital of Bern, University of Bern, Bern, Switzerland

¹⁰Department of Health Sciences, Section of Dermatology, USL Toscana Centro, Rare Diseases Unit, European Reference Network-Skin Member, University of Florence, Italy

¹¹Department of Dermatology and Referral Center for Autoimmune Bullous Diseases MALIBUL, Avicenne Hospital. AP-HP, University Paris 13, Bobigny, France

¹²Department of Dermatology, Cristo Re Hospital, Rome, Italy

¹³Autoimmune Bullous Diseases Research Center, Department of Dermatology, Razi Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

¹⁴Department of Dermatology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

¹⁵Autoimmune Blistering Dermatoses Section, Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

¹⁶Department of Dermatology, Medical University Sofia, Bulgaria

¹⁷Department of Dermatology, University of Münster, Münster, Germany

¹⁸Dermatology unit, Azienda ospedaliero – universitaria, Università di Parma, Parma, Italy

¹⁹Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany

²⁰St. John's Institute of Dermatology, London, UK

²¹Department of Dermatology, University Hospital, Technical University Dresden, Dresden, Germany

²²Department of Dermatology, Allergy and Dermatosurgery, Helios University Hospital Wuppertal, University Witten, Herdecke, Germany

- ²³1st Department of Dermatology-Venereology, Hospital of Skin and Venereal Diseases, Aristotle University Medical School, Thessaloniki, Greece
- ²⁴Department of Dermatology and Immunodermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
- ²⁵Department of Dermatology, University Hospital, Technical University Dresden, Dresden, Germany
- ²⁶National Skin Centre, Singapore, Singapore
- ²⁷Department of Dermatology and Venereology, University of Hospital Centre Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia
- ²⁸Dermatology Unit, Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy
- ²⁹Department of Physiopathology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy
- ³⁰Department of Dermatology, Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain
- ³¹Department of Dermatology, Rabin Medical Center, Petach-Tikva and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
- ³²Department of Dermatology, St. George Hospital, University of NSW, Sydney, NSW, Australia
- ³³DermoLab, Institute of Dermatology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy
- ³⁴Department of Dermatology and Referral Center for Autoimmune Bullous Diseases MALIBUL, Avicenne Hospital, AP-HP, University Paris 13, Bobigny, France
- ³⁵Department of Dermatology, Venereology and Dermatocarcinology, Semmelweis University, Budapest, Hungary
- ³⁶Department of Oral Medicine, St. John's Institute of Dermatology, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK
- ³⁷Division of Dermatology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel
- ³⁸Department of Human Molecular Genetics and Biochemistry, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
- ³⁹Department of Dermatology, Medical University, Sofia, Bulgaria
- ⁴⁰Department of Dermatology and Immunodermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
- ⁴¹Department of Dermatology, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Trabzon, Turkey
- ⁴²Genetics and Rare Diseases Research Division, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy
- ⁴³Department of Dermatology and Lübeck Institute of Experimental Dermatology (LIED), University of Lübeck, Lübeck, Germany
- ⁴⁴Department of Dermatology, University of Marburg, Marburg, Germany

Stanovenie diagnózy

Stanovenie diagnózy pemfigusu je založené na štyroch kritériách:

1. Klinická prezentácia
2. Histopatológia
3. Priame imunofluorescenčné (DIF) vyšetrenie perilezionálnej kože alebo biopsia sliznice
4. Sérologická detekcia autoprotilátok proti povrchu epiteliálnych buniek nepriamou imunofluorescenciou (IIF) a/alebo enzýmovou imunoanalýzou (ELISA Dsg1 a Dsg3).

Na stanovenie diagnózy sa odporúča vykonať najnutnejšie nasledujúce vyšetrenia:

- Biopsia lézie na účely histopatológie;
- Biopsia z perilezionálnej oblasti na DIF vyšetrenie;
- Sérológia.

Pred začatím liečby kortikosteroidmi a imunosupresiou sa odporúča vykonať nasledujúce vyšetrenia:

- Úplný krvný obraz periférnej krvi - diferenciál;
- Kreatinín, krvné elektrolyty;
- Transaminázy, gama GGT, alkalická fosfatáza;
- Celkové bielkoviny v sére, albumín;
- Hladina glukózy v sére nalačno;
- Hepatitída B, C a HIV;
- Sérový IgA (v prípade liečby intravenóznym imunoglobulínom (IVIg));
- Aktivita G6PD, bilirubín a retikulocyty (v prípade liečby dapsonom)
- Aktivita tiopurín metyltransferázy (TPMT) (v prípade liečby azatioprínom)
- Očné vyšetrenie na vylúčenie glaukómu a katarakty.

Pred začatím liečby sa môže odporučiť vykonanie nasledujúcich vyšetrení:

- RTG hrudníka (v prípade zvýšeného rizika tuberkulózy);
- Quantiferon Gold test alebo PPD (v prípade zvýšeného rizika tuberkulózy);
- Abdominálna sonografia;
- β HCG na vylúčenie gravidity u žien vo fertilnom veku;
- Osteodenzitometria pred liečbou glukokortikoidmi.

Manažment liečby

Mierna klinická forma pemphigus vulgaris a pemphigus foliaceus

Odporúča sa nasledujúca definícia pre mierny pemphigus:

- PF s postihnutou plochou povrchu tela (BSA) < 5 %.
- PV s postihnutou plochou povrchu tela (BSA) < 5 % a obmedzenými léziami ústnej dutiny, ktoré nezhoršujú príjem potravy alebo nevyžadujú analgetiká.
- Skóre PDAI $\leq$ 15.

A. Mierna klinická forma pemphigus foliaceus

Počiatočná liečba miernej formy PF. Napriek tomu, že len málo z týchto liečebných postupov bolo dôkladne vyhodnotených pri miernych typoch PF, možno zvážiť nasledujúce počiatočné spôsoby liečby:

Dapson: Začnite dávkou 50 až 100 mg/deň, upravenou podľa klinickej odpovede až na 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti. Dapson sa zvyčajne kombinuje s lokálnymi kortikosteroidmi (triedy III a IV). Avšak približne 50 % pacientov, u ktorých sa začalo s podávaním dapsonu bez perorálnych kortikosteroidov, ďalej relapsuje a sekundárne potrebujú systémovú liečbu kortikosteroidmi. Okrem toho v randomizovanej kontrolovanej štúdii dapson nepreukázal lepší účinok umožňujúci zníženie podávania kortikosteroidov v porovnaní so samotnými kortikosteroidmi v monoterapii.

Alebo

Lokálne kortikosteroidy: (trieda III, IV) samostatne, ak sú iba veľmi obmedzené/limitované lézie.

Alebo

Systémová kortikosteroidná liečba prednizónom 0,5 – 1,0 mg/kg/deň (4,7 $\pm$ 1,0).

Alebo

Rituximab (dve infúzie po 1 g s odstupom dvoch týždňov) samotný alebo v kombinácii s lokálnymi kortikosteroidmi, alebo perorálnymi kortikosteroidmi (prednizón 0,5 mg/kg/deň) s rýchlym znížením dávky s cieľom vysadiť kortikosteroidy po 3 až 4 mesiacoch.

Druhá línia – Môžu sa odporúčať nasledujúce spôsoby liečby druhej línie miernej formy PF:

U pacientov, ktorí boli spočiatku liečení dapsonom a/alebo lokálnymi kortikosteroidmi (bez perorálnych kortikosteroidov alebo rituximabu) a ktorí majú pretrvávajúce

aktívne lézie a detekciu anti-Dsg1 protilátok v sére a významný vplyv na kvalitu života (skóre ABQOL alebo DLQI):

Rituximab (dve infúzie po 1 g s odstupom dvoch týždňov) samotný alebo v kombinácii s perorálnymi kortikosteroidmi (prednizón 0,5 mg/kg/deň) s rýchlym znížením dávky s cieľom vysadiť kortikosteroidy po 3 až 4 mesiacoch.

Alebo

(ak je rituximab kontraindikovaný alebo nie je dostupný) - systémová kortikosteroidná liečba prednizónom 0,5 – 1,0 mg/kg/deň s azatioprínom (1 až 2,5 mg/kg/deň) alebo bez neho, alebo s mykofenolát mofetilom 2 g/deň alebo bez neho, alebo s mykofenolátom sodným 1440 mg/deň alebo bez neho.

U pacientov, ktorí boli spočiatku liečení samotnou perorálnou kortikosteroidovou liečbou a majú pretrvávajúce aktívne lézie, pridajte rituximab.

B. Mierna klinická forma pemphigus vulgaris

Počiatočná liečba miernej formy pemphigus vulgaris (PV).

Odporúčajú sa nasledujúce počiatočné spôsoby liečby miernej formy PV:

Systémová kortikosteroidová liečba prednizónom 0,5 – 1,0 mg/kg/deň s azatioprínom (2,0 mg/kg/deň) alebo bez neho, alebo s mykofenolát mofetilom 2 g/deň alebo bez neho, alebo s mykofenolátom sodným 1440 mg/deň alebo bez neho.

Alebo

Rituximab (dve infúzie po 1 g s odstupom dvoch týždňov) samotný alebo v kombinácii s perorálnymi kortikosteroidmi (prednizón 0,5 mg/kg/deň) s rýchlym znížením dávky s cieľom vysadiť kortikosteroidy po 3 až 4 mesiacoch.

Odporúčajú sa nasledujúce spôsoby liečby druhej línie miernej formy PV:

U pacientov spočiatku liečených samotným prednizónom/prednizólom 0,5 – 1,0 mg/kg/deň, ktorí majú pretrvávajúce aktívne lézie, a u pacientov s vedľajším účinkom CS alebo kontraindikáciou konvenčného imunosupresíva a s detekciou anti-Dsg3 protilátok v sére a významným vplyvom na kvalitu života (skóre ABQOL alebo DLQI):

- Pridanie rituximabu (dve infúzie po 1 g s odstupom dvoch týždňov) s rýchlym znížením dávky perorálneho prednizolónu s cieľom vysadiť kortikosteroidy po 3 až 4 mesiacoch.

U pacientov spočiatku liečených prednizónom/prednizólom 0,5 – 1,0 mg/kg/deň a rituximabom, ktorí majú pretrvávajúce aktívne lézie, sa odporúča zvýšiť dávku prednizolónu/prednizolónu až na 1 mg/kg/deň.

Stredne závažné a závažné formy pemphigus (PV a PF)

Odporúča sa nasledujúca definícia pre stredne závažný a závažný pemphigus:

- Mnohopočetné postihnutie slizníc pri PV: orálne, nazofaryngeálne, spojovkové, genitálne

- Závažné orálne lézie alebo dysfágia so stratou hmotnosti
- Výrazná bolesť
- A/alebo kožné lézie > 5 % BSA.

Stredne závažný pemphigus: Skóre PDAI > 15 a ≤ 45.

Závažný pemphigus: Skóre PDAI > 45.

Liečba prvej línie stredne závažných a závažných foriem pemphigusu.

Keďže v literatúre nie sú žiadne dôkazy o tom, že stredne ťažká a ťažká forma pemphigusu sa musia liečiť odlišne, návrhy uvedené nižšie sa týkajú tak stredne ťažkej, ako aj ťažkej formy ochorenia.

Odporúčajú sa nasledujúce spôsoby liečby prvej línie stredne ťažkej a ťažkej formy pemphigusu:

Rituximab (dve infúzie po 1 g s odstupom dvoch týždňov) v kombinácii so systémovými kortikosteroidmi (prednizón 1 mg/kg/deň) s postupným znižovaním dávky s cieľom vysadiť kortikosteroidy po 6 mesiacoch.

Poznámka: Rituximab sa môže podávať v monoterapii alebo v kombinácii s lokálnymi kortikosteroidmi u pacientov s absolútnou kontraindikáciou systémovej liečby kortikosteroidmi.

Alebo

(ak je rituximab kontraindikovaný alebo nie je dostupný)

Systémová liečba kortikosteroidmi (perorálny prednizón 1 až 1,5 mg/kg/deň) samotná alebo v kombinácii s imunosupresívnym liekom ako látkou redukujúcou použitie kortikosteroidov (azatioprin 1 až 2,5 mg/kg/deň alebo mykofenolát mofetilom 2 g/deň alebo mykofenolátom sodným 1 440 mg/deň), najmä u pacientov so zvýšeným rizikom závažných vedľajších účinkov kortikosteroidov súvisiacich s očakávaným dlhodobým používaním kortikosteroidov, alebo ak nie je možné liečiť pacienta rituximabom. Klinickí lekári by mali byť opatrní, pokiaľ ide o vedľajšie účinky, relatívnu a absolútnu kontraindikáciu systémovej liečby kortikosteroidmi.

U pacientov s neopláziou (paraneoplastický pemphigus alebo iný typ pemphigusu súvisiaci s rakovinou) sa pred použitím monoklonálnych protilátok proti CD20 odporúča konzultácia s onkológom.

Udržiavacia liečba po počiatocnom cykle rituximabu. Stav pacientov 6 mesiacov po prvom cykle rituximabu (6. mesiac) – U pacientov s úplnou remisiou s liečbou/bez liečby v 6. mesiaci, u ktorých sa pôvodne vyskytol závažný pemphigus a/alebo ktorí majú stále vysoké hodnoty anti-Dsg protilátok v 3. mesiaci je možné zvážiť podanie infúzie 500 mg alebo 1 g rituximabu v 6. mesiaci. Optimálna dávka (500 mg až 1 g) ešte nebola stanovená.

U pacientov bez úplnej remisie s liečbou/bez liečby v 6. mesiaci možno odporučiť dve infúzie po 1 g s odstupom dvoch týždňov (celkovo 2 g).

12. a 18. mesiac po prvom cykle (M12 a M18) – U pacientov s úplnou remisiou s liečbou/bez liečby sa odporúča podať jednu infúziu rituximabu (500 mg) v 12. mesiaci a ďalšiu infúziu 500 mg v 18. mesiaci, najmä u pacientov so stále pozitívnymi anti-Dsg protilátkami.

Literatúra neposkytuje dostatočné dôkazy na odporúčanie systematických infúzií rituximabu po 18. mesiaci u pacientov s úplnou remisiou ochorenia. **Monitorovanie hodnôt cirkulujúcich anti-Dsg protilátok pomocou ELISA je potrebné aspoň každých šesť mesiacov.**

U pacientov s opätovným zvýšením anti-Dsg protilátok po ich počiatocnom vymiznutí po počiatocných infúziách rituximabu sa môže zvážiť podanie ďalších infúzií rituximabu ako udržiavacej liečby po 18. mesiaci.

Absencia počiatocnej kontroly ochorenia (po 3 až 4 týždňoch liečby). U pacientov s počiatocnou liečbou rituximabom a prednizónom – Odporúča sa zvýšiť dávku prednizónu až na 1,5 mg/kg/deň.

Alebo

Intravenózne pulzy kortikosteroidov: metylprednizolón 0,5 – 1 g/deň alebo dexametazón 100 mg/deň počas 3 po sebe nasledujúcich dní v počiatocných intervaloch 3 – 4 týždne.

U pacientov s počiatocnou liečbou samotnými systémovými kortikosteroidmi (pri počiatocnej dávke prednizónu 1,0 mg/kg/deň) – Odporúča sa zvýšiť dávku prednizónu na 1,5 mg/kg/deň a pridať rituximab (2 × 1 g), alebo ak nie je možné liečiť pacienta rituximabom, navrhnete pridanie imunosupresíva (azatioprin 1 až 2,5 mg/kg/deň alebo mykofenolát mofetil 2 g/deň alebo mykofenolát sodný 1 440 mg/deň).

U pacientov liečených samotnými systémovými kortikosteroidmi (v počiatocnej dávke prednizónu 1,5 mg/kg/deň) – Ak nie je možné liečiť pacienta rituximabom, odporúča sa pridať látku redukujúcu použitie kortikosteroidov (azatioprin 1 až 2,5 mg/kg/deň alebo mykofenolát mofetil 2 g/deň alebo mykofenolát sodný 1 440 mg/deň). Cyklofosamid sa používa menej často z dôvodu potenciálne závažných vedľajších účinkov.

U pacientov so závažným/refraktérnym pemphigusom – Možno odporučiť tri ďalšie spôsoby liečby (popri rituximabe alebo v prípade, že pacient neodpovedá na liečbu rituximabom, alebo v kombinácii s imunosupresívom, ak nie je možné liečiť pacienta rituximabom):

- Intravenózne imunoglobulíny (IVIg) 2 g/kg/cyklus (počas 2 – 5 po sebe nasledujúcich dní každé 4 týždne). Liečbu možno vykonať aj v priebehu niekoľkých dní, aby sa predišlo bolesti hlavy a nevoľnosti. Aseptická meningitída je zriedkavý, ale dôležitý vedľajší účinok liečby IVIg, ktorý je potrebné zvážiť, najmä u pacientov, u ktorých sa často vyskytujú epizódy migrény. Aj keď je úplný nedostatok IgA zriedkavý, je kontraindikáciou liečby IVIG.
- Intravenózne pulzy kortikosteroidov: metylprednizolón 0,5 – 1 g/deň alebo dexametazón 100 mg/deň počas 3 po sebe nasledujúcich dní v počiatocných intervaloch 3 – 4 týždne.
- Imunoadsorpcia (minimálne 2 cykly počas 3 – 4 po sebe nasledujúcich dní, ktoré sa vykonávajú s odstupom 4 týždňov). Kontraindikácie zahŕňajú závažné systémové infekcie, závažné kardiovaskulárne ochorenia, precitlivosť na zložky imunoadsorpcnej kolóny, liečbu inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a rozsiahlu hemoragickú diatézu.

Konvenčné imunosupresívne adjuvans – Konvenčné adjuvans možno považovať za liečbu prvej línie, keď rituximab nie je k dispozícii alebo nie je povolený ako liečivo prvej línie, alebo u pacientov s kontraindikáciami rituximabu.

Hlavné imunosupresíva používané ako liečba prvej línie pri pemphiguse sú azatioprín a mykofenolát mofetil.

- Azatioprín (1 – 2,5 mg/kg/deň). Začnite prvý týždeň s dávkou 50 mg/deň, aby ste zistili idiosynkratické reakcie (a v prípade ich výskytu, okamžite ukončíte podávanie), a potom zvýšte na požadovanú dávku. Hoci aktivita tiopurín metyltransferázy (TMTP) nie je prediktívnym faktorom pre idiosynkratické reakcie, mala by sa pred liečbou sledovať, pretože odporúčania pre dávkovanie azatioprínu sa líšia v závislosti od aktivity TPMT. Všeobecne platí, že dospeli s pemphigusom a vysokou aktivitou TPMT sa liečia bežnými dávkami azatioprínu (do 2,5 mg/kg/deň), pacienti so strednou alebo nízkou aktivitou TPMT majú dostávať nižšiu udržiavaciu dávku (do 0,5 až 1,5 mg/kg/deň) v závislosti od úrovne enzýmovej aktivity, a pacienti s nedostatočnou aktivitou TPMT nemajú byť liečení azatioprínom.
- Mykofenolát mofetil (MMF) (2 g/deň) alebo kyselina mykofenolová (1 440 mg/deň). V prípade MMF zväžte zvýšenie dennej dávky o 1 kapsulu (500 mg) týždenne až do konečnej dávky 2 g/deň pre lepšiu gastrointestinálnu toleranciu.
- Metotrexát a cyklosporín sa neodporúčajú.

Ak konvenčné imunosupresíva (ktoré sa z regulačných dôvodov musia v niektorých krajinách používať ako liečba prvej línie) zlyhajú, môže sa ako liečba druhej línie použiť rituximab.

- Cyklofosfamid (p.o. 50 mg/deň alebo i.v. 500 – 750 mg/mesiac) sa môže považovať za liečbu tretej línie v prípadoch pemphigusu vzdorujúceho liečbe z dôvodu jeho potenciálne závažných vedľajších účinkov.

Ďalšia podporná liečba

Pre izolované lézie nachádzajúce sa na sliznici v ústnej dutine, na perách a na koži sa môžu zväziť intraleziózne injekcie kortikosteroidov (triamcinolón acetonid).

U niektorých pacientov je možné v kombinácii so systémovou liečbou zväziť lokálnu adjuvantnú liečbu superpotentnými kortikosteroidmi (klobetazol propionát alebo triamcinolón acetonidový gél) priamo na orálne erózie.

U pacientov s rozsiahlymi kožnými léziami sa môže odporúčať použitie kúpeľov obsahujúcich antiseptiká, ako je chlórhexidín.

Odporúča sa pokryť erozívne lézie nízko adhezívnym obväzom na rany alebo lokálnymi zmäkčovadlami a obkladmi. V prípade potreby sa odporúčajú analgetiká (paracetamol, metamizol a opioidy).

Na aplikáciu na povrch sliznice sa môžu odporučiť gély obsahujúce lokálne anestetiká.

Odporúča sa správna dentálna starostlivosť.

Neodporúčajú sa rozsiahle stomatochirurgické zákroky, napr. zubné implantáty, pred zahojením orálnych lézií.

Ak sa orálne postihnutie alebo systémová liečba kortikosteroidmi spájajú s malnutríciou, odporúča sa výživový manažment za asistencie dietológa alebo výživového poradcu.

Liečba relapsu

U pacientov spočiatku liečených rituximabom a systémovými kortikosteroidmi:

- Ak dôjde k relapsu počas znižovania dávky prednizónu medzi 0. a mesiacom 4. mesiacom, odporúča sa opätovné zvýšenie perorálnych kortikosteroidov (v závislosti od závažnosti relapsu).
- Ak dôjde k relapsu počas znižovania dávky prednizónu medzi 4. a 6. mesiacom, odporúča sa vykonať dodatočný cyklus s 2 g rituximabu. V takom prípade sa udržiavacia infúzia rituximabu nebude podávať v 6. mesiaci.
- Ak dôjde k relapsu po ukončení liečby prednizónom (po udržiavacej infúzii rituximabu v 6. mesiaci): pre túto konkrétnu situáciu je z literatúry k dispozícii len málo údajov podložených dôkazmi, preto odporúčame posúdenie odborníkom na pemphigus.

U pacientov, ktorí neboli spočiatku liečení rituximabom:

- Ak dôjde k relapsu počas znižovania dávky kortikosteroidu, odporúča sa použiť rituximab (1 g s odstupom dvoch týždňov).
- U pacientov s kontraindikáciami na rituximab alebo v prípade, že rituximab nie je k dispozícii, sa odporúča znovu zvýšiť dávku kortikosteroidov a pridať azatioprín (1 až 2,5 mg/kg/deň) alebo mykofenolát mofetil (2 g/deň) alebo mykofenolát sodný (1 440 mg/deň), kým sa nedosiahne kontrola ochorenia, ešte pred znižovaním systémových kortikosteroidov.

Poznámka

Z prezentovaného prehľadu odporúčenej liečby pemphigus vulgaris a foliaceus vyplýva, že liekmi prvej voľby sú rituximab a mykofenolát mofetil, ktoré žiaľ v súčasnosti nie sú na Slovensku kategorizované na liečbu uvedených ochorení s Dg. 10.0, čo nám mimoriadne bude komplikovať kauzálnu liečbu uvedených ochorení.

Rituximab monoklonová anti-CD20 protilátka má zo všetkých monoklonových protilátok používaných v liečbe dermatologických ochorení najvýznamnejšie riziko so zreteľom na vírusové infekcie respiračného traktu, a preto je nutné zväziť ukončenie liečby pri symptómoch vírusovej infekcie, najmä pri známej alebo možnej expozícii SARS-CoV-2.

Skyrizi®

(rizankizumab)

Dlhotrvajúca účinnosť a bezpečnosť

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

58%

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

85%

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

Podávajú sa

4

udržiavacie
dávky ročne¹

Skrátaná informácia o lieku

Názov lieku: Sskyryzi 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Zloženie:** 75 mg rizankizumabu v 0,83 ml roztoku. Rizankizumab je humanizovaná monoklonálna imunoglobulínová protilátka (IgG1) produkovaná v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka pomocou technológie rekombinantnej DNA. **Terapeutické indikácie:** stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Sskyryzi sa podáva subkutánnou injekciou. Odporúčaná dávka je 150 mg (dve 75 mg injekcie) podávaná subkutánnou injekciou v týždni 0, v 4. týždni a následne každých 12 týždňov. Starší pacienti (65 rokov a viac), pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene a pacienti s nadváhou: nie je potrebná úprava dávkovania. **Kontraindikácie:** precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok; klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Infekcie: rizankizumab môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neodzní alebo nie je adekvátne liečená. Tuberkulóza: pacienti majú byť pred začatím liečby vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Pacienti, ktorí dostávajú rizankizumab, majú byť monitorovaní na prejavy a symptómy aktívnej TBC. Pred začatím liečby rizankizumabom má byť zvážená liečba TBC u pacientov s latentnou alebo aktívnou TBC v anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátnu liečbu. Imunizácia: pred začatím liečby sa má zvážiť ukončenie všetkých príslušných očkovaní podľa aktuálnych pokynov pre očkovanie. Ak pacient dostal živú vakcínu (vírusovú alebo bakteriálnu), odporúča sa počkať najmenej 4 týždne pred začatím liečby rizankizumabom. Pacientom liečeným rizankizumabom sa počas liečby a najmenej 21 týždňov po ukončení liečby nesmú podávať živé vakcíny. Precitlivenosť: ak sa vyskytne ťažká hypersenzitívna reakcia, podávanie rizankizumabu sa má okamžite ukončiť a má sa začať príslušná liečba. **Liekové a iné interakcie:** nepredpokladá sa, že rizankizumab podlieha metabolizácii pečeňovými enzýmami alebo vylučovaniu obličkami. Nepredpokladajú sa liekové interakcie medzi rizankizumabom a inhibítormi, induktormi alebo substrátmi enzýmov metabolizujúcich lieky a nie je potrebná úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť rizankizumabu v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických liekov, alebo s fototerapiou neboli hodnotené. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a po dobu najmenej 21 týždňov po liečbe. Z bezpečnostných dôvodov sa preferuje nepoužívať rizankizumab počas tehotenstva. Nie je známe, či sa rizankizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby rizankizumabom pre matku pri zvážení rozhodnutia o ukončení/nezačatí liečby rizankizumabom. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie horných dýchacích ciest; časté: infekcie tinea, bolesť hlavy, pruritus, únava, reakcie v mieste vpichu. **Balenie:** 2 naplnené injekčné striekačky. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko. **Registračné číslo:** EU/1/19/1361/001. **Dátum revízie textu:** apríl 2020. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

Pred predpísaním lieku sa oboznáňte, prosím, so Súhrnom charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na vyžiadanie u miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: AbbVie s.r.o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, tel. č.: +421 2 50 500 777.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

Literatúra: 1. SPC lieku Sskyryzi. Dátum poslednej revízie textu: apríl 2020. 2. Papp et al. Long-Term Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab: Results From the Open-Label Extension Study LMMittess, AAD 2020 Poster 14027.

Trombiculosis v dermatológii

Trombiculosis in Dermatology

Fetisovová Ž.¹, Adamicová K.²

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

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

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Súhrn

V príspevku sa uvádza ochorenie trombikulóza, vyvolané organizmom (*Neo*)*Trombicula autumnalis*, prejavujúce sa veľmi svrbivou a dlhšie trvajúcou vyrážkou, ktorá sa objavuje v našich podmienkach najčastejšie koncom leta v auguste, ale aj neskôr. Očakáva sa, že globálne oteplenie klímy môže v budúcnosti spôsobiť predĺžený výskyt trombikulózy aj v našich podmienkach. Autorky uvádzajú základné údaje o tomto málo evidovanom ochorení, opisujú makroskopický obraz pohryzenia trombikulou, diferenciálnu diagnostiku klinického obrazu a publikované i empirické skúsenosti s liečbou a prevenciou trombikulózy.

Kľúčové slová: *Trombiculosis*, (*Neo*)*Trombicula autumnalis*, roztočník jesenný, „sametka podzimní“

Abstract

The contribution presents the disease trombiculosis, initiated by the organism (*Neo*) *Trombicula Autumnalis*, manifesting itself by very itchy and longer lasting rash which occurs in our conditions most frequently in the late summer in August, but also later.

It is expected that the global climate warming may cause extended occurrence of trombiculosis also in our conditions. The authors present basic data about this little recorded disease, describe the macroscopic picture of the trombicula bite, differential diagnostics of the clinical picture and published empiric experience with the treatment and prevention of trombiculosis.

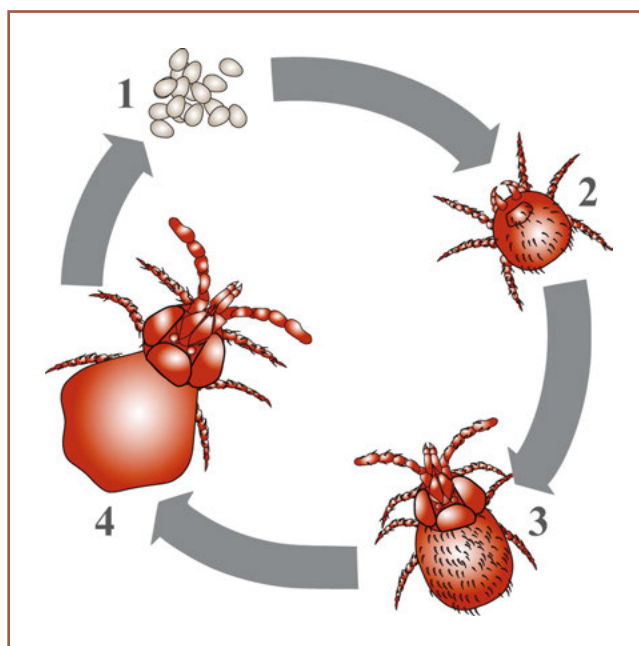
Key words: *Trombiculosis*, (*Neo*) *Trombicula autumnalis*, autumn mite

Ochorenie a vyvolávateľ

Trombikulóza (trombiculosis, trombidóza, žatvový svrab, senný svrab, jesenný svrab, „sedlingerský hryz“, „giesingský hryz“ a pod.) je svrbivé kožné ochorenie spôsobené trombikulidovými roztočmi (*Neo*)*Trombicula autumnalis*, ktorý má pestré názvy: slovenský názov - roztočník jesenný, po česky samotka podzimní či ľudovo sviluška, nemecky Herbstmilbe, v americkej literatúre označovaný ako „chigger“ či „bobuľové chrobáčky“ [1, 2].

Existuje veľa druhov zamatkovitých roztočov (Trombiculidae). V kožnej patológii v našich podmienkach sa najčastejšie opisuje roztočník jesenný (*Trombicula autumnalis*) a reakcie kože na jeho pohryzenie a satie. Je to organizmus, ktorého dospelí jedinci žijú v pôde a na listoch, kde samička na jeseň kladie vajíčka. Z vajíčok sa v júli a auguste liahne dravá larva, jediné parazitické štádium tohto roztoča (Obr. 1). Po vyliahnutí sa larva vyšplhá na čepel trávy alebo kríku a čaká na svoju obeť, ktorou sú teplokrvné stavovce: myši, hraboše, krtkovia, psy, mačky a iné, ale napáda aj človeka.

Larva roztočníka jesenného má tri páry nôh, spravidla nemá vzdušnice ani prieduchy a dýcha celým povrchom tela. Po prvom zvlečení sa objavuje štvrtý pár nôh a vzdušnice



Obr. 1 • Životný cyklus parazita. 1. Vajíčko; 2. Larva; 3. Nymfa; 4. Imago (dospelý jedinec) (Prevzaté Wikipedia, https://cs.wikipedia.org/wiki/Sametka_podzimn%C3%AD)

(pokiaľ sa vzdušnice vyskytujú aj u dospelých foriem daného druhu). Roztoč sa po prvom zvlečení označuje ako nymfa a môže sa zvliekať ešte dvakrát, takže môžu vznikať tri stupne ným - protonymfa, deutonymfa a tritonymfa. U ným sa spravidla ešte nevyskytuje pohlavný otvor, ktorý sa vytvára u dospelých až po zvlečení posledného stupňa ným. U niekoľkých druhov je známa partenogéza (druh pohlavného rozmnožovania neoploddenými vajíčkami), alebo ovovivipária (rodenie živých organizmov z vajíčok zadržaných v pohlavných vývodoch samice). Larvy sú zvyčajne oranžovej alebo červenej farby, sú veľké až 0,2 mm. Dospelé roztoče (Obr. 2) sú dlhé asi 1-2 mm [3, 4].

Výskyt

Trombiculidové roztočníky (Acari: Trombiculidae) (Tab. 1) sú rozšírené ektoparazity širokej škály stavovcov. Bolo zaznamenaných viac ako 50 druhov útočiacich na ľudí a asi 20 z nich sa považuje za medicínsky dôležitých, pretože spôsobujú dermatitídu, alebo pre svoju úlohu prenášačov ľudských patogénov. Najrelevantnejšie druhy sú *Eutrombicula alfreddugesi* v Severnej a Južnej Amerike, *Neotrombicula autumnalis* v Európe a *Leptotrombidium* spp. v Ázii. Trombiculidae je jednou z najväčších čeľadí v skupine Acari, ktorá zahŕňa viac ako 3 000 druhov [3]. Larvy roztočníka sa bežne vyskytujú na konci stebiel trávy, iných zväčša nekultivovaných rastlín, obdretím sa o odev alebo telo hostiteľa sa zachytia a putujú k miestam s najvhodnejšími podmienkami na „zahryznutie“ sa do kože. Parazit sa pohybuje po koži veľmi rýchlo, preto je malá pravdepodobnosť ho na kožnom kryte zastihnúť a odstrániť. Uhryznutie a následné sanie sa odohráva na teplých a vlhkejších lokalitách kože, teda často pod kolenami alebo pod tesným okrajom ponožky, spodnej bielizne alebo podprsenky. Oblasti vyššie na tele (hrudník, chrbát, oblasť pásu a podpazušie) sú postihnuté viac u malých detí, u ktorých je pravdepodobnejšie, že prídu do kontaktu s nízkou vegetáciou. Suchá tráva, ktorá podporuje rast roztočov, môže zo vzduchu výnimočne spôsobiť konjunktivitídu [3, 5].

Parazitická činnosť roztočníka

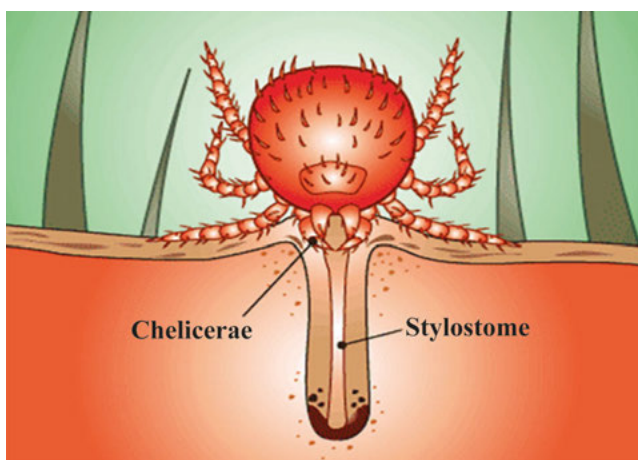
Dravá larva sa po tele hostiteľa pohybuje veľmi rýchlo, takže je ťažké ju zahliadnuť alebo odchytiť. Tak sa dostane do miest s jemnou pokožkou (u ľudí najmä oblasť slabín, pohlavia, vnútorná strana stehien, brucho, pupok, podpazušie); ako aj v miestach tesného priliehania odevu. Povrch kože naruší svojimi ostrými hryzdami (chelicery). Okamžik napadnutia hostiteľa je nebolestivý, a preto uniká pozornosti. Do vzniknutej ranky potom larva vypúšťa silný lytický sekret svojich slinných žliaz, ktorý obsahuje tráviace enzýmy a pôsobí anesteticky. Tráviace enzýmy skvapalnia bunky epidermy, čo vedie k tvorbe stylostomu, z ktorého môžu roztoče nasávať lymfatickú tekutinu a odbúravať tkanivo (Obr. 3). Larva sa neživí krvou, ale saje takto vzniknutú „drvinu“ nekrotických kožných buniek hostiteľa. Po 2 - 3 dňoch sania larva odpadne a vyvinie sa postupne cez tri fázy (nymfy) na dospelého jedinca. Tie sú už neškodné. Samička po nakladení vajíčok umiera [7, 8].



Obr. 2 • *Trombicula autumnalis* • Prevzaté Wikipedia, (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Trombicula-autumnalis-adult-mite.JPG>)

Tab. 1 • Zaradenie organizmu vo vedeckej klasifikácii (https://cs.wikipedia.org/wiki/Sametka_podzimn%C3%AD)

Ríša	živočíchy (Animalia)
Kmeň	článkonožce (Arthropoda)
Podkmeň	klepietkovce (Chelicerata)
Trieda	pavúkovce (Arachnida)
Podtrieda	roztoče (Acari)
Čeľaď	Trombiculidae
Živočích	Neotrombicula
Podrod	Trombicula
Odborný názov	<i>Trombicula autumnalis</i>
Vyššia klasifikácia	Neotrombicula
Podtrieda	Roztoče
Rad	Trombidiformes
Postavenie v klasifikácii	Podrod
Rodina	Trombiculidae



Obr. 3 • Vytvorenie stylostomu po prisatí roztočníka v koži (Prevzaté od Allen Smith: Chiggers and thrombiculosis. Nebraska forest service. <https://nfs.unl.edu/chiggers-and-trombiculosis>)

Klinické prejavy

Trombikulóza je mimoriadne svrbivé kožné ochorenie vyvolané pohryzením roztočnika, čo môže byť aj príčinou alergických reakcií (najmä po opakovanom napadnutí). O jeden až dva dni po prisatí larvy sa objaví pruritus a v mieste sania vzniká typická červená papula s bledým, tuhým stredom. Po saní, ktoré trvá jeden až dva dni, odpadnú larvy z kože a zmenia sa do štádia nymfy, ktorá na človeku už neparazituje. Svrbenie pretrváva zvyčajne asi týždeň, kožné prejavy asi dva týždne. Roztočníky nesajú krv, ale vylučujú tráviace enzýmy do kože a sajú nekrotický detritus z tkaniva, čo vyvoláva kožnú reakciu v zmysle zápalu sprevádzanú opuchom [2, 3, 6]. Jedným z typických diferenciálnodiagnostických znakov je fakt, že pomerne búrlivá reakcia so silným pruritom sa vyvíja, aj keď je larva včas odstránená (makula – papula – vezikula) (Tab. 2). Často vidieť aj exkoriácie, ako sekundárny prejav pruritu a škriabania sa (Obr. 4) [7, 8, 9, 10]. U citlivých pacientov môžu vznikať objemné, dlhšie pretrvávajúce opuchy (Obr. 5). Spontánne hojenie možno pozorovať o 1 - 2 týždne.

Základný klinický obraz možno zhrnúť do nasledujúcich zmien [6]:

- larva sa uchytí na koži často v blízkosti folikulov,
- vznikajú silno svrbiace makuly, papuly a pľuzgieriky,
- časté sú sekundárne exkoriácie (niekedy s infekciou),
- anamnesticky dôležitý je údaj o pobyte v prírode, najmä v lete a teplých jesenných dňoch.

Stručnú klinickú diferenciálnu diagnostiku trombikulózy uvádzame v Tab. 2.

Okrem trombikulózy sú roztočníky zodpovedné za ďalšie menej časté stavy. Syndróm letného penisu je sezónna akútna reakcia pripisovaná uhryznutiu roztočnikom. Vyskytuje sa u mladých chlapcov, s vonkajšou expozíciou v anamnéze a vyznačuje sa rýchlym nástupom edému a svrbenia kože penisu. Ďalším príkladom je jedinečný prípad konjunktivitídy vyvolanej *Neotrombicula autumnalis*, hlásený vo Veľkej Británii [3]. Trombikulové roztoče sa môžu spájať s prenosom krovitého týfu, ehrlichiozy, hantavírusového pľúcneho syndrómu a boreliózy.

Tab. 2 • Diferenciálna diagnostika klinických príznakov najčastejších parazitárnych infekcií (voľne spracované podľa 1, 4, 8)

Ochorenie	Klinické príznaky
Scabies (svrab)	Úporné svrbenie. Spočiatku typické - drobné začervenanie papulky kryté krustou, usporiadanie "v dvojčkách". Medzi nimi bývajú niekedy viditeľné chodbičky dlhé niekoľko mm, na ich konci môže byť čierna bodka. Predilekčnými lokalizáciami sú medziprstné priestory rúk a nôh, volárne plochy zápästia, predné axilárne záhyby, prsné dvorce, oblasť pásu, pupku, podbrušie, penis, vnútorné členky. Vynecháva hlavu.
Pediculosis (zavšivenie)	Klinické prejavy sú spôsobené saním krvi. Vpich nebolí, ale reakcia na sliny svrbí. Najskôr je infikovaná oblasť za ušami a v záhlaví, postupne dochádza k rozšíreniu po celom kapilícii. Vši sú viditeľné okom, sú tmavé a rýchlo sa pohybujú. Hnidy sú oválne sivohnedé vajíčka asi 1 mm dlhé, pevne prilepené na vlas.
Cimicosis (poštípanie plošticou)	Lézie svrbia. Na odkrytých častiach tela sú mnohopočetné urtikariálne pomfy, v ich centre je pri vitropresii zreteľná hemoragická bodka (miesto vpichu).
Pulicosis (poštípanie blchou)	Na zakrytých častiach tela, často na dolných končatinách, sú asymetrické, často lineárne usporiadané svrbivé červené makulopapuly až pomfy s centrálnou petechiou.
Trombidiasis autumnalis	Výrazne svrbivé lézie. Prejavujú sa sýto červenými papulami až urtikami, s belavým centrom, exkoriáciami. Eflorescencie dosahujú vrchol po 2 dňoch od pohryzenia, pretrvávajú aj 2 týždne a odhŕajú sa niekedy hyperpigmentáciami. Sú lokalizované v miestach tesného kontaktu spodnej bielizne a kože.
Ixodes ricinus (kliešte)	Pri napadnutí sa hryzadlami prisaje do kože, kde niekoľko dní vysáva krv, zväčšuje svoj objem a potom samovoľne odpadá. Okolo miesta vpichu sa dostavuje svrbenie, začervenanie až opuch.
Bodnutie hmyzom	Po ich bodnutí vznikajú intenzívne svrbiace až bolestivé makulopapuly, urtikariálne pomfy až opuchy, zriedkavejšie sprevádzané i celkovými príznakmi (zvyšená teplota, bolesti hlavy či celková alergická reakcia).

Histopatologický obraz

Histologicky trombikulóza spôsobuje ložiskovú stredne ťažkú dermatitídu s epidermálnou nekrózou, séroznofibrinóznou krustou a hyperkeratózou. Zápalové infiltráty v našej biopsii pozostávali zo zmiešanej zápalovej reakcie s prítomnosťou granulomatóznej zložky v okolí nekrotických zvyškov hostiteľského tkaniva. Stylostom, ani

časti roztočnika, ktoré opisujú niektorí autori, zaoberajúci sa trombikulózou zvierat [11], sme v našom humánnom materiáli nepozorovali. Zápalový infiltrát, fenotypizovaný imunohistochemickými metódami bol najmä histiocytový (CD68+) a eozinofilný (HE), vyskytovali sa aj neutrofilné leukocyty (MPO+), Prevažne T-Ly (CD3+) a mastocyty (CD117+) (Obr. 6, 7, 8).

Prevencia a terapia

Základnou stratégiou prevencie je poznať biológiu roztočníka, aby sa zabránilo jeho dravej expozícii. Roztočníkom v Severnej Amerike sa darí neskoro v lete, v suchých vysokých trávach a inej hustej náletovej vegetácii [9]. Odporúčajú sa repelenty proti hmyzu, ktoré obsahujú jednu z nasledujúcich aktívnych zložiek: Permethrin, DEET (Dietyltoluamid alebo N, N-dietyl-meta-toluamid), extrakt z oleja Kocúrnika obyčajného - *Nepeta cataria* (nepetalaktón), citrónový olej alebo extrakt z eukalyptového či nimbového oleja. V roku 1993 vyšla štúdia, ktorá informovala o testoch dvoch komerčných repelentov: DEET a citrusový olej. Bolo dokázané, že DEET bol účinnejší ako citrusový olej [10]. Treba pripomenúť, že repelenty s obsahom DEET inhibujú aktivitu enzýmu acetylcholinesterázy, čo môže, sice zriedkavo, ale predsa, navodiť rôzne nežiaduce stavy makroorganizmu.

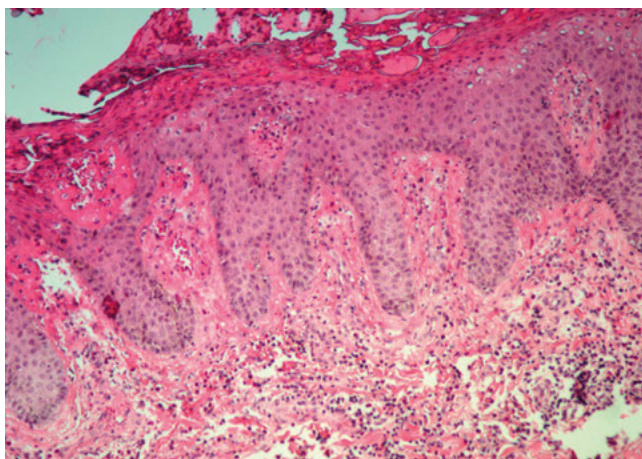
Preventívne sa proti napadnutiu roztočníkmi odporúča pred návštevou záhrad či inej prírody (trávnaté okrsky v intraviláne, v okolí chodníkov alebo popri cestách)



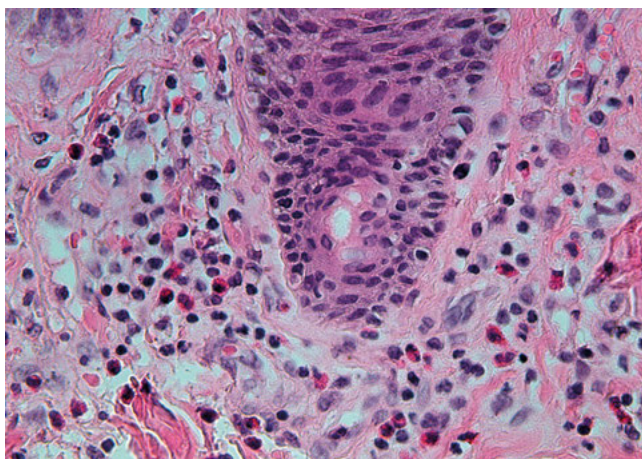
Obr. 4 • Papula a sekundárna exkoriácia po uhryznutí roztočníkom. Eflorescenciu sprevádza silné svrbenie (vlastný materiál)



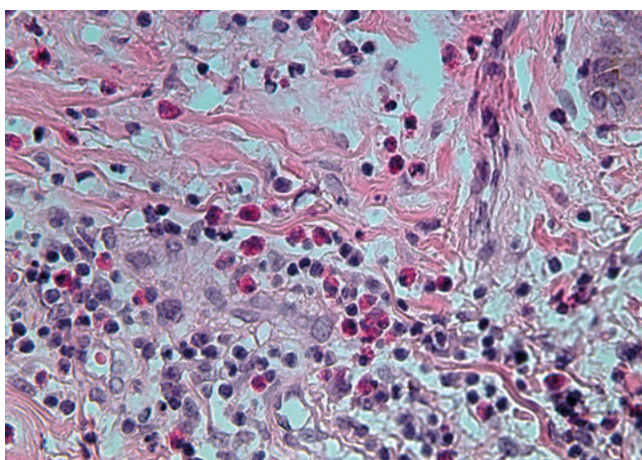
Obr. 5 • Opuch predlaktia a ružovo-hnedé zafarbenie kože u citlivej pacientky dva týždne po ataku roztočníka (vlastný materiál)



Obr. 6 • Histopatologický obraz kožnej papuly po ataku roztočníka. Na povrchu epidermy serózo-fibrinózný exsudát s ložiskami regresívne zmenenej epidermy (vľavo), akantotická hyperplázia epidermy a zmiešaný zápalový infiltrát v derme (HE, obj. 20x) (vlastný materiál)



Obr. 7 • Detail predchádzajúceho prípadu. V okolí folikulového epitelu prítomný zmiešaný zápalový infiltrát, ktorý pozostáva prevažne z histiocytov a početných eozinofilov. T-lymfocyty a ostatné bunky zápalu v menšom počte (HE, obj. 40x) (vlastný materiál)



Obr. 8 • Zmiešaná zápalová infiltrácia dermy po ataku roztočníkom. Dominujú histiocyty a eozinofily (HE, obj. 40x) (vlastný materiál)

aplikácia repelentu na topánky, spodné časti nohavíc a pokožku. Koncom júla až začiatkom septembra sa pre pobyt v záhrade odporúča [2]:

- 2-krát denne sprchovať (na odstránenie lariev roztočníka najviac pôsobí voda, mydlo, vaňa),
- nechodiť do záhrady, alebo len v gumákoch,
- nenosiť 2-krát za sebou to isté oblečenie.

Preventívne pôsobí častejšia kosba tráv, ktorá umožní lepší prienik slnečného svetla cez trávový porast, čo je pre životný cyklus roztočníka menej priaznivé. Ako repelent sa odporúča aj prášková síra, ktorá sa využíva komerčne na odstránenie roztočníkov na plochách a v priestoroch. Odporúča sa využiť síru aj na poprásenie topánok, ponožiek a nohavíc, pred návštevou rizikových exteriérov [2, 6].

V záhradníckej literatúre sa uvádza ako preventívny prostriedok proti roztočníkom aj diatomická zemina (diatomid, kremelina). Ide o pichľavé kremičité schránky jednobunkovej riasy rozsievky. Mikroskopické pichliače narušia pancier akémukoľvek hmyzu vrátane mravcov, pavúkov, roztočov, ale sú neškodné pre ľudí, rastliny, zvieratá, dážďovky. Kremelina môže byť: 1. nejedlá / poľnohospodárska (PEST) – na záhradu, rastliny; 2. filtračná (F) – oblé čiastočky, nevhodné ani do záhrady, ani na konzumáciu; 3. jedlá (FOOD GRADE) – na detoxikáciu organizmu, ako vehikulum pre účinné látky liekov, aj posyp do záhrady, na srst' ako antiparazitikum, ale na rozsiahle použitie v záhrade je príliš drahá. Kremelina sa pôsobením

vody zvykne obrúsiť a stratí účinnosť, takže napr. v období najvyššieho rizika treba miesta výskytu v záhrade poprásiť znova po daždi.

Na liečbu symptómov trombikulózy sa môžu použiť antihistaminiká, topické kortikosteroidy a antipruritické krémy. Podľa vlastných skúseností autoriek tieto však nezmiernia obťažujúci silný pruritus. Kožné lézie možno tiež ošetriť bežným domácim octom (5 %-ná kyselina octová) [11, 12], čo podľa autoriek ako jediné potlačí svrbenie na niekoľko hodín [2].

Záver

Trombikulóza je definovaná ako kožná, výrazne pruriginózna reakcia (dermatitída) spôsobená vylučovaním slín hryzavých roztočníkov u ľudí po kontakte s vegetáciou alebo zvieratami v letných a teplých jesenných mesiacoch. V rizikových oblastiach je osobná ochrana najviac odporúčanou prevenciou na zníženie parazitovania roztočníka. Podľa našich skúseností, aj ako je to opísané v literatúre, je trombikulóza bežnou, ale nie dostatočne zaznamenanou ektoparazitózou, ktorá je pravdepodobne často nesprávne diagnostikovaná. V mnohých prípadoch bola trombikulóza primárne zamieňaná s alergiou na rastliny [3, 13]. Lepšie pochopenie životného cyklu roztočníkov, epidemiológie a sezónnosti, ako aj ich interakcie s ľuďmi umožní náležité poznanie tejto choroby aj v našich podmienkach, najmä ak sa očakáva, že globálne oteplenie klímy môže v budúcnosti spôsobiť predĺžený výskyt trombikulózy u nás.

Literatúra

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatológia a venerológia. Prvé slovenské a české vydanie. Vydavateľstvo Osveta s. r. o., Martin 2001, 1475. ISBN80-8063-080-1.
2. Adamicová K, Fetisovová Ž, Mažgútová A. Augustová vyrážka majú na svedomí roztoče. Abstrakty. 17. Smrdácke dni, Bratislava: SLS, 2016, 3.
3. Santibáñez P, Palomar AP, Portillo A, Santibáñez S, Oteo JA. (2015). The Role of Chiggers as Human Pathogens, An Overview of Tropical Diseases, Amidou Samie, IntechOpen, DOI: 10.5772/61978. Available from: <https://www.intechopen.com/books/an-overview-of-tropical-diseases/the-role-of-chiggers-as-human-pathogens>
4. Kuklová I. Dermatovenerológia pre všeobecných lekárov. Ed. P. Herle, Raabe 2012, 160s. ISBN / ISSN / KÓD: 978-80-8140-054-4.
5. Parcell BJ, Sharpe G, Jones B, Alexander CL. Conjunctivitis induced by a red bodied mite, Neotrombicula autumnalis. Parasite, 2013, 20, 25.
6. Feit J a spol. Atlas dermatopatologie. https://atlases.muni.cz/atlas/kuze/atlas_cz/trombiculosis.html
7. Herzogová J a spol. Klinická dermatovenerologie 2. díl. Mladá fronta a. s. 2019 Praha, 1736 s. ISBN:978-80-204-5549-9.
8. Polášková S. Parazitární ochorení kůže a vlasů u dětí. Pediatr. praxi 2011; 12(2): 105-107.
9. Nascia MR, Lacarrubba F, Micali G. Diagnosis of Trombiculosis by Videodermatoscopy. Emerg Infect Dis. 2014, 20(6): 1059-1060.
10. Ho TM, Fauziah MK. Laboratory evaluation of two commercial repellents against Leptotrombidium fletcheri (Acari: Trombiculidae). Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. 24 (1): 1993, 165-169.
11. Salvadori C, Formenti N, Trogu T, et al. Pathology and Distribution of Trombiculosis in Northern Chamois in the Italian Alps, 2018, 55, 1. 184-188.
12. Baumann T. New treatment for harvest mite infestation. Archives of Internal Medicine, 2001. 161 (5): 769.
13. Barza-Echeverria AE, Rodriques-Castellanos MA, Campos-Arceo E, et al. Insight into trombiculosis: Two case report. JAAD, 79, 3, (suppl.1), 2018, 169.

COVID-19 a jeho mimopľúcne orgánové komplikácie

COVID-19 and its Extrapulmonary Organ Complication

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

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

²Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Onkologické centrum, Jesseniova lekárska fakulta v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: martinjpec@gmail.com

Súhrn

V decembri 2019 boli v meste Wu-chan v provincii Chu-pej v Číne nájdení pacienti s nevysvetliteľným zápalom pľúc, ktorý bol, ako sa neskôr ukázalo, spôsobený dovtedy neznámym a neidentifikovaným typom nového koronavírusu, dočasne nazvaný ako 2019-novel coronavirus (2019-nCoV). Po prvotných analýzach bol patogén pomenovaný *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), zatiaľ čo choroba spôsobujúca ťažký zápal pľúc sa nazvala koronavírusové ochorenie 2019, v preklade *coronavirus disease 2019* (COVID-19). Dňa 12. marca 2020 Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) vyhlásila, že COVID-19 predstavuje pandémiu a rok od vypuknutia tejto globálnej hrozby svet hlási 59 376 898 potvrdených prípadov ochorenia COVID-19 a celkovo 1 400 002 úmrtí (miera úmrtnosti vypočítaná z počtu uzavretých prípadov je aktuálne na úrovni 5,4 %). Pandémia našla zdravotnícke systémy nepripravené na hrozbu takéhoto typu. Pri takomto novom patogéne s takýmto rozsiahlym epidemiologickým výskytom je dôležité sledovať jeho orgánové komplikácie, ktoré sa rozvíjajú nielen akútne ako priama príčina úmrtia, ale aj komplikácie, ktoré uyliečených pacientov zostanú chronickými.

V článku rozoberáme vplyv nového koronavírusu na jednotlivé orgánové sústavy a zmeny klinického stavu v súvislosti s vystavením sa novému typu koronavírusu. Je avšak esenciálne pokračovať vo výskume a skúmaní vplyvu ochorenia COVID-19 na ľudský organizmus ako aj mechanizmov jeho pôsobenia, pretože v súčasnej dobe nepredpokladáme jeho skoré eradikovanie.

Kľúčové slová: COVID-19, orgánové postihnutie

Abstract

In December 2019, patients with unexplained pneumonia were found in Wuhan, Hubei Province, China, which was later shown to be caused by a hitherto unknown and unidentified type of new coronavirus, temporarily referred to as 2019-novel coronavirus (2019-nCoV). After initial analyses, the pathogen was named the *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), while the disease causing severe pneumonia was called *coronavirus disease 2019* (COVID-19). On 12 March 2020, the World Health Organization (WHO) declared that COVID-19 was a pandemic, and one year after the outbreak of this global threat, the world reported 59,376,898 confirmed cases of COVID-19 and a total of 1,400,002 deaths (the mortality rate calculated from the number of closed cases is currently 5.4 %). The pandemic found health systems unprepared for this type of threat. In such a new pathogen with such a large epidemiological incidence, it is important to monitor its organ complications, which develop not only acutely as a direct cause of death, but also complications that remain chronic in treated patients.

In this article, we discuss the impact of the new coronavirus on individual organ systems and changes in the clinical condition in connection with exposure to a new type of coronavirus. However, it is essential to continue researching and investigating the impact of COVID-19 on the human body as well as its mechanisms of action, as we do not currently anticipate its early eradication.

Key words: COVID-19, impact on organ systems

Úvod

Nové koronavírusové ochorenie 2019 (COVID-19), ktoré sa objavilo v čínskom meste Wu-chan a prehnalo sa nielen cez Čínu, ale rovnako rýchlo sa rozšírilo už do všetkých krajín a regiónov sveta [1]. Hlavným prejavom ochorenia COVID-19 je akútna respiračná infekcia, avšak súčasne môžu byť zapojené aj obličkový, kardiovaskulárny, tráviaci,

krvný a nervový systém [2]. Zatiaľ čo väčšina infikovaných jedincov nemá žiadne alebo menšie príznaky, u niektorých sa vyvinie zápal pľúc, syndróm akútnej dychovej tiesne (ARDS), až na multiorgánové zlyhanie.

Čo teda sú koronavírusy a čo ich robí takými nakažlivými? Koronavírusy, ktoré majú diameter približne 100 nm, sú pomenované podľa ich korunovitého vzhľadu

v elektrónovom mikroskope, infikujú mnoho druhov zvierat a tvoria čeľaď Coronaviridae - veľkých obalených RNA vírusov patriacu do podradu Cornidovirineae z radu Nidovirales, pričom túto čeľaď tvoria štyri odlišné rody. Celá sekvencia genómu SARS-CoV-2 odhalila, že je to beta-koronavírus, podobne ako iné ľudské koronavírusy, ktoré sú zodpovedné za približne 15 % všetkých prípadov akútnej vírusovej nazofaryngitídy, známej ako prechladnutie [3]. Koronavírusy už v minulosti spôsobili ohniská nákazy s vysokou mortalitou. Prvé, spôsobené patogénom SARS-CoV, sa vyskytlo v roku 2003 taktiež v Číne a nakazilo sa približne 8000 ľudí s mortalitou 10 %. V roku 2012 sa nákaza spôsobená ochorením MERS (Blízkovýchodný respiračný syndróm) začala šíriť v Saudskej Arábii, kde bolo postihnutých 2 500 jedincov s 35 % úmrtnosťou [4].

COVID-19 a obličkové poškodenie

Akútne renálne zlyhanie (AKI) je jednou z najdôležitejších komplikácií ochorenia COVID-19 [5]. Detailný patofyziologický vzťah medzi COVID-19 a AKI zostáva nejasný, avšak predpokladá sa, že SARS-CoV-2 spôsobuje poškodenie obličiek priamo a nepriamo – prostredníctvom priameho cytotoxického poškodenia, nadmernej aktivácie imunitného systému a zníženého tlaku krvi či dehydratácie u pacientov s COVID-19. Incidencia AKI, definované podľa Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kritérií, bola u hospitalizovaných dospelých pacientov v Číne 11,6 % a v prípade pacientov hospitalizovaných na jednotkách intenzívnej starostlivosti až 50 %, čo naznačuje, že incidencia COVID-19 asociovanej AKI je vysoko variabilná [6]. V súčasnosti niekoľko štúdií ukázalo, že miera úmrtnosti pacientov s COVID-19 s AKI je neuveriteľne vysoká, pohybuje sa od 8 % do 23 % [7]. Tieto zistenia naznačujú, že lekári musia venovať väčšiu pozornosť pacientom s COVID-19 ochorením komplikovaným AKI. Vývoj AKI u pacientov s COVID-19 je veľmi dôležitým prognostickým faktorom pre prežitie, ale na rozdiel od iných známych prognostických faktorov je AKI pravdepodobne liečiteľné lekárskou intervenciou. V metaanalýze, ktorá obsahovala výsledky 40 štúdií s 24 377 pacientmi sa zistilo, že incidencia AKI u pacientov s COVID-19 bola 10 % [8]. Metaanalýza, ktorá sledovala 20 štúdií s 9 806 pacientmi ukázala, že u pacientov s AKI bola signifikantne vyššia mortalita ako u pacientov bez AKI (12,9 % vs. 63,1 %) a metaanalýza s 12 557 pacientmi ukázala vyššiu závažnosť klinického stavu u pacientov s AKI ako u tých bez (55,6 % vs. 17,7 %) [8]. Americká štúdia zaznamenala úmrtnosť na úrovni 35 % u pacientov s AKI, pričom z tých, ktorí zomreli, malo až 91 % AKI 3. stupňa. Úmrtnosť 55 % bola u tých pacientov, ktorí potrebovali transplantáciu obličky [9]. Ďalšia štúdia [10] preukázala nemocničnú úmrtnosť 33,7 % u pacientov s AKI súvisiacim s COVID-19 v porovnaní s 13,4 % u pacientov s AKI bez COVID-19. Tí pacienti, ktorí mali 3. stupeň AKI a COVID-19, mali až 2,6-krát vyššiu úmrtnosť ako pacienti s AKI v 3. štádiu, ktorí nemali ochorenie COVID-19 [10]. Z uvedených výsledkov jednoznačne vyplýva, že pacienti s ochorením COVID-19, u ktorých sa vyvinie AKI majú

závažnejší priebeh a vyššiu mortalitu, pričom AKI je rizikový faktor asociovaný s horšou prognózou [8]. Preto by sa prítomnosť AKI mala považovať za dôležitý index v stratifikácii závažnosti ochorenia a úmrtia pacientov s COVID-19.

Na základe týchto výsledkov by sme mali venovať väčšiu pozornosť obličkovému poškodeniu v počiatočnom štádiu, keď sa potvrdí, že pacienti sú infikovaní COVID-19. Skrining rizika môže predpovedať progresiu COVID-19 a minimalizovať smrteľné následky a zlepšiť ich dlhodobú prognózu. Bola uskutočnená metaanalýza s 12 557 pacientmi z 24 publikovaných pozorovaní zameraná na mieru závažnosti infekcie u pacientov s COVID-19 s AKI alebo bez AKI s výsledkom celkovej miery závažnosti 26,4 %, pričom pacienti s AKI v porovnaní s pacientmi bez AKI mali podstatne vyššiu mieru závažnosti (55,6 % oproti 17,7 %) a zistilo sa, že AKI je spojená s takmer 8,11-násobne významne zvýšeným rizikom závažnej infekcie u COVID-19 pacientov [11]. Možno povedať, že AKI je zásadnou komplikáciou u pacientov s COVID-19 a môže súvisieť s vyšším rizikom závažnej infekcie a zlou prognózou. Osobitá starostlivosť a sledovanie sú potrebné u pacientov s COVID-19 a s AKI, aby sa znížilo riziko závažnej infekcie a zlepšila prognóza [8].

COVID-19 a ochorenia pečene

Podľa správy Global Burden of Disease z roku 2010 boli ochorenia pečene zodpovedné za približne 2 milióny úmrtí ročne, pričom 50 % z nich bolo asociovaných s komplikáciami v dôsledku cirhózy pečene a druhá polovica bola spojená s hepatocelulárnym karcinómom a vírusovou hepatitídou [12]. Cirhóza je konečné štádium chronického ochorenia pečene, ktorému často predchádza hepatocelulárna nekróza a progresívna fibróza vyvolaná rôznymi látkami vrátane vírusových infekcií a chronického užívania alkoholu [13]. Ako hlavné etiológie cirhózy pečene sa uvádzajú ochorenie pečene súvisiace s alkoholom, nealkoholická steatohepatitída a hepatitída B a C [14]. Podľa odhadu globálneho zdravia Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) z roku 2015 je chronické ochorenie pečene 16. najvyššou príčinou chorobnosti na celom svete [15]. Avšak je stále veľmi málo evidencie o ochorení COVID-19 a akútnom poškodení pečene, respektíve o akútnom zhoršení chronického ochorenia pečene, ktoré je veľmi častou komorbiditou v populácii. Metaanalýza [16], v ktorej určili poškodenie pečene ako sérovú hladinu alanínaminotransferázy (ALT) nad 50 U/l a aspartátaminotransferázy (AST) nad 40 U/l a zahrnuli do nej 6 976 pacientov, ukázala, že približne 37,2 % až 76,3 % pacientov s ochorením COVID-19 má poškodené pečene funkcie. Táto metaanalýza odhalila signifikantne nižšie hladiny albumínu a signifikantne vyššie hladiny ALT a AST u pacientov s COVID-19. Výskyt hypoalbuminémie sa dá hodnoverne vysvetliť skutočnosťou, že albumín je negatívny reaktant v akútnej fáze, nie je dôsledkom dysfunkcie pečene. Pacienti so závažným klinickým prejavom COVID-19 mali nižšie hladiny albumínu a vyššie hladiny ALT a AST v porovnaní s pacientmi s miernym priebehom ochorenia.

Štúdia Guan a kol. ukázala, že približne 28 % a 56 % ťažko chorých pacientov s COVID-19 má zvýšené sérové hladiny ALT a AST, naopak iba 20 % a 18 % pacientov s nezávažným priebehom COVID-19 malo vyššie hladiny ALT a AST v sére [17]. Výšky sérových hladín enzýmov však nemožno jednoznačne spájať s priamym vírusovým útokom na pečeň. Dôkazy však naznačujú, že aminotransferázy sú náhradným indikátorom chronického zápalu a zvýšeného oxidačného stresu, čo ponúka možné vysvetlenie ich zvýšenia počas vírusového ochorenia [18]. Za významný prognostický faktor je považované poškodenie pečene, pričom presné mechanizmy poškodenia pečene pri COVID-19 ostávajú nejasné. Boli objasnené štyri pravdepodobné spôsoby poškodenia pečene – priamy účinok SARS-CoV-2 na hepatocyty alebo biliárny epitel, vedľajší hepatotoxický efekt liečby infekcie, imunitne mediované poškodenie pečene a možná hypoxická hepatopatia [16]. Ochorenie COVID-19 zahŕňa celý rad problémov, ktoré môžu vyústiť do poškodenia pečene buď priamym poškodením pečene alebo sekundárnym poškodením v dôsledku zapojenia ďalších systémov, ako je pľúcny, kardiovaskulárny alebo neurologický systém. Stále však neexistuje dostatok údajov o zlyhaní pečene u pacientov s COVID-19.

Neurologické komplikácie a COVID-19

Neurologické komplikácie sú tými najčastejšími popísanými u pacientov s ochorením COVID-19, sú veľmi častými symptómami hypoosmia a hypogeusia. Neurologické ochorenie môže byť dôsledkom generalizovaného kardiorespiračného zlyhania a metabolických abnormalít vyvolaných infekciou, priamou inváziou vírusu alebo autoimunitnou odpoveďou na vírus. V analýze 214 pacientov hospitalizovaných v troch špecializovaných nemocniciach COVID-19 v meste Wu-chan v Číne malo 36 % pacientov neurologickú symptomatológiu [19]. Symptómy sa dajú rozdeliť na tie, o ktorých sa predpokladá, že odrážajú CNS, periférny nervový systém (PNS) a poranenie kostrového svalstva. Z celkového počtu pacientov malo 25 % príznaky považované za dôkazy dysfunkcie CNS vrátane závratov (17 %), bolesti hlavy (13 %), poruchy vedomia (7,5 %), akútneho cerebrovaskulárneho ochorenia (3 %), ataxie (0,5 %) a záchvatov (0,5 %). Bolesť hlavy je častým príznakom COVID-19, ktorý sa pozoruje až u 40 % pacientov [20]. Frekvencia výskytu bolesti hlavy v dôsledku vírusovej meningitídy zostáva neistá a bude si vyžadovať ďalšie skúmanie. Je popísaná prinajmenšom jedna správa o detekcii SARS-CoV-2 z mozgo-miešneho moku symptomatického muža [20]. Opísané prípady encefalitídy s ochorením COVID-19 sú nedostatočné, ale akútna nekrotizujúca encefalopatia bola zaznamenaná u 50-ročnej ženy s kašľom, horúčkou a alteráciou vedomia [21]. Ďalším prípadom encefalitídy je 74-ročný muž s viacerými sprievodnými ochoreniami vrátane fibrilácie predsiení, embolickej mozgovej príhody a Parkinsonovej choroby, u ktorého sa v súvislosti s pneumóniou vyvinuli bolesti hlavy a ťažká encefalopatia. CT vyšetrenie odhalilo oblasť encefalomalácie v ľavom temporálnom laloku

[22]. Pacienti s COVID-19 majú zvýšené riziko mozgovej príhody [23]. Závažná forma sa pozoruje častejšie u starších pacientov, ktorí majú často komorbiditu, ktorá zvyšuje riziko mozgovej príhody. V skupine pacientov s COVID-19 v Taliansku prijatých s potvrdenou infekciou bola miera ischemickej cievnnej mozgovej príhody 2,5 % a to napriek profylaxii venózneho tromboembolizmu pri prijatí [24], u pacientov hospitalizovaných v Číne sa miera odhadovala až na 5 % [25] a podobný bol aj výskyt ischemickej cievnnej mozgovej príhody u holandských pacientov (3,7 %) na jednotke intenzívnej starostlivosti napriek tromboembolickej profylaxii [26]. Počas infekcie môžu byť zvýšené markery koagulácie [27] a taktiež bola pozorovaná aj diseminovaná intravaskulárna koagulácia [28]. V štúdiu 78 pacientov s COVID-19 sa cievnna mozgová príhoda vyskytla u 2,8 %. V malej kanadskej skupine 24 pacientov bola mozgová príhoda pozorovaná u 8 % [29].

Kožné príznaky COVID-19

Kožné príznaky v súvislosti s pandémiou COVID-19 majú vysoko variabilný výskyt, ktorý sa pohyboval od 0,2 % v skupine čínskych pacientov [30] po 20,4 % v talianskej prierezovej štúdiu [31]. Tieto kožné príznaky sú polymorfné a môžu byť podceňované alebo nedoceňované nie dermatológmi z dôvodu nedostatku typických respiračných príznakov ochorenia u niektorých pacientov, ktoré by mohli viesť k nesprávnej diagnóze alebo oneskorenej diagnostike pacientov s atypickými (mimopľúcny) prejavmi ochorenia. Nie je jasné, či sú tieto príznaky špecifické alebo ide iba o náhodný jav. Klinický a prognostický význam týchto znakov zostáva neistý a nepreskúmaný až do ďalších štúdií [32]. Bolo popísaných viacero prípadov pacientov s ochorením COVID-19, kedy prvá manifestácia bola práve kožná.

Popísaný je prípad 29-ročného muža, u ktorého sa vyvinula symetrická bezbolestná deskvamácia na bruškách prstov, štyri dni po prvých príznakoch sa u pacienta vyvinula teplota, bolesť hlavy a suchý kašeľ s následným pozitívnym testom na COVID-19 [33]. Taktiež je popísaný prípad 74-ročného pacienta s rozvojom bolestivého, svrbivého erytematózneho makulopapulózneho exantému na krku, chrbte a hrudi ako prvého príznaku ochorenia COVID-19 [33].

V literatúre sa spomína aj erytemato-skvamózna dermatitída lokalizovaná na tvári, ktorá sa u pacienta vytvorila po 33 dňoch od diagnostiky COVID-19. Po následnej diagnostike seboroickej dermatitídy a lokálnom podaní hydrokortizónu došlo u pacienta k úplnej regresii v priebehu 7 dní. Je to prvý popísaný prejav seboroickej dermatitídy ako klinickej komplikácie infekcie COVID-19 v literatúre [34].

Záver

Ochorenie COVID-19 je stále na vedeckom poli novinkou a je potrebné ďalšie dlhodobé a rozsiahle štúdium prebiehajúce na veľkej vzorke pacientov. Dôležité bude nielen

sledovať rozvíjajúce sa komorbidity počas akútnej fázy infekcie, ktoré ovplyvňujú prognózu a mortalitu, ale aj dlhodobý vplyv na pacientov s ochorením COVID-19. Stále sa v odbornej spoločnosti diskutuje na tému transplantácii a infekcie SARS-CoV-2, keďže v tejto problematike sú stále veľké medzery. No toto ochorenie nepostihuje len vyššie

spomenuté orgánové sústavy, popísané sú i komplikácie kardiologické (myokarditídy) či očné. S najväčšou pravdepodobnosťou vplyv COVID-19 na svetovú populáciu zostane ešte dlho rébusom a postupne vďaka cielenej vedeckej práci sa podarí poskladať chýbajúce kúsky skladačky a pochopiť mechanizmy účinku na ľudský organizmus.

Literatúra

1. Zhu NA, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
3. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-269.
4. Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol.* 2020;88(1):1-11.
5. Taverna G, Di Francesco S, Borroni EM, et al. The kidney, COVID-19, and the chemokine network: an intriguing trio. *Int Urol Nephrol.* 2020;1-8.
6. Rabb H. Kidney diseases in the time of COVID-19: major challenges to patient care. *J. Clin. Invest.* 2020;130(6):2749-2751.
7. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-838.
8. Shao M, Li X, Liu F, et al. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. *Pharmacol Res.* 2020;161:105-107.
9. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98(1):209-218.
10. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, et al. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study. *J Am Soc Nephrol* 2020.
11. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(2):80.
12. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.* 2014;12:145.
13. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol.* 1978;31(5):395-414.
14. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver Int.* 2012;32(1):79-84.
15. WHO. Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2015; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016.
16. Abdulla S, Hussain A, Azim D, et al. COVID-19-Induced Hepatic Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2020;12(10):e10923.
17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708-1720.
18. Yamada J, Tomiyama H, Yambe M, et al.: Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2006, 189:198-205.
19. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
20. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020;92(9):1549-1555.
21. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology.* 2020;296(2):119-120.
22. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3):e7352.
23. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020;26(2):143-148.
24. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14.
25. Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(3):279-284.

26. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147.
27. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
28. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099.
29. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2012-2022.
30. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
31. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):212-213.
32. Abdelmaksoud A, Shakshouk H, Goldust M, Dursun R, Temiz SA, Vestita M. Cutaneous manifestation of COVID-19 reporting from Middle-Eastern countries: A point of view!. *Int J Dermatol.* 2020;59(12):1547-1548.
33. Altayeb A, Cordaro A, Caesar J, Vyas J, Ingram J. Two cases of skin manifestations prior to the onset of COVID-19 respiratory symptoms. *Int J Dermatol.* 2020;59(12):1541-1542.
34. Alpalhão M, Gaibino N, Filipe P. Seborrheic dermatitis in COVID-19: a case report. *Int J Dermatol.* 2020;59(12):1543-1544.

chronická
spontánna
urtikária

Aký je Váš cieľ liečby?

Cieľ liečby chronickej spontánnej urtikárie je podľa smerníc
4 odborných spoločností EAACI/GA2LEN/EDF/WAO*
kompletné odstránenie symptómov¹

*EAACI = European Academy of Allergy and Clinical Immunology; GA2LEN = Global Allergy and Asthma European Network; EDF = European Dermatology Forum; WAO = World Allergy Organization

1. Zuberbier T, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy. 2018 júl; 73(7): 1393-1414.

Biologická liečba a COVID-19

Biologics and COVID-19

Part, M.

Dermatovenerologická klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Bratislava

korešpondencia: martina.part@icloud.com

Súhrn

Ochorenie COVID-19 spôsobuje infekcia koronavírusom SARS-CoV-2. Ochorenie prebieha najmä pod obrazom rôznych foriem respiračných infekcií a zahŕňa príznaky akútneho respiračného syndrómu s rôznym stupňom závažnosti. Za poškodenie orgánov a letálny priebeh je zodpovedná cytokínová búrka odohrávajúca sa v organizme infikovaného. Existujú obavy, či liečba biologickými preparátmi nepredstavuje zvýšené riziko pre získanie COVID-19. Pacienti s chronickými ochoreniami patria vo všeobecnosti medzi rizikovú populáciu a majú vyššie riziko nepriaznivej prognózy infekcií, čo platí aj pre infekciu vírusom SARS-CoV-2. Aktuálne nie sú k dispozícii dostatočné údaje, či biologická liečba zvyšuje riziko infekcie SARS-CoV-2. V období pred pandémiou bol výskyt respiračných infekcií u pacientov liečených biologickými preparátmi porovnateľný s jedincami v placebo skupine. Na základe medzinárodného registra pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou a súčasným ochorením COVID-19 (PsoProtect) nebolo užívanie biologickej liečby spojené s vyšším rizikom hospitalizácie súvisiacej s COVID-19 v porovnaní s pacientmi užívajúcimi konvenčnú systémovú terapiu. V súvislosti s COVID-19 odborné spoločnosti pre dermatológiu publikovali oficiálne stanoviská, ktoré vo všeobecnosti neodporúčajú preventívne ukončenie biologickej liečby, pokiaľ nie sú prítomné klinické príznaky COVID-19. Prerušenie liečby zvyčajne vedie ku strate remisie ochorenia, môže vyvolať tvorbu protilátok proti lieku a stratu účinnosti pri opätovnej iniciácii liečby.

Kľúčové slová: COVID-19 a biologická liečba, SARS-CoV-2 a psoriáza, psoriáza a biologická liečba

Abstract

The COVID-19 disease is SARS-CoV-2 coronavirus infection. Usually, the respiratory manifestation of the infection includes symptoms of acute respiratory syndrome with varying degrees of severity. The cytokine storm is responsible for the organ's failure and potentially lethal course of disease. There are concerns if treatment with biologics does not represent an increased risk of COVID-19. Patients with chronic diseases are at the risk of infection and have unfavorable prognosis. There are currently insufficient data if biologic therapy increases the risk of SARS-CoV-2 infection. In the pre-pandemic period, the incidence of respiratory infections in patients treated with biologics was comparable to the placebo group. Based on the International Registry of Patients with Moderate to Severe Psoriasis and COVID-19 (PsoProtect), the use of biologic therapy was not associated with a higher risk of COVID-19-related hospitalization compared to patients receiving conventional systemic therapy. In relation to COVID-19, dermatological societies have published official statements. The preventive discontinuation of biologic therapy is not recommended. Discontinuation of treatment usually results in loss of remission of the disease, may result to the formation of antibodies to the drug and loss of efficacy in the re-treatment.

Key words: COVID-19 and biological treatment, SARS-CoV-2 and psoriasis, psoriasis and biological treatment

Úvod

Prvé prípady infekcie novým vírusom SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) v podobe akútnych pneumónií boli popísané v novembri 2019 v čínskom meste Wuhan. Postupne sa vírus z Číny rozšíril aj do iných krajín sveta. Svetová zdravotnícka organizácia označila infekciu SARS-CoV-2 za pandémiu v marci 2020 [1].

Vírus SARS-CoV-2 patrí do čeľade *Coronaviridae*, rodu *Betacoronaviridae* a spôsobuje ochorenie COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) [2]. Ochorenie COVID-19 prebieha najmä pod obrazom rôznych foriem respiračných infekcií. Zahŕňa príznaky akútneho respiračného syndrómu

(kašeľ, dyspnoe, horúčka) s rôznym stupňom závažnosti. V prípade ťažkého priebehu môže spôsobiť závažné pneumónie s postupným rozvojom syndrómu akútnej dychovej tiesne (*Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS*). ARDS je najťažšou formou respiračného zlyhania s vysokou morbiditou a mortalitou [3].

Patogenéza

Vírus SARS-CoV-2 sa viaže na epitely cez receptory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu 2 (ACE2), ktoré sú exprimované najmä na pľúcnom alveolárnom epitely. Expresia receptora ACE-2 je prítomná aj na epiteliálnych

bunkách čreva, obličiek, krvných ciev [1]. Hamming a kol. [4] preukázali, že ACE2 je prítomný aj v bazálnej vrstve epidermis, čo by mohlo vysvetľovať kožné prejavy COVID-19, s ktorými sa môžeme stretnúť aj u pacientov liečených biologickými preparátmi.

Znížená funkcia ACE2 spôsobuje dysfunkciu renín-angiotenzínového systému (RAS) a potencuje zápal, vaskulárnu permeabilitu s akumuláciou neutrofilov. Replikácia vírusu v bunke vedie k apoptóze a iniciuje spustenie kaskády zápalových reakcií [1]. Imunologická odpoveď na prítomnosť SARS-CoV-2 je charakterizovaná masívnou produkciou prozápalových cytokínov (IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, G-CSF, GM-CSF, INF γ , TNF α) - tzv. cytokínovou búrku [3]. Predpokladá sa, že práve deregulácia cytokínov v imunitnej reakcii na prítomnosť SARS-CoV-2 prispieva k patogenéze infekcie. U pacientov liečených biologickými preparátmi dochádza k trvalej inhibícii niektorých kľúčových cytokínov zodpovedných za obranu pred vírusovými infekciami. Existujú preto obavy, či liečba biologickými preparátmi nepredstavuje zvýšené riziko ochorenia COVID-19. Pacienti s chronickými ochoreniami patria vo všeobecnosti medzi rizikovú populáciu a majú vyššie riziko nepriaznivej prognózy infekcií, čo platí aj pre infekciu vírusom SARS-CoV-2. Riziko vzniku závažných infekcií je až 1,5-násobne vyššie u pacientov so psoriázou v porovnaní so zdravými jedincami [5]. Riziko infekcie sa súčasne zvyšuje spolu so závažnosťou ochorenia [5].

Kožné prejavy COVID-19 alebo nežiaduci účinok biologika

Pri liečbe biologickými preparátmi sa môžeme stretnúť s nežiaducimi účinkami v podobe širokého spektra kožných zmien. V čase pandémie však netreba zabúdať ani na dermatologickú manifestáciu infekcie vírusom SARS-CoV-2. Doposiaľ bolo v literatúre popísané iba malé

množstvo prípadov infekcie prezentujúcej sa kožnými léziami. Prvé zmienky o kožných prejavoch COVID-19 boli referované dermatológmi z talianskeho Lombardska. U 88 hospitalizovaných pacientov s COVID-19 sa u 20,4 % vyvinulo kožné postihnutie (n=18). U 8 pacientov sa kožné prejavy rozvinuli na začiatku infekcie a u 10 pacientov sa kožné príznaky rozvinuli až v priebehu hospitalizácie. Najčastejšie pozorovanými kožnými prejavmi u pacientov s COVID-19 bol erytém (n=14), urtikária (n=3) vezikulóznym exantémom (n=1) [6]. S pribúdajúcim množstvom pacientov s infekciou SARS-CoV-2 boli publikované viaceré prípady dermatologických prejavov v súvislosti s COVID-19 ako napr. makulopapulózny exantém, akralny erytém s vezikulami a pustulami, livedo, palmoplantárne erytémy s edémom, cyanóza na akralných častiach tela, petéchie, erythema exudativum multiforme, či omrzlinám podobné lézie [1]. Subjektívne ťažkosti v podobe svrbenia lézií sú minimálne resp. absentujú úplne. Doposiaľ nebola popísaná korelácia kožnej manifestácie COVID-19 so závažnosťou ochorenia. Všetky uvedené kožné lézie sú typickým prejavom bežných parainfekčných exantémov. Dermatologická manifestácia ochorenia COVID-19 je nešpecifická [6].

Infekcie horných dýchacích ciest pri biologickej liečbe

Aktuálne nie sú k dispozícii dostatočné údaje, či biologická liečba zvyšuje riziko infekcie SARS-CoV-2. V období pred pandemiou bol výskyt respiračných infekcií u pacientov liečených biologickými preparátmi porovnateľný s jedincami v placebo skupine [7].

Na základe publikovaných údajov z výsledkov klinických skúšaní [7] je možné porovnať celkový podiel infekcií, vrátane infekcií horných dýchacích ciest a nazofaryngitídy u pacientov so psoriázou liečených rozličnými biologikami (Tab. 1).

Tab. 1 • Podiel celkových a respiračných infekcií biologických liekov používaných v liečbe psoriázy, n (%)

Trieda	Biologikum	Počet infekcií celkovo biologikum / placebo	Infekcie horných dýchacích ciest biologikum / placebo	Nazofaringitídy biologikum / placebo
TNF	Etanercept	–	51 (13) / 25 (13) ⁺	–
	Adalimumab	235 (29) / 89 (22)	59 (7) / 14 (4)	73 (8) / 37 (8)*
	Infliximab	125 (42) / 30 (40)	135 (15) / 41 (14)**	50 (5) / 13 (5)**
	Certolizumab	129 (36) / 31 (31)**	24 (7) / 5 (5)**	50 (14) / 12 (12)**
IL-12/IL-23	Ustekinumab	326 (25) / 150 (23)**	64 (5) / 30 (5)**	105 (8) / 28 (8)**
IL-23	Guselkumab	191 (23) / 90 (21)*	41 (5) / 19 (5)*	65 (8) / 33 (8)*
	Tildrakizumab	–	25 (2) / 9 (3)**	120 (10) / 20 (6)**
	Risankizumab	131 (22) / 26 (13)*	28 (5) / 4 (2)*	–
IL-17	Sekukinumab	326 (29) / 103 (18)**	36 (3) / 3 (1)**	125 (11) / 45 (8)**
	Ixekizumab	381 (26) / 74 (21)**	51 (3) / 12 (3)**	119 (8) / 28 (8)**
	Brodalumab	–	112 (5) / 40 (6)**	157 (6) / 36 (6)**

* Údaje boli získané z 2 pivotných klinických skúšaní fázy 3 a sú uvedené ako priemer.

+ Ak boli pacienti liečení rôznymi dávkami biologika uvádza sa ako priemer.

(Zdroj: Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? J Am Acad Dermatol 2020, Vol. 82 (5): p. 1217 - 1218)

V skupine pacientov liečených TNF inhibítormi bol zvýšený celkový podiel infekcií. Výskyt infekcií horných dýchacích ciest bol v porovnaní s placebom zvýšený o 7 %. Ku zvýšenému výskytu infekcií nedošlo u pacientov liečených etanerceptom [7]. Ustekinumab počas prebiehajúcich štúdií preukázal mierny nárast v počte celkových infekcií, ale nedošlo k zvýšenému výskytu infekcií horných dýchacích ciest. Počas liečby blokátormi IL-23 došlo k nárastu počtu celkových infekcií o 9 %. Počet infekcií horných dýchacích ciest však bol zvýšený iba mierne [7]. V skupine pacientov liečených inhibítormi IL-17 bol zaznamenaný nárast počtu celkových infekcií o 11 %. Mierny nárast infekcií horných dýchacích ciest bol v rámci skupiny inhibítorov IL-17 hlásený u pacientov liečených sekukinumabom [7].

Údaje z klinických štúdií môžu predstavovať podklad na vytvorenie všeobecných odporúčaní liečby biologickými preparátmi v čase pandémie COVID-19. Limitáciou údajov z klinických skúšaní je celkovo nízky počet infekcií s krátkymi placebom kontrolovanými obdobiami. Zároveň tieto údaje neposkytujú dostatok informácií cielene zameraných na infekciu vírusom SARS-CoV-2.

Medzinárodné registre a odporúčania v liečbe biologikami

Pre získanie bližších údajov o pacientoch so psoriázou liečených biologickými liekmi v súvislosti s aktuálne prebiehajúcou pandemiou bol založený register PsoProtect (*Psoriasis Patient Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection*) [8]. PsoProtect je globálny register zaoberajúci sa zberom dát o pacientoch so psoriázou, ktorí ochoreli alebo mali podozrenie na ochorenie COVID-19. Register bol vytvorený za účelom zhodnotenia vplyvu imunomodulačnej terapie a komorbidít u psoriatických pacientov s COVID-19 [8]. Doposiaľ boli do registra hlásené prípady z 25 krajín sveta a hlásených bolo celkovo 374 prípadov ochorenia COVID-19 u pacientov so psoriázou [8]. Z celkového počtu hlásených prípadov bolo 71 % pacientov liečených biologickou liečbou, 18 % pacientov užívalo konvenčnú systémovú liečbu a 10 % pacientov nebolo liečených žiadnou systémovou liečbou [8]. V tejto medzinárodnej skupine pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou bolo užívanie biologickej liečby spojené s nižším rizikom hospitalizácie súvisiacej s COVID-19 v porovnaní s pacientmi užívajúcimi konvenčnú systémovú terapiu [8]. Vyššia miera hospitalizácie bola zaznamenaná v prípade mužského pohlavia, starších osôb, u jedincov rôznych etník a u pacientov s komorbiditami v podobe chronického ochorenia pľúc [8].

Prerušenie liečby biologikami sa vo všeobecnosti neodporúča, pretože zvyčajne vedie ku strate remisie ochorenia. Prerušenie terapie môže zároveň vyvolať tvorbu protilátok proti lieku. Riziko tvorby protilátok je v prípade prerušenia liečby adalimumabom, infliximabom a ixekizumabom [9]. Tvorba protilátok proti biologiku môže mať za následok stratu účinnosti pri opätovnej

iniciácii liečby. V prípade prerušenia liečby infliximabom dochádza po reiniciácii liečby, nielen k zníženej účinnosti, ale aj k zvýšenému riziku infúzných reakcií [9]. Údaje zo štúdií so psoriázou naznačujú, že terapiu sekukinumabom je možné v prípade potreby prerušiť a následne znovu nasadiť [10] s nízkym rizikom tvorby protilátok proti lieku [11]. Preukázalo sa, že pri reiniciácii liečby sekukinumabom a adalimumabom účinnosť terapie neklesá [9]. Ku zníženiu účinnosti etanerceptu nedochádza napriek tvorbe protilátok po prerušení liečby. Rovnaká situácia bola pozorovaná v prípade ixekizumabu, aj keď riziko tvorby protilátok je pri prerušení a reiniciácii liečby vysoké [9]. Vzhľadom na tvorbu protilátok by mohlo byť zníženie dávky lieku lepšou voľbou ako celkové prerušenie liečby najmä v prípade liečby preparátmi s vysokým rizikom tvorby protilátok [9].

Uvedená situácia motivovala medzinárodné dermatologické organizácie k sformulovaniu a k publikovaniu stanovísk k otázke prerušenia resp. pokračovania biologickej liečby v súčasnej mimoriadnej pandemickej situácii.

The American Academy of Dermatology (AAD) odporúča u pacientov diagnostikovaných na COVID-19 prerušenie biologickej liečby až do odznenia príznakov infekcie. Ošetrojúci lekár by mal starostlivo zvážiť iniciáciu biologickej liečby u pacientov s komorbiditami. AAD zároveň odporúča zvážiť alternatívnu liečbu psoriázy v liečbe vysoko rizikových pacientov [12].

The International League of Dermatological Societies (ILDS) vydala usmernenia, v ktorých sa uvádza, že u pacientov negatívnych na COVID-19 nemá terapeutické prerušenie liečby žiadne vedecké opodstatnenie. V prípade podozrenia na infekciu COVID-19 by sa mala liečba prerušiť [13].

The International Psoriasis Council (IPC) odporúča u pacientov s COVID-19 prerušiť alebo odložiť užívanie akýchkoľvek imunosupresívnych liekov [14].

PsoBest (*German Psoriasis Registry*) odporúča u pacientov so psoriázou kontinuálnu liečbu inhibítormi IL-17, IL-23, IL-12/23, TNF α , apremilastom, estermi kyseliny fumárovej. V prípade klinických príznakov alebo suspektnej infekcie COVID-19, sa odporúča odložiť podanie biologickej liečby o niekoľko týždňov [15].

French Society of Dermatology neodporúča systematické pozastavenie imunosupresívnej liečby alebo biologickej liečby pokiaľ nie sú prítomné príznaky infekcie (horúčka, kašeľ, problémy s dýchaním, bolesti celého tela a pod.). Pozastavenie liečby má byť vykonané iba po konzultácii s ošetrojúcim lekárom [16].

Podľa najnovších údajov môže byť liečba cytokínovými inhibítormi efektívna aj pri ochorení COVID-19. Pacienti liečení inhibítormi cytokínov sú dokonca v nižšom riziku infikovania sa vírusom SARS-CoV-2 v porovnaní s bežnou populáciou a s pacientmi s imunitne mediovanými ochoreniami bez liečby cytokínovými inhibítormi [17].

Záver

Na základe súčasných poznatkov a informácií z registrov nepredstavuje biologická liečba zvýšené riziko komplikovaného priebehu ochorenia COVID-19. V súvislosti s COVID-19 odborné spoločnosti pre dermatológiu neodporúčajú preventívne ukončenie

biologickej liečby, pokiaľ nie sú prítomné klinické príznaky COVID-19. Pacienti liečení inhibítormi cytokínov môžu dokonca z tejto liečby profitovať. Akékoľvek rozhodnutie o prerušení resp. pokračovaní liečby by mal urobiť ošetrojúci lekár po dôkladnom vyhodnotení aktuálneho klinického stavu pacienta a po zvážení miery rizika a benefitu.

Literatúra

1. Marraha F, Al Faker, Gollouj S. A Review of the Dermatological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Dermatol Res Pract* 2020: 9360476. doi: 10.1155/2020/93604.
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing; 2020.
3. Paolino G, Mercuri AR, et al. Systemic immunobiological, immunosuppressant, and oncologic agents for the treatment of dermatologic diseases during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic emergency: A quick review for a quick consultation. *Derm Ther* 2020: 33:e13537.
4. Hamming I, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; Vol. 203, no. 2: p. 631-637, 2004.
5. Wakke M, et al. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:1135-1344.
6. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol* 2020: *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34: e212-e213.
7. Lebwohl M, Rivera-Oyola R, et al. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol* 2020: 82(5): 1217-1218.
8. PsoProtect (Psoriasis Patient Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection): <https://psoprotect.org/current-data/>
9. Karadag AS, Kayiran MA, et al. Immunosuppressive and immunomodulator therapy for rare or uncommon skin disorders in pandemic days. *DermTher* 2020: 33:e13686.
10. Blauvelt A, et al. Secukinumab re-initiation achieves regain of high response levels in patients who interrupt treatment for moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2017;177-879.
11. Reich K, et al. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits low immunogenicity in psoriasis patients treated up to 5 years. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33:1733-1741.
12. American Academy of Dermatology (AAD). Guidance Use of Immunosuppressive Agents: <https://www.aad.org/member/practice/coronavirus/clinical-guidance/biologics>.
13. International League of Dermatological Societies. ILDS Guidance. Guidance on the Use of Systemic therapy for Patients with Psoriasis/ Atopic Dermatitis During the COVID-19 (SARS-CoV-2) Pandemic: <https://ilds.org/covid-19/guidance-psoriasis-atopic-dermatitis/>.
14. International Psoriasis Council. Statement on the Coronavirus (COVID-19) Outbreak: <https://www.psoriasis-council.org/blog/Statement-on-COVID-19-and-Psoriasis.htm>.
15. PsoBest (German Psoriasis Registry): <https://www.psobest.de/en/the-registry/>.
16. Societe Francaise de Dermatologie (SFD): <https://www.sfdermato.org/>.
17. Simon D, Tascilar K, et al. Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. *Nature Communications* 2020; Volume 11, dostupné na: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17703-6>.

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 časti obrázku použité symboly, šípky, číslice alebo písmená, vysvetlite ich v legende.

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

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

Text článku

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

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

Literatúra

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

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

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

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

Poznámky



Doprajte vašim
pacientom šancu

NA ÚPLNE ČISTÚ KOŽU.¹

taltz[®]
(ixekizumab)

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

Indikácie Taltzu:¹

● Ložisková psoriáza

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

● Ložisková psoriáza u detí

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

● Psoriatická artritída

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

● Axálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída (axiálna spondyloartritída s rádiologickým dôkazom)

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

● Axálna spondyloartritída bez rádiologického dôkazu (nr-AxSpA)

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

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:

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

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere. **Účinná látka:** ixekizumab 80 mg v 1 ml. **Indikácie:** liečba stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Liečba stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u detí vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu*. Liečba aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD). Liečba dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu*. Liečba dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiologického dôkazu, ale s objektívnymi prejavmi zápalu na základe zvýšenej hodnoty C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)*. **Kontraindikácie:** závažná precitlivosť na liečivo alebo na pomocné látky, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Opatrnosť u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky infekcie*. Ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu alebo ak sa infekcia stane závažnou, podávanie Taltzu prerušte, kým sa infekcia nevyčisti. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvážte protituberkulóznu liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivosti. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Boli hlásené nové prípady alebo zhoršenia zápalového črevného ochorenia pri používaní Taltzu. Používanie Taltzu sa neodporúča u pacientov so zápalovým črevným ochorením. Ak sa u pacienta vyskytnú prejavy a príznaky zápalového črevného ochorenia, alebo sa zhorší už existujúce zápalové črevné ochorenie, liečba Taltzom sa má prerušiť a je potrebné nasadiť vhodnú liečbu*. Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. Taltz obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie a infekcie horných dýchacích ciest. Ďalej boli hlásené: tinea, herpes simplex, chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, neutropénia, trombocytopenia, angioedém, anafylaxia, orofaryngeálna bolesť, nevoľnosť, zápalové črevné ochorenie*, žihľavka, vyrážka, ekzém. **Interakcie:** Neužívajte sa. **Dostupné liekové formy:** Balenie s 2 naplnenými perami (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkovanie a spôsob podávania: Ložisková psoriáza u dospelých:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. **Ložisková psoriáza u detí (vo veku od 6 rokov):** u detí s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg: 160 mg (dve 80 mg injekcie) v 0. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne*. U detí s telesnou hmotnosťou 25 až 50 kg: 80 mg v 0. týždni, potom udržiavacie dávky so 40 mg každé 4 týždne*. **PsA:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. Dávkovanie pre pacientov s PsA so súčasnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou. **Axiálna spondyloartritída (s rádiologickým dôkazom a bez rádiologického dôkazu):** 160 mg (dve 80 mg injekcie) v subkutánnej injekcii v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne*. U pacientov vo veku ≥ 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:** jún 2020.

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

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

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

Referencia:

1. SPC Taltz

Dátum schválenia materiálu: 11/2020

Tento materiál je určený výhradne pracovníkom v zdravotníctve.

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

Lilly

Psoriatická choroba nie je len o koži[#]

Psoriatická choroba môže byť prítomná aj keď koža vyzerá čistá¹

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

Skrátaná informácia o lieku

Názov lieku: Cosentyx 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere. **Prezentácia:** Sekukinumab (rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka). Každé naplnené pero obsahuje 150 mg sekukinumabu v 1 mL. **Indikácie:** ● Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých a ★ pediatrických pacientov (dospeievajúci a deti vo veku od 6 rokov), ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. ● Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, keď odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu (*disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD*) nebola dostatočná. ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy ★ (AS, axiálnej spondyloartritídy s rádiografickým dôkazom) u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná. ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpA) s objektivnými prejavmi zápalu preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MRI) u dospelých bez adekvátnej odpovede na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID). **Dávkovanie:** Ložisková psoriáza u dospelých: Odporúčaná dávka je 300 mg sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. ★ Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov: Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti pacienta a podáva sa subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Každá dávka 75 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 75 mg. Každá dávka 150 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 150 mg. Každá dávka 300 mg sa podáva ako ★ jedna subkutánná injekcia po 300 mg alebo ako dve subkutánne injekcie po 150 mg. 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere nie je indikovaný na použitie u pediatrických pacientov s hmotnosťou <50 kg. Na podávanie tejto populácii je vhodný 150 mg prášok na injekčný roztok. Psoriatická artritída: U pacientov so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu anti-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. ★ Axiálna spondyloartritída (axSpA): Ankylozujúca spondylitída (AS, axiálna spondyloartritída s rádiografickým dôkazom): Odporúčaná dávka je 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. ★ Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpA): Odporúčaná dávka je 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. ★ **Na základe klinickej odpovede sa dávka môže zvýšiť na 300 mg. Každá 300 mg dávka sa podáva ★ ako jedna subkutánná injekcia po 300 mg alebo ako dve 150 mg subkutánne injekcie. Spôsob podávania:** Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov (vo veku 65 rokov a viac). Roztok v pere sa nesmie pretrepávať. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie, napr. aktívna tuberkulóza. **Upozornenia/Varovania:** Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. **Infekcie:** Po uvedení lieku na trh sa u pacientov používajúcich sekukinumab zaznamenali závažné infekcie. Opaknosť je potrebná pri zvažovaní použitia sekukinumabu u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky poukazujúce na infekciu. Ak u pacienta vznikne závažná infekcia, je potrebné pacienta dôsledne sledovať a sekukinumab sa mu až do vymiznutia infekcie nemá podať. Sekukinumab sa nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby sekukinumabom zvážiť antituberkulóza liečba. **Zápalové ochorenie čriev ★ (vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy):** Sekukinumab sa neodporúča u pacientov so zápalovým ochorením čriev. Ak sa u pacienta objavia prejavy a príznaky zápalového ochorenia čriev alebo ak dôjde k exacerbácii už existujúceho zápalového ochorenia čriev, je potrebné ukončiť liečbu so sekukinumabom a začať s primeranou lekárskou starostlivosťou. **Reakcie z precitlivosti:** Ak sa vyskytnú perne anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie sekukinumabu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeranou liečbou. **Osoby citlivé na latex:** Snímateľný kryt ihly v naplnenom pere Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne so sekukinumabom. Pacienti, ktorí dostávajú sekukinumab, môžu súčasne dostať inaktívované alebo neživé vakcíny. ★ **Pred začatím liečby Cosentyxom sa odporúča, aby pediatrickí pacienti absolvovali všetky potrebné imunizácie podľa veku v súlade s aktuálnymi usmerneniami pre imunizáciu. Súbežná imunosupresívna liečba:** Opaknosť je potrebná pri zvažovaní súbežného použitia iných imunosupresív a sekukinumabu. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní sekukinumabu u gravidných žien. Ženy v plodnom veku majú počas liečby a najmenej 20 týždňov po skončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na sekukinumab u dojčených detí treba rozhodnúť, či ukončiť liečbu, alebo ukončiť dojčenie počas liečby a do 20 týždňov po skončení liečby. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne so sekukinumabom. V klinických skúšaniach sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní sekukinumabu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. V skúšaní u pacientov s ložiskovou psoriázou sa nepozorovala žiadna interakcia medzi sekukinumabom a midazolamom (substrát CYP3A4). **Nežiaduce účinky: veľmi časté:** infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída a rinitída), **časté:** orálny herpes, tinea pedis. ★ **bolesť hlavy, rinorea, hnačka, ★ nauzea, ★ únava.** V klinických skúšaniach sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na sekukinumab. U pacientov s diagnózou psoriázy boli zriedkavo hlásené prípady exfoliatívnej dermatitídy. Profil bezpečnosti sekukinumabu sa vo všetkých indikáciách zhoduje. ★ **Profil bezpečnosti v pediatrických skúšaniach bol zhodný s profilom bezpečnosti u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Dostupné veľkosti balenia:** 2 naplnené pero alebo multibalenie obsahujúce 6 naplnených pier (3 balenia po 2). **Registračné čísla:** EU/1/14/980/005, EU/1/14/980/007. **Dátum poslednej revízie SPC:** November 2020. ★ **Prosim, všimnite si zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku.****

Poznámka: Vydaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava.

Literatúra: 1. Duffin KC et al. 2018 Las Vegas Dermatology Seminar. 1-3 November 2018; Las Vegas, NV, USA. Poster PA-40. 2. Krueger J et al. 24th World Congress of Dermatology. 10-15 June 2019; Milan, Italy. Poster 505.

Komplexná liečba Cosentyxom je definovaná ako účinnosť na kožné prejavy psoriázy a pri prejavoch perzistentnej psoriázy na nechtoch, vo vlasatej časti hlavy, dlaniach a chodidlách a takisto pri psoriatickej artritíde; udržiava pod kontrolou nezvratné štrukturálne poškodenie (PsA) a zlepšuje kvalitu života.

PsA = psoriatická artritída.