

3 / 2023

ISSN 1339-5297



www.ldvo.sk

11. ročník

*periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov z oblasti lekárskech
vied, 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

3 / 2023
Ročník 11
ISSN 1339-5297
www.ldvo.sk

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

Vedúci redaktor

Prof. MUDr. Juraj Pěč, CSc., juraj.pec@uniba.sk

Zástupca vedúceho redaktora

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

Zástupca vedúceho redaktora pre histopatológiu

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc., katarina.adamicova@uniba.sk

Redakčná rada

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Ing. Peter Beňo

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

MUDr. Tatiana Hurtová, PhD.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Prof. MUDr. Martin Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Péčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

MUDr. Táňa Rajcigelová, 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@ldvo.sk, www.ldvo.sk

Návrh obálky, grafická úprava:

BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, www.beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

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

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

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

Dátum vydania: September 2023

©2023, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Vážení čitatelia,

ako sme vás, našich čitateľov, už informovali v predchádzajúcom čísle LDVO, vytvorili sme pre časopis „Liečba dermatovenerologických ochorení“ webovú stránku (www.ldvo.sk). Tohtoročné tretie číslo časopisu uvádza prehľad dermatologických ochorení, v liečbe ktorých sa okrem tradičnej, tzv. konvenčnej liečby, využíva aj biologická liečba. Okrem pôvodných ochorení ako sú chronická ložisková psoriáza, hidradenitis suppurativa a chronická spontánna urtikária, ktoré boli v našich podmienkach ako prvé liečené biologikami, pribudli aj ďalšie ochorenia ako autoimunitné bulózne ochorenia typu pemphigus a pemphigoid a tiež aj

atopická dermatitída. Efekt biologickej liečby a v poslednom období aj liečba malými molekulami, tzv. inhibítormi anti-JAK kináz, je mimoriadne efektívna, nastupuje rýchlo, niekedy už po užití jednej tabletky a liečebný efekt je dlhodobý.

Sme radi, že každý čitateľ si na našej webovej stránke môže nájsť článok, ktorý ho zaujal, a to aj so spätnou platnosťou, nakoľko na webovej stránke sú uverejnené všetky články, ktoré vyšli od založenia časopisu v roku 2013 až po súčasnosť.

Juraj Pěč
šéfredaktor

OBSAH

	Prehľad a nové trendy v liečbe Lichen sclerosus Lichen sclerosus - Review and new trends in the treatment
3	Rajcigellová, T., Pěč, J.
	Biologická liečba atopickej dermatitídy The biological treatment of the atopic dermatitis
8	Krošláková, B., Vorčáková, K., Hurtová, T.
	Súčasný výskyt Downovho syndrómu a hidradenitis suppurativa, prehľad problematiky The simultaneous occurrence of Down's syndrome and hidradenitis suppurativa, a review of the issue
12	Pěč, J., Pěčová, K. jr., Vorčáková, K., Pěč, J. jr., Madleňák, M.
	Biologická liečba chronickej ložiskovej psoriázy – prehľad inovatívnej liečby The biologic treatment of chronic plaque psoriasis – a review of innovative drugs
15	Hurtová, T., Krošláková, B., Kalabová, Z., Holečková, B., Vorčáková, K.
	Repetitórium: Calcinosis Cutis
20	Adamicová, K.

Prehľad a nové trendy v liečbe Lichen sclerosus

Lichen sclerosus - Review and new trends in the treatment

Rajcigelová, T., Pěč, J.

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

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Lichen sclerosus (LS) je chronická, lymfocytmi mediovaná zápalová dermatóza vyžadujúca si multidisciplinárny prístup. Symptomatická liečba ako aj samotná liečba klinických prejavov predstavuje neustále aktuálnu problematiku. Na tejto skutočnosti sa podieľajú chýbajúce informácie z pohľadu patogenézy. Skorá diagnóza a adekvátna liečba je dôležitá z hľadiska redukcie komplikácií vyplývajúcich z chronicky prebiehajúceho zápalového procesu a možných nádorových zmien. V článku autori sumarizujú doterajšiu konvenčnú terapiu a prezentujú alternatívne možnosti liečby.

Kľúčové slová: Lichen sclerosus, patogenéza, terapia, plazma bohatá na trombocyty

Abstract

Lichen sclerosus (LS) is a chronic immune mediated inflammatory dermatosis with multidisciplinary needs. Lack of knowledge based on pathogenesis reflects the treatment challenge of symptomatic and clinical levels. Early diagnosis and adequate treatment are necessary to avoid complications due to chronic inflammatory process and to minimize progression into malignant changes. The authors summarize standard treatment and present alternative therapeutic options.

Key words: Lichen sclerosus, pathogenesis, therapy, platelet rich plasm

Úvod

Lichen sclerosus (LS) bol po prvýkrát popísaný v roku 1887 [1] a odvtedy prešiel rôznou nomenklatúrou (craurosis vulvae, vulvárna dystrofia, balanitis sclerotica obliterans, lichen sclerosus et atrophicus, gutátna sklerodermia), hypotézami o etiopatogenéze a rôznymi liečebnými modalitami. Vznik LS je charakteristický dvomi vekovými obdobiami – prepubertálne a postmenopauzálné obdobie. Z pôvodnej kľúčovej patogenézy – hormonálne a infekčné vplyvy sa v súčasnosti stali kofaktory spolupodieľajúce sa na vzniku ochorenia. Samotný pôvod ochorenia je prisudzovaný imunitným zmenám u geneticky predisponovaných jedincov.

Patogenéza

LS je výsledkom narušenej homeostázy imunitného systému. Podkladom patogenézy je aktivácia Th1 imunologickej odpovede prostredníctvom INF γ s následnou produkciou prozápalových cytokínov a nedostatočnou supresívnou funkciou T regulačných lymfocytov (Tregs). Nerovnováha v imunitnom systéme vyplýva aj zo zvýšenej expresie mikro-RNA-155 v bunkách lézií LS, čím sa uľahčuje diferenciácia Th-1 lymfocytov a utlmuje sa Tregs mediovaná supresia.

Výsledné štrukturálne zmeny sú výsledkom kombinácie zvýšenej expresie mikroRNA, ktorá je zodpovedná za remodeláciu tkaniva, oxidačného stresu a peroxidácie lipidov DNA. Zároveň sa postupne vytvárajú podmienky pre vznik autoimunity a karcinogézu. Doposiaľ boli izolované autoprotílátky proti extracelulárnemu matrixovému proteínu 1 a hemidesmozómu BP180 a BP230. Hladiny týchto protílátok variujú, predpokladá sa, že odzrkadľujú náchylnosť imunitného systému k tvorbe autoprotílátok a sú považované za epifenomenón [2 - 4].

Neustále sa objavujú nové kazuistiky a hypotézy, ktoré by mohli pôsobiť ako spúšťače. Najviac diskutovanými sú infekcie – predovšetkým spirochéty, vírusy – EBV, HCV, HPV, hormonálne vplyvy a v neposlednom rade aj lieky. Liekmi indukovaný LS môže byť spôsobený predovšetkým cytostatikami (imatinib, karbamazepin) a monoklonálnymi protilátkami využívanými v onkológii (pembrolizumab, nivolumab alebo ipilimumab). Prejavy vznikajú v rozmedzí od troch do piatich mesiacov od začiatku onkologickej liečby [5 - 11].

Klinický obraz a diagnostika

Diagnóza je stanovená na základe klinického obrazu a zlatým štandardom je histologické vyšetrenie v prípade pochybností. Charakteristické sú porcelánovo

biele ploché papulky, ktoré časom splývajú a vytvárajú ložiská s uzavretými folikulárnymi ústiami, hyperkeratózou a stratou ochlpenia. Lézie sú suché, hypopigmentované, sklerotické s epidermálnou atrofiou. Fragilitou vznikajú fisury, ragády a erózie. Progresiou ochorenia dochádza k strate fyziologického vzhľadu. V procese jazvenia dochádza k zrastom, kompletnej resorpcii labia minora, prekrytiu klistorisu, stenóze vaginálneho introitu u žien či fimózy a parafimózy u mužov. Pri dlhotrvajúcom LS môže u mužov dôjsť k postihnutiu uretry a lézie sa môžu šíriť po celej dĺžke uretry proximálne až po prostatickú uretru [12, 13]. Klinický obraz nemusí byť vždy patognomický, rozlišujeme rôzne varianty LS: bulózne, ulcerujúci, anulárny, deskvamujúci, teleangiektatický, angiokeratomatózny, verukózne – keratotický, orálny, vitiligoidný, erytematózny [14].

Terapia

LS je chronická, progredujúca dermatóza, so striedaním období relapsov so sklonom k atrofiu a jazveniu. Neexistuje kauzálna liečba. Liečba predstavuje komplexnú multidisciplinárnu výzvu. Okrem štrukturálnych zmien a komplikácií s nimi spojenými je potrebné venovať pozornosť aj celkovému psychickému stavu pacienta a jeho edukácii o možných faktoroch, ktoré môžu zhoršovať bolestivosť, predovšetkým vulvodyniu u žien.

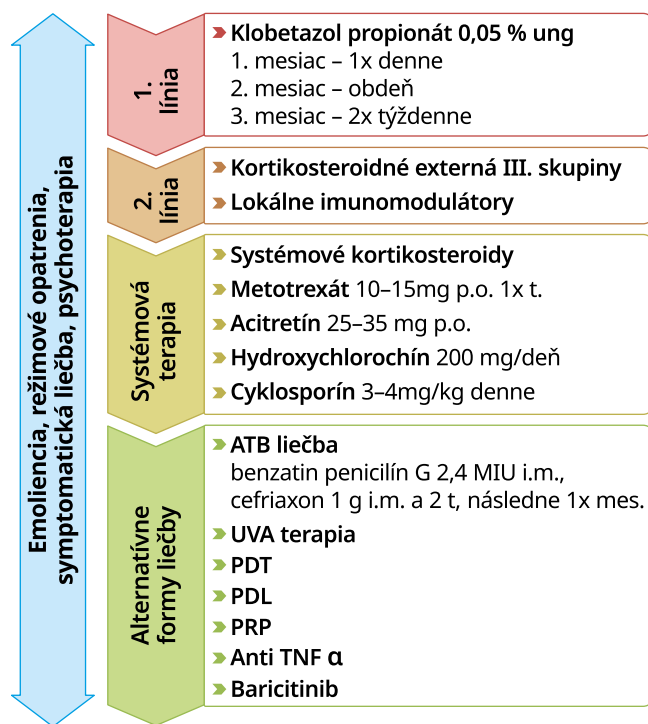
Na základe súčasných európskych odporúčaní z roku 2015 je prvou voľbou terapie 0,05 % klobetazol propionát vo forme mastí. Alternatívou môžu byť iné kortikosteroidné externá III. skupiny vo forme mastí či lokálne aplikované imunomodulátory [15]. K zníženiu efektivity lokálnych prípravkov môže prispievať aj ich intolerancia a potreba dlhodobého striktného každodenného ošetrovania, ktoré môže pre pacienta predstavovať problém. Takíto pacienti majú na výber iné formy terapie - cez intralezionálne aplikované kortikosteroidy až po systémovú liečbu kortikosteroidmi, retinoidmi, cyklosporínom, či metotrexátom. Každá z týchto alternatív má svoje nežiaduce účinky s nejasným výsledkom a miera ich odporúčania je nízka. „Off-label“ možno použiť preparáty anti-TNF α - adalimumab, či novšiu molekulu baricitinib [16, 17]. Možnosti liečby sú znázornené v Tabuľke 1. V rámci terapie je nevyhnutná edukácia pacientov, nakoľko pacienti by nemali okrem uvedenej liečby používať akékoľvek lokálne iritačné látky (Tabuľka 2).

Chirurgické odstránenie akejkoľvek časti vulvárneho tkaniva pri nekomplikovanom vulvárnom LS nie je indikované. Táto možnosť terapie sa výlučne využíva v prípade malignity alebo pri pozápalových komplikáciách, ktoré vedú k funkčným poškodeniam [18].

Na výbere správnej terapie sa podieľa aj rozsah a lokalizácia ochorenia. Všeobecne platí, že extra-genitálne lézie neodpovedajú na liečbu LS s rovnakým výsledkom ako genitálne lézie, a teda je terapia smerovaná skôr k PUVA terapii či systémovej liečbe.

Predovšetkým pulzná liečba LS následným prechodom na metotrexát a samotná liečba metotrexátom sa zdá byť prospešná v liečbe generalizovaných foriem LS [19]. Nadalej sa však skúšajú alternatívne možnosti liečby, najmä v prípade zlyhania konvenčnej terapie, ktoré by boli pre pacienta dostupné s nízkym rizikom. So zameraním na regeneráciu tkaniva sa v súčasnosti skúša intralezionálna aplikácia autológnej plazmy bohatej na trombocyty (PRP). Jej regeneračné účinky vyplývajú z degranulácie α granúl s obsahom rastových faktorov. Tieto sú zodpovedné za fyziologický proces hojenia. Rastové faktory ako je bazický fibroblastový rastový faktor, rastové faktory odvodené od trombocytov - epidermálny, vaskulárny, endotelálny a rastový faktor spojivového tkaniva, napomáhajú angiogenéze, regenerácii a reparácii tkaniva. Sú zodpovedné za bunkovú proliferáciu, migráciu, diferenciáciu a syntézu extracelulárnej matrix. Navyše sa predpokladá, že zohrávajú dôležitú úlohu v regulácii zápalového procesu LS a chemotaxii. Pri príprave PRP je vhodné pridať CaCl₂, ktorý pôsobí ako stimulátor degranulácie trombocytov a aktivátor rastových faktorov [20 - 22], čím sa posilňuje účinok PRP.

Tabuľka 1 • Prehľad terapie lichen sclerosus



Keďže autogénne rastové faktory nevstupujú do buniek, nemajú žiadny karcinogénny či mutagénny potenciál [1]. PRP redukuje subjektívne ťažkosti, celkovo zlepšuje kvalitu života pacientov a objektívne navodzuje remisiu ochorenia. K významnému klinickému zlepšeniu dochádza po 6 až 12 mesiacoch od ukončenia terapie [21]. Aj napriek jej bezpečnosti a pozitívnym účinkom je miera jej odporúčania nízka. Na tejto skutočnosti sa podieľajú najmä chýbajúce

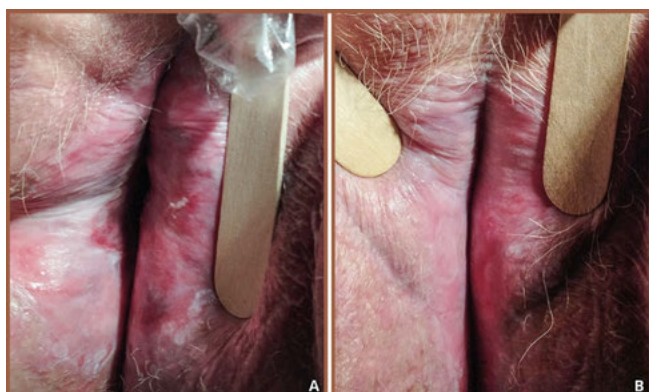
štandardizované postupy týkajúce sa prípravy autológnej PRP, jej množstva a intervalov podávania. Neodmysliteľnou súčasťou terapie je aj symptomatická liečba. Neuropatická bolesť neodpovedá na lokálnu liečbu LS a terapia musí byť namierená na eradikáciu neuronálnej citlivosti. Spočiatku je odporúčaná masť s 5 %-ným lidokaínom, pri nedostatočnom efekte sa odporúča kombinačná terapia s liečivami, ktoré modulujú bolesť, ako sú tricyklické antidepresíva alebo gabapentín [23, 24]. Pri výraznej psychickej stigmatizácii je dôležité dať pacientovi možnosť vyjadriť svoje obavy a ponúknuť mu spoluprácu aj s inými odborníkmi.

Záver

LS je terapeutickou výzvou pre každého lekára či už z estetického, funkčného či psychosociálneho hľadiska. Základom liečby je oddialiť relaps ochorenia, zlepšiť kvalitu života pacienta a znížiť riziko malígnej transformácie. Súčasná terapia sa zameriava najmä na reparáciu tkaniva a zmiernenie symptómov. PRP, so svojím regeneračným a protizápalovým účinkom predstavuje inovatívnu možnosť liečby.

Tabuľka 2 • Zoznam iritačných látok

Typ iritantu	Produkty a látky
Sprchovanie a hygiena	• Mydlá (tekuté, antibakteriálne) • Sprchovacie pomôcky (ružice, labutienky, morské hubky) • Peny, oleje do kúpeľa, sprchové gély • Holiace gély • Parfumovaný alebo farebný toaletný papier, utierky • Voňavky
Pranie	• Parfumované čistiace prostriedky, bielidlá, zmäkčovadlá, aviváže
Odev	• Tesné oblečenie a spodné prádlo, polyester
Hygienické pomôcky	• Vložky (udržiavajúce vlhkosť, parfumované)
Telesné tekutiny	• Moč, stolica, krv
Lokálne prípravky	• Antimykotické prípravky, prípravky proti pruritu, podofilín, imikvimod, 5-fluorouracil



Obr. 1 • Efekt terapie PRP. A - pred liečbou; B - 1 mesiac po aplikácii PRP 1 ml i.l. a 14 dní, celkovo podané 3x (pacientka č.1)



Obr. 2 • Efekt terapie PRP. A - pred liečbou; B - 1 mesiac po aplikácii PRP 1 ml i.l. a 14 dní, celkovo podané 3x (pacientka č.2)

Literatúra

1. Hallopeau H. Lecons cliniques sur les maladies cutanées et syphilitiques. Union Med Can. 1887; 43:472.
2. Papini M, Russo A, Simonetti O, et al. Mucous membrane disorders research group of SIdEMaST. Diagnosis and management of cutaneous and anogenital lichen sclerosis: recommendations from the Italian Society of Dermatology (SIdEMaST). Ital J Dermatol Venerol. 2021; 56(5): 519-533.
3. Howard A, Dean D, Cooper S, et al. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosis of the vulva. Australasian Journal of Dermatology. 2004; 45 (1): 12-15.
4. Edmonds EV, Oyama N, Chan I, et al. Extracellular matrix protein 1 autoantibodies in male genital lichen sclerosis. British Journal of Dermatology. 2011; 165 (1): 218-219.
5. Tasleem A, Rafiya F et Marwa S. Extragenital lichen sclerosis: A comprehensive review. Australas J of Dermatol. 2022; 63: 452-462.
6. Conteduca V, Medri M, Mazzoni L, et al. Anogenital lichen sclerosis et atrophic lesions in a case series of cancer patients on immunotherapy. Cancer Immunol Immunother. 2022; 71: 1545-1548.

7. Zollinger T, Mertz KD, Schmid M, et al.: *Borrelia* in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. *Journal of Cutaneous Pathology*; 2010, 37(5): 571-577.
8. Ena P, Lorrain P, Pintus A, et al. Development of multifocal squamous cell carcinoma in lichen sclerosus et atrophicus of the penis associated to HCV hepatitis. *Andrology*. 2004; 36, (1): 38-40.
9. Aidé S, Lactario FR, Almedia G, et al.: Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus. *Journal of lower genital tract disease*. 2010; 14(4): 319-320.
10. de Martino M, Haitel A, Wrba F, et al. High-risk human papilloma virus infection of the foreskin in asymptomatic boys. *Urology*. 2013; 81: 869-872.
11. Günther AR, Faber M, Knappe G, et al. Early onset vulvar Lichen Sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives. *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*. 2008; 137(1): 56-60.
12. Vik V, Nencka P, Záleský M, et al. Lichen sclerosus – stále prehližená urologická diagnóza se závažnými komplikacemi. *Ces Urology*. 2011; 15(2): 78-84.
13. Promm M, Rösch WH et Kirtschig G. Lichen sclerosus im Kindesalter [Lichen sclerosus in children]. *Urologe A*; 2020; 59: 271-277.
14. Sauder MB, Linzon-Smith J et Beecker J. Extragenital bullous lichen sclerosus. *JAAD*. 2014; 71(5): 981-984.
15. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *JEADV*. 2015; 29(10): 1-43.
16. Li J, Zheng W, Tang J et Yang B. Lichen sclerosus successfully treated with baricitinib plus psoralen and ultraviolet A. *Dermatol. Ther*. 2021; e14896.
17. Manuelpillai N, Saunders H et Veysey E. Management of severe vulvar lichen sclerosus with adalimumab. *Australas J Dermatol*. 2022; 63(2): 248-250.
18. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *British Journal of Dermatology*. 2010; 163(4): 672-682.
19. Nayeemuddin F et Yates VM. Lichen sclerosus et atrophicus responding to methotrexate. *Clinic and Experimental Dermatology*. 2008; 33(5): 651-652.
20. Du Toit DF, Kleintjes WG, Otto MJ, et al. Soft and hard-tissue augmentation with platelet-rich plasma: tissue culture dynamics, regeneration and molecular biology perspective. *Int J Shoulder Surg*. 2007; 1: 64-73.
21. Garrido CM, Garcia AC, de la Cruz Cea L, et al. Mid-term symptomatic relief after platelet-rich plasma infiltration in vulvar lichen sclerosus. *Arch Dermatol Res*. 2023; available: <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02529-1>.
22. Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damiá-Giménez E, et al. Platelet rich plasma: new insights for cutaneous wound healing management. *J Funct Biomater* 2018; 9-10.
23. Dalziel KL. Effect of lichen sclerosus on sexual function and parturition. *The Journal of reproductive medicine*. 1995; 40(5): 351-354.
24. Marin MG, King R, Dennerstein GJ, et al. Dyspareunia and vulval disease. *Journal of Reproductive Medicine*. 1998; 43(11): 952-958.

Nová možnosť liečby atopickej dermatitídy⁷

CIBINQO
(abrocitinib) tablety 100 mg
200 mg

CIBINQO je perorálny inhibítor JAK1, ktorý umožní¹⁻⁴:



KONTROLU

Významné zhojenie kože už v 12. týždni
a pretrvávajúca kontrola ochorenia v 48. týždni liečby.^{1,5}



RÝCHLOSŤ

Rýchle zmiernenie svrbenia, superiorita liečby CIBINQO 200 mg
+ TCS oproti dupilumabu + TCS v 2. týždni v zmiernení svrbenia,
významné výsledky už 4. deň liečby.^{1,6}



FLEXIBILITU

Jedna tableta jedenkrát denne k dispozícii v niekoľkých dávkach,
s možnosťou kombinácie s medikamentóznou lokálnou liečbou,
čo umožňuje nastaviť liečbu pacientovi na mieru podľa jeho
individuálnych potrieb.^{1-3,7,8}

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Pred predpísaním lieku si, prosím, preštudujte úplné znenie Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie je potrebné hlásiť na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: +421 2 507 01 206, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk, formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/> alebo miestnemu zástupcovi držiteľa rozhodnutia o registrácii humánneho lieku: spoločnosti Pfizer Luxembourg SARL, o. z., Pribinova 25, 811 09 Bratislava, e-mail: SVK.AEReporting@pfizer.com.

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU CIBINQO 50 mg filmom obalené tablety, CIBINQO 100 mg filmom obalené tablety, CIBINQO 200 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg, 100 mg alebo 200 mg abrocitinibu. **Lieková forma:** Filmom obalená tableta (tableta). **Charakteristika:** Abrocitinib je inhibitor Janusovej kinázy (JAK)1. **Farmakoterapeutická skupina:** iné dermatologiká; liečivá na dermatitidy, s výnimkou kortikosteroidov; ATC kód: D11AH08. **Indikácie:** liečba stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu. **Dávkovanie:** Odporúčaná začiatková dávka je 200 mg jedenkrát denne. Začiatková dávka 100 mg jedenkrát denne sa odporúča pre pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Pre iných pacientov, ktorí môžu mať prospech zo začiatkovej dávky 100 mg. Počas liečby sa dávka môže znížiť alebo zvýšiť na základe znášanlivosti a účinnosti. Na udržiaciu liečbu sa má zvoliť najnižšia účinná dávka. Maximálna denná dávka je 200 mg. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, aktívne závažné systémové infekcie vrátane tuberkulózy (TBC), ťažká porucha funkcie pečene, gravidita a dojčenie. **Špeciálne upozornenia:** U pacientov liečených abrocitinibom boli hlásené závažné infekcie. Liečba sa nesmie začať u pacientov s aktívnou závažnou systémovou infekciou. Pacientovi, u ktorého sa počas liečby vyvinie nová infekcia, sa musia promptne urobiť kompletné diagnostické testy a musí sa začať s príslušnou antimikrobiálnou liečbou. Abrocitinib sa nesmie podávať pacientom s aktívnou TBC, u pacientov s novodiagnostikovanou latentnou TBC alebo predchádzajúcou neliečenou latentnou TBC sa pred začiatkom liečby musí začať preventívna liečba latentnej TBC. U pacientov bola hlásená reaktivácia vírusov, ak sa u pacienta vyvinie herpes zoster, musí sa zvážiť dočasné prerušenie liečby, až kým epizóda neodizoluje, pred začiatkom liečby a počas liečby sa má realizovať skríning na vírusovú hepatitídu v súlade s klinickými usmerneniami. Počas liečby alebo krátko pred ňou sa má vylúčiť používanie živých oslabených očkovacích látok. Pred začiatkom liečby týmto liekom sa odporúča, aby pacienti mali aktuálne všetky imunizácie vrátane profylaktických očkovaní proti herpes zoster v súlade s aktuálnymi odporúčaniami pre očkovanie. U pacientov s vysokým rizikom hlboké žilovej trombózy/plúcnej embólie sa musí abrocitinib používať s opatnosťou. Rizikové faktory, ktoré sa musia brať do úvahy pri stanovovaní pacientovho rizika DVT/PE, zahŕňajú vyšší vek, obezitu, DVT/PE v anamnéze, protrombotickú poruchu, používanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substitučnej terapie, prípady, keď pacienti podstupujú veľký chirurgický zákrok alebo sú dlhšie imobilizovaní. Pred začiatkom liečby abrocitinibom sa majú zvážiť riziká a prínosy liečby u pacientov so známou malignitou inou ako úspešne liečenou NMSC alebo rakovinou krčka maternice in situ alebo pri zvažovaní pokračovania liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita. U pacientov so zvýšeným rizikom rakoviny kože sa odporúča pravidelné kožné

vyšetrenie. Liečba abrocitinibom sa nesmie začať u pacientov, ktorí majú počet krvných doštičiek $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, ANC $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ alebo ktorí majú hodnotu hemoglobínu $< 10 \text{ g/dl}$. U pacientov s vysokou záťažou kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi sa musia zvážiť riziká a prínosy abrocitinibu v porovnaní s inými dostupnými terapiami atopickej dermatitídy. Ak sa zvolí liečba abrocitinibom, musia sa implementovať intervencie na manažment lipidových koncentrácií v súlade s klinickými odporúčaniami. Bezpečnostný profil pozorovaný u starších pacientov bol podobný ako bezpečnostný profil u dospelých populácie s výnimkami: vyšší podiel pacientov vo veku 65 rokov a starších ukončil klinické skúšania a mali vyššiu pravdepodobnosť závažných nežiaducich reakcií, vývoja nízkeho počtu krvných doštičiek a nízkych hodnôt ALC. Miera incidencie herpes zoster bola vyššia. Neodporúča sa súčasné používanie abrocitinibu s biologickými modulatormi a silnými imunosupresivami, pretože nie je možné vylúčiť riziko aditívnej imunosupresie. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózyovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózoovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. **Interakcie:** Abrocitinib sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom enzýmov CYP2C19 a CYP2C9 a v menšom rozsahu prostredníctvom enzýmov CYP3A4 a CYP2B6 a jeho aktívne metabolity sa vylučujú obličkami a sú substrátmi transportéra organických aniónov 3 (OAT3). Preto môže byť expozícia abrocitinibu a/alebo jeho aktívnych metabolitov ovplyvnená liekmi, ktoré inhibujú alebo indukujú tieto enzýmy a transportéry. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné účinky abrocitinibu v interakčných štúdiách s perorálnymi antikoncepčnými látkami. Pri súbežnom používaní abrocitinibu s dabigatránom sa musí postupovať s opatnosťou. In vitro je abrocitinib induktorom enzýmov CYP2B6 a CYP1A2 a induktorom a inhibitorom enzýmov CYP2C19. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaducimi reakciami sú nevoľnosť (15,1 %), bolesť hlavy (7,9 %), akné (4,8 %), herpes simplex (4,2 %), zvýšená kreatinínofosfokináza v krvi (3,8 %), vracanie (3,5 %), závraty (3,4 %) a bolesť v hornej časti brucha (2,2 %). Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami sú infekcie (0,3 %). **Gravidita a laktácia:** CIBINQO je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** CIBINQO 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 skrátených informácií o lieku:** 26.4.2022 **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgicko. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o. z., tel.: +421 2 3355 5500 **Upravené podľa SPC schváleného Európskou agentúrou pre lieky (EMA) dňa 17.12.2021.**

TCS zahŕňajú lokálne kortikosteroidy s nízkou až strednou účinnosťou, lokálne inhibítory kalcineurínu alebo lokálne inhibítory fosfodiesterázy 4 podľa pokynov protokolu JADE COMPARE. Bola požadovaná tiež nemedikamentózna topická liečba.¹ **JAK** – Janusova kináza; **LTE** – dlhodobá predĺžená fáza

Literatúra: 1. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101-1112. 2. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. *Lancet*. 2020;396(10246):255-266. 3. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):863-873. 4. Boeri M, Sutphin J, Hauber B, et al. *J Dermatolog Treat*. 2020 Nov 2;1-10. doi:10.1080/09546634.1832185. 5. Reich K, Silverberg JI, Papp K, et al. Presented at the Revolutionizing Atopic Dermatitis Virtual Conference; 13 June, 2021. 6. Ständer S, Yosipovitch G, Simpson EL, et al. Presented at the American Academy of Dermatology Virtual Meeting Experience 2021; 23-25 April, 2021. 7. Súhrn charakteristických vlastností lieku CIBINQO, december 2021. 8. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. *J Am Acad Dermatol*. Published online 17 August, 2021. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.075.



PFIZER Luxembourg SARL, o. z., Pribinova 25, 811 09 Bratislava, www.pfizer.sk

Biologická liečba atopickej dermatitídy

The biological treatment of the atopic dermatitis

Krošláková, B.¹, Vorčáková, K.², Hurtová, T.²

¹Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: barbora.jesenakova@gmail.com

Súhrn

Autorky prezentujú základnú charakteristiku atopickej dermatitídy so zameraním sa na najnovšie možnosti liečby - biologickú liečbu.

Kľúčové slová: atopická dermatitída, biologická liečba

Abstract

The authors present the basic characteristics of atopic dermatitis with a focus on the latest treatment options – biological treatment.

Key words: atopic dermatitis, biological treatment

Úvod

Atopická dermatitída (AD) je chronické alebo chronicky recidivujúce zápalové ochorenie kože, spojené so svrbením, škrabáním, prípadne mokvaním. Atopická dermatitída je najbežnejším zápalovým ochorením kože v detskom veku a jej incidencia neustále stúpa. Toto ochorenie je častým problémom najmä v rozvinutých krajinách. Atopická dermatitída je jedným z najčastejších neprenosných kožných ochorení, ktoré postihuje až 20 % detí a 2 - 8 % dospelých vo väčšine krajín sveta [1]. U väčšiny pacientov sa prvé prejavy ochorenia objavia pred šiestym rokom života a dokonca u približne 60 % pacientov sa AD prejaví do prvého roku života [2].

Etiopatogenéza tohto ochorenia je multifaktoriálna. Vplýva na ňu genetická predispozícia, dysregulácia imunitného systému, porucha bariérovej funkcie kože ako aj faktory vonkajšieho prostredia. Pri AD zohráva hlavnú úlohu zápalová odpoveď typu 2, okrem Th2 buniek sa uplatňujú aj ďalšie typy buniek. S prejavmi atopie, zvýšením celkového imunoglobulínu E - IgE a eozinofilnou odpoveďou, sú spojené Th2 cytokíny – interleukín 4 (IL-4), interleukín 5 (IL-5) a interleukín 13 (IL-13). Interleukín 4 je centrálnym cytokínom zodpovedným za diferenciáciu Th2 buniek a zmena B buniek z IgG1 na IgE. Pri fibrotizácii kože a pri prurite hrá úlohu IL-13. Taktiež IL-5, ktorý je zodpovedný za rast, diferenciáciu a migráciu eozinofilov, je zvýšený u pacientov s atopickou dermatitídou [3].

Signalizáciu zápalových cytokínov a rastových faktorov reguluje JAK-STAT signálna dráha. Janusove kinázy - JAK, signálne transduktory a aktivátory transkripcie (JAK-STAT) sú jednou z kľúčových zložiek v patogenéze viacerých imunitne sprostredkovaných ochorení vrátane atopickej dermatitídy. Podľa súčasných dôkazov sa JAK-STAT dráha ukazuje ako kľúčová pri etiopatogenéze atopickej dermatitídy [4], s účasťou JAK rodiny, ktorá sa skladá z JAK-1, JAK-2, JAK-3 a tyrozínkinázy 2 (TYK2). Všetky kľúčové Th2 cytokíny – IL-4, IL-13 a IL-31 – vedú k JAK-STAT signalizácii, čo sa terapeuticky využíva pri používaní JAK inhibítorov [5].

Pri **liečbe** atopickej dermatitídy vždy prihliadame na vek pacienta, závažnosť a rozsah prejavov tohto ochorenia. Cieľom liečby AD je utlmiť zápal, obnoviť/zlepšiť kožnú bariéru, odstrániť prípadnú infekciu/znížiť kolonizáciu a znížiť pruritus. Základom liečby je adekvátna a dostačujúca **lokálna liečba** – emolenciá a vhodné prípravky k umývaniu. Protizápalový lokálny účinok majú lokálne kortikoidy, imunomodulátory, zinkové pasty. V prípade lokálnych kortikoidov volíme vždy silu prípravku s ohľadom na rozsah, lokalizáciu a vek pacienta. Veľmi dôležitou je preventívna starostlivosť o suchú pokožku, má liečebný ako aj preventívny efekt, pretože má kortikoidy šetriaci efekt a podieľa sa aj na dlhodobom liečebnom efekte. Lokálne kortikoidy sú zásadnou protizápalovou liečbou atopickej dermatitídy v akútnom štádiu. Pri známkach impetiginizácie prejavov volíme kombinované lokálne preparáty (lokálny kortikoid –

antibiotikum). Ďalšou lokálnou protizápalovou liečbou s dobrým bezpečnostným profilom je terapia lokálnymi imunomodulátormi (kalcineurínovými inhibítormi – TCI) – tacrolimus a pimecrolimus. Výhodou liečby lokálnymi imunomodulátormi je, že po nich nevzniká rebound fenomén ako po vysadení kortikoterapie, sú vhodné aj na liečbu rizikových oblastí ako je tvár a krk a umožňujú relatívne bezpečné ovplyvnenie dlhodobého priebehu atopickej dermatitídy. Bezpečnostné dáta oboch TCI boli publikované vo veľa klinických skúškach, dôležitým rozdielom v porovnaní s dlhodobou liečbou lokálnymi kortikoidmi je, že ani jeden z kalcineurínových inhibítorov neindukoval atrofiu kože [6, 7].

Máme viacero možností **celkovej liečby** atopickej dermatitídy – systémová kortikoterapia, liečba imunosupresívom cyklosporín A + biologická liečba.

Systémové kortikosteroidy, aj napriek častému požívaní, nenavodzujú dlhodobú remisiu, častým je rýchly rebound a majú signifikantne nižšiu účinnosť než cyklosporín. Dávka používaná pri akútnom vzplanutí je 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti denne. Systémové kortikoidy majú nepriaznivý pomer rizika a benefitu v dlhodobej liečbe AD [8].

Cyklosporín A (CyA) je relatívne selektívne imunosupresívum, ktoré inhibuje T-bunkovú aktiváciu a proliferáciu blokovaním nukleárneho faktora aktivovaných T-buniek (NFAT, nuclear factor of activated T-cell). V Európe je registrovaný od ≥ 16 rokov, odporučená dávka je 2,5-5 mg/kg na deň rozdelené do 2 jednotlivých dávok. Je veľmi účinný pre liečbu AD u dospelých ako aj detí, s lepšou toleranciou u detí [9, 10].

V súčasnej dobe máme k dispozícii **biologickú liečbu** atopickej dermatitídy. Biologická liečba je veľkým posunom v modernej liečbe tohto ochorenia, vďaka nej sme schopní AD dlhodobo kontrolovať, táto liečba je veľmi efektívna a má dobrý bezpečnostný profil. V súčasnosti máme k dispozícii IgG4 monoklonálnu protilátku v subkutánnej forme dupilumab a perorálne dostupné JAK inhibítory (malé molekuly s krátkym polčasom rozpadu a rýchlym nástupom účinku) – upadacitinib, baricitinib a abrocitinib.

Dupilumab je plne humánna IgG4 monoklonálna protilátka dostupná na liečbu atopickej dermatitídy dospelých aj detí. Viazá sa na podjednotku receptora IL-4, ktorý je súčasťou receptorového komplexu pre IL-4 a IL-13, jedná sa teda o inhibítora IL-4 a IL-13. U dospelých sa podáva iniciálna dávka 600 mg s.c., ktorá je nasledovaná udržiavacou dávkou 300 mg s.c. každých 14 dní, u adolescentov je dávka podľa hmotnosti 300 mg s.c. každých 14 dní pri hmotnosti nad 60 kg a 300 mg každé 4 týždne alebo 200 mg každé 2 týždne pri hmotnosti od 15 kg do 60 kg. Dupilumab je dostupný aj na liečbu ďalších ochorení so zápalovou odpoveďou typu 2 (stredne ťažká až ťažká astma bronchiale, eozinofilná ezofagitída, chronická rinosinusitída s nazálnymi polypmi). Liečba dupilumabom je celkovo dobre tolerovaná, ale u časti pacientov pozorujeme ako najčastejší nežiaduci účinok konjunktivitídu mierneho až stredného stupňa s dobrou odpoveďou

na lokálnu liečbu protizápalovými očnými kvapkami. Pri kombinovanej liečbe sa dajú s dupilumabom použiť lokálne kortikoidy, lokálne kalcineurínové inhibítory a fototerapia [8, 11].

Upadacitinib je perorálny selektívny JAK-1 inhibítora. Je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých a dospievajúcich vo veku ≥ 12 rokov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu, bez nutnosti predchádzajúcej liečby cyklosporínom A. Okrem atopickej dermatitídy Európska lieková agentúra (EMA) schválila upadacitinib v ďalších indikáciách – reumatoidná artritída, psoriatická artritída, non-rádiografická axiálna spondyloartritída, ulcerózna kolitída, Crohnova choroba [12]. Upadacitinib je dostupný v dávke: 15 mg tabletky denne alebo 30 mg tabletky denne. Pre adolescentov (12 – 17 rokov, s hmotnosťou najmenej 30 kg) a pre pacientov nad 65 rokov je odporučená dávka 15 mg jedenkrát denne. Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce účinky liečby týmto biologikom patria infekcie horných ciest dýchacích a akné. Pred liečbou by mal byť vyšetrený RTG hrudníka, hladina hepatálnych testov a lipidov a skríning na tuberkulózu, HIV a hepatitídu typu B, C [8, 13].

U pediatrických pacientov so stredne ťažkou a ťažkou formou atopickej dermatitídy máme v súčasnosti k dispozícii celkovú liečbu dvomi už spomínanými biologikami – dupilumab a upadacitinib. V detskom veku nie je nutné pred zahájením biologickej liečby indikovať liečbu cyklosporínom A. Napriek uvedenému, je liečba cyklosporínom A v bežnej praxi prechodnou liečebnou modalitou.

Abrocitinib je malá molekula JAK-1 inhibítora určená na perorálne podanie jedenkrát denne, inhibuje IL-4, IL-13 a iné cytokíny, ktoré sa podieľajú na patogenéze atopickej dermatitídy [14]. Tento selektívny JAK1 inhibítora má potvrdenú účinnosť na stredne ťažkú a ťažkú formu atopickej dermatitídy, predchádzajúca liečba cyklosporínom A nie je nutná. Abrocitinib je dostupný v perorálnej forme v dvoch dávkach – 100 mg a 200 mg. Odporúčaný je počas liečby monitoring lipidogramu, hemoglobínu a diferenciálneho krvného obrazu. Pred liečbou by mali byť vyšetrené – hladina lipidov a hepatálnych testov, RTG hrudníka, skríning na tuberkulózu, HIV, hepatitídu typu B a C. V klinických štúdiách boli pozorované vedľajšie účinky ako bolesť hlavy, nauzea, akné [8, 15].

Baricitinib je selektívny perorálny JAK1 a JAK2 inhibítora určený na liečbu stredne ťažkej a ťažkej formy atopickej dermatitídy u dospelých pacientov. Taktiež má potvrdenú účinnosť na ťažkú formu areátnej alopecie. Účinnosť lieku bola v klinických štúdiách preukázaná v dávkach 2 mg jedenkrát denne a 4 mg jedenkrát denne. Pred zahájením liečby by mala byť vyšetrená hladina lipidov a hepatálnych testov, RTG hrudníka, skríning na tuberkulózu, HIV, hepatitídu B a C. Medzi najbežnejšie nežiaduce účinky patria elevácia LDL cholesterolu, infekcie horných ciest dýchacích a bolesť hlavy, v porovnaní s ostatnými JAK inhibítormi má akné nižšiu mieru výskytu [8, 16].

Záver

Atopická dermatitída je veľmi častým zápalovým kožným ochorením detského a dospelého veku, s ktorým sa často stretávame v dermatovenerologickej praxi. V súčasnosti máme k dispozícii nové možnosti

terapie tohto ochorenia pomocou systémovej biologickej liečby. Vďaka tejto liečbe môžeme dosiahnuť kontrolu nad ochorením aj u pacientov s ťažkou formou atopickej dermatitídy, vrátane pediatrickej populácie.

Literatúra

1. Wollenberg A, et al. Consensus based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018 May; 32(5): 657-682.
2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387: 1109-1122.
3. Berger A. Th1 and Th2 response: what are they? *BMJ*. 2000; 321: 424.
4. He H et Guttman-Yassky E. JAK inhibitors for atopic dermatitis : an update. *Am J Clin Immunol*. 2020; 31: 33-40.
5. Ferreira S, et al. Selective JAK1 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: focus on upadacitinib and abrocitinib. *Am J Clin Dermatol*. 2020; 21: 783-798.
6. Reitamo S, et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single center randomized trial. *J invest Dermatol*. 1998; 111: 396-398.
7. Queille-Rousse, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol*. 2001; 144: 507-513.
8. Wollenberg A, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema : part I – systemic therapy. *JEADV*. 2022; 36(9): 1409-1431.
9. Schmitt J, et al. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2007; 21: 606-619.
10. Seger EW, et al. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80: 411-416.
11. Simpson EL, et al. Two phase 3 trials of Dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2335-2348.
12. SPC Rinvoq, april 2023.
13. Guttman-Yassky E, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (MEASURE-UP 1 and MEASURE-UP 2): results from two replicate double blind randomised controlled phase 3 trails. *Lancet*. 2021; 397: 2151-2168.
14. Pavel AB, et al. The proteomic skin profile of moderate to severe atopic dermatitis patients shows an inflammatory signature. *J Am Acad dermatol*. 2020; 82: 690-9.
15. Blauvelt A, et al. Abrocitinib induction, randomized with drawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE)REGIMENT phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 86: 2343-2344.
16. Reich K, et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020; 156: 1333-1343.

ÚHRADA
od 1. 5. 2023
ložisková
psoriáza^{1*}

TERAZ
SCHVÁLENÉ
PRE PsA
A axSpA²

DAJTE PSORIÁZE ZBOHOM

S VÝHLADOM ÚPLNÉHO, RÝCHLEHO A DLHOTRAVJÚCEHO VYČISTENIA KOŽE^{2#}

[#]84% pacientov dosiahlo koprímárne cieľové parametre PASI 90 a IGA 0/1 v 16. týždni a 71% dosiahlo PASI 75 po 4 týždňoch po prvej dávke. 58% pacientov taktiež dosiahlo PASI 100 v 16. týždni a 88% z týchto pacientov si tento výsledok udržalo v 52. týždni.²


(bimekizumab)

VÝNIMOČNÁ
PRÍLEŽITOSŤ PRE PACIENTOV[†]

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 Súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.8.

Skrátaná informácia o lieku: Bimzelx 160 mg injekčný roztok v naplnenom pere • **Zloženie:** Každé naplnené pero obsahuje 160 mg bimekizumabu v 1 ml. **Indikácie*:** – Na liečbu stredne závažnej až závažnej *ložiskovej psoriázy* u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. – V monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom na liečbu aktívnej *psoriatickej artritídy* u dospelých, ktorí neodpovedajú adekvátne alebo netolerujú liečbu najmenej jedným antireumatikom modifikujúcim ochorenie (DMARD). – Na liečbu dospelých s aktívnou *axiálnou spondylartritiou bez rádiografického dôkazu* s objektivizovanými prejavmi zápalu, a to zvýšenou hladinou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo podľa vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MR), ktorí neodpovedali adekvátne na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo ich netolerujú. – Na liečbu dospelých pacientov s aktívnou *ankylozujúcou spondylitidou*, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú. **Dávkovanie a spôsob podávania*:** Odporúčaná dávka u dospelých pacientov: – *S ložiskovou psoriázou* je 320 mg (podávaná vo forme 2 subkutánnych injekcií po 160 mg) v 0., 4., 8., 12., 16. týždni a potom každých 8 týždňov. – S aktívnou *psoriatickou artritiou* je 160 mg (podávaná vo forme 1 subkutánnej injekcie obsahujúcej 160 mg) každé 4 týždne. Viac informácií v SPC; pacienti so *psoriatickou artritiou* a zároveň s *ložiskovou psoriázou*. – S *axiálnou spondylartritiou* je 160 mg (podáva sa ako 1 subkutánna injekcia) každé 4 týždne. **Pacienti s nadváhou:** U niektorých pacientov s ložiskovou psoriázou (vrátane psoriatickej artritídy) so súbežnou stredne závažnou až závažnou psoriázou) a s telesnou hmotnosťou ≥ 120 kg, ktorí nedosiahli úplné vyčistenie kože v 16. týždni, sa dávka 320 mg každé 4 týždne po 16. týždni môže ešte viac zlepšiť odpoveď na liečbu. Úprava dávky u *starších osôb (vo veku ≥ 65 rokov)* a pacientov s *poruchou funkcie obličiek alebo pečene* nie je potrebná. Tento liek sa podáva subkutánnou injekciou. Medzi vhodné oblasti na podanie injekcie patria stehno, brucho a nadlaktie. Naplnené pero sa nesmie pretrepávať. Po náležitom zaškolení, ako sa podáva subkutánna injekcia, si naplneným perom môžu Bimzelx injekčne podávať pacienti. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** **Infekcie:** Bimekizumab môže zvýšiť riziko vzniku infekcií, ako sú infekcie horných dýchacích ciest a orálna kandidóza. Pri zvažovaní použitia bimekizumabu u pacientov s chronickou infekciou alebo s recidivujúcou infekciou v anamnéze je potrebná opatrnosť. Liečba bimekizumabom sa nesmie začínať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neustúpi alebo sa adekvátne nevyľieči. Pacienti liečení bimekizumabom majú byť poučení, že majú vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy alebo príznaky naznačujúce infekciu. **Hodnotenie pred liečbou zamerané na tuberkulózu (TBC):** Pacienti majú byť pred začatím liečby bimekizumabom vyšetrení na infekciu tuberkulózu (TBC). Bimekizumab sa nemá podávať pacientom s aktívnou TBC. U pacientov užívajúcich bimekizumab je potrebné monitorovať prípadný výskyt prejavov a príznakov aktívnej TBC. **Zápalové ochorenie čriev:** Pri užívaní bimekizumabu boli hlásené prípady nových prípadov alebo exacerbácií zápalového ochorenia čriev. Bimekizumab sa neodporúča podávať pacientom so zápalovým ochorením čriev. **Precitlivosť:** Pri inhibítoroch IL-17 boli pozorované závažné hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaktických reakcií. **Očkovania:** Pred začatím liečby bimekizumabom sa má zvážiť absolvovanie všetkých príslušných imunizácií vo vekových skupinách podľa aktuálnych pokynov pre imunizáciu. Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom liečeným bimekizumabom. **Liekové a iné interakcie:** Nie je možné vylúčiť klinicky významný účinok na substráty CYP450 s úzkym terapeutickým indexom, pri ktorých je dávka individuálne upravená (napr. warfarín). Na začiatku liečby bimekizumabom u pacientov liečených týmito druhmi liekov sa má zvážiť monitorovanie liečby. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu najmenej 17 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Bimzelxu počas gravidity. Má sa zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: infekcia horných dýchacích ciest. Časté: orálna kandidóza, infekcie tinea, infekcie ucha, infekcie herpes simplex, orofaryngeálna kandidóza, gastroenteritída, folikulitída, bolesť hlavy, vyrážka, dermatitída a ekzém, akné, reakcie v mieste podania injekcie, únava. Menej časté: kandidóza sliznice a kože (vrátane kandidózy pažeráka), konjunktivitída, neutropenia, zápalové ochorenie čriev. **Dostupné liekové formy a veľkosti balenia:** Balenie s 2 naplnenými perami. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** UCB Pharma S.A., Brusel, Belgicko. **Registračné číslo:** EU/1/21/1575/006. **Zatriedenie lieku podľa spôsobu jeho výdaja:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Dátum revízie textu:** 05. 06. 2023. Pred predpisovaním lieku si prečítajte plné znenie súhrnu charakteristických vlastností lieku. Liek je hrađený z prostriedkov ZP v indikácii ložiskovej psoriázy. V indikácii psoriatickej artritídy a axiálnej spondylartritídy liek nie je hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. * Všímnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku

Referencie: 1. Rozhodnutie MZ SR č.: S14413-2023-OKCHL-23789 o zaradení LP Bimzelx do zoznamu kategorizovaných liekov, <https://kategorizacia.mszzr.sk/Lieky/Common/Details/23789>, 2. SPC Bimzelx, 3. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10273):487-498; 4. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10273):475-486; 5. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):130-141.

[†] Na základe účinnosti sledovanej v klinických skúšaních fázy 3 v porovnaní s placebom, adalimumabom a ustekinumabom.³⁻⁵

*Indikácia stredne závažnej až závažnej formy ložiskovej psoriázy u dospelých

© UCB Biopharma SRL, 2021. Všetky práva vyhradené. BIMZELX® je registrovaná obchodná známka spoločností skupiny UCB Groups.

UCB s.r.o., organizačná zložka
Úprkova 4, 811 04 Bratislava 1, tel: +421 2 5920 2020,
e-mail: info.bratislava@ucb.com, www.ucb.sk

Pre odborné informácie a bližšie údaje súvisiace
s prípravkami spoločnosti UCB: tel: +421 2 5920 2023,
e-mail: UCBcares.SK@ucb.com

Dátum prípravy: júl 2023
SK-P-BK-PSO-2300030



Inspired by patients.
Driven by science.

Súčasný výskyt Downovho syndrómu a hidradenitis suppurativa, prehľad problematiky

The simultaneous occurrence of Down's syndrome and hidradenitis suppurativa, a review of the issue

Péč, J.¹, Péčová, K. jr.¹, Vorčáková, K.¹, Péč, J. jr.², Madleňák, M.¹

¹Klinika dermatovenerológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Oddelenie intervenčnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych ochorení v Bratislave

korešpondencia: juraj.pec@uniba.sk

Súhrn

Autori na základe celosvetových štúdií prezentujú prehľad o súčasnóm výskyte hidradenitis suppurativa (HS) u pacientov s Downovým syndrómom (DS) a naopak. Okrem iného uvádzajú predilekčné miesta lokalizácie HS, vek pacientov, pohlavie, prvé prejavy vzniku HS, BMI. Stručne sa zaoberajú hypotézou o genetickej väzbe HS a DS.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, Downov syndróm

Abstract

Based on worldwide studies, the authors present an overview of the current incidence of hidradenitis suppurativa (HS) in patients with Down syndrome (DS) and vice versa. Among other things, they state the predilection sites of HS localization, patient's age, gender, first manifestation of HS, BMI. They briefly discuss the hypothesis of a genetic link between HS and DS.

Key words: hidradenitis suppurativa, Down's syndrome

Úvod

V európskej populácii sa globálna prevalencia HS bez DS vyskytuje v rozpätí 0,1 – 4,1 %, čo je podstatne viac ako je výskyt DS [1, 2]. DS, alebo trizómia 21 je najčastejšia chromozomálna abnormalita, pričom v celosvetovom meradle je incidencia DS 1 na 800 pôrodov. Súčasný výskyt HS u subjektov s DS je 0,4 % [3, 4]. Okrem HS a DS sa u pacientov s DS vyskytuje pomerne široké spektrum vrodených defektov srdca, endokrinologických a neurologických abnormalít, ale tiež dermatologických ochorení, ako napríklad alopecia areata a akné.

Predpokladá sa hypotéza, že je genetická väzba s DS, čo môže vysvetliť predpokladaný nárast rizika HS v takejto populácii. Transmembránová proteáza – gamma sekretáza zohráva kľúčovú úlohu u pacientov s HS [5]. Gamma sekretáza rozštiepi Notch receptor za vzniku prekursora pre amyloidový proteín (APP). Akumulácia APP u DS môže mať vzťah ku trizómii chromozómu 21, dokonca tento gén kóduje APP lokalizovanom na tomto chromozóme. APP a Notch receptor sú kompetitívne substráty pre gamma sekretázu, preto je možné, že spracovanie veľkého množstva APP sa môže vyskytnúť stratou Notch signalizácie. Iná APP navodí produkty stimulujúce proliferáciu keratinocytov.

Pacienti s DS za týchto okolností sú vnímaví na tvorbu folikulárnych zátok charakteristických pre HS [6]. Folikulárna oklúzia je najčastejšie pozorovaná u pacientov s DS a HS; je jedným z najčastejších folikulárnych zmien, nasleduje folikulitída, keratosis pilaris a acne vulgaris [7]. Prevalencia psoriázy u subjektov s DS je takisto vyššia než u bežnej populácii, čo zatiaľ nie je vysvetlené [8].

V prípade HS a DS sa v súčasnosti používa hodnotenie závažnosti ochorenia podľa skóre IHS4. Počíta s mnohopočetnými zápalovými nodositami – klasifikácia 1, abscesmi klasifikované 2, a drenujúcimi sínusovými traktami – klasifikácia 4. Celkové skóre sa vypočíta ako súčet mnohopočetných klinických nálezov. Inaktívna HS je, keď globálne skóre je 0, mierna forma HS je, keď skóre sa rovná alebo je menej ako 3, stredná forma HS je, ak je skóre v rozmedzí 4 – 10 a ťažká forma HS je, ak sa skóre rovná alebo je vyššie ako 11 [9].

Záver

Viaceri autori sledujú u pacientov s HS a DS ako aj samotnej HS viacero klinických a epidemiologických parametrov [4, 10, 11, 12] v snahe podať ucelenejší pohľad na uvedenú problematiku a snád tiež nájsť

ďalšie súvislosti v etiológii kombinácie HS a DS. Z uvedených sledovaných parametrov vyberáme: pohlavie, vek začiatku prejavov HS, vek diagnózy, dobu diagnózy dermatológom, rodinnú anamnézu, index telesnej hmotnosti (BMI), nikotinizmus, štádia HS podľa klasifikácie Hurley, skóre IHS4, lokalizáciu prejavov, chirurgický výkon.

Aj keď závery uvedených štúdií sa mierne rozchádzajú, čo je predovšetkým chybou malých čísiel v sledovaných súboroch vo viacerých parametroch, ako pohlavie ženské, skorý začiatok prvých prejavov HS, vek začiatku prejavov HS, vek diagnózy, doba diagnózy dermatológom, ojedinelý výskyt HS a DS v Hurley štádiu III, najčastejšia lokalizácia na stehnách sú identické.

Literatúra

- Poizeau F, Sbidian E, Mircher C, Rebillat AS, Chosidow O, Wolkenstein P, Ravel A, Hotz C. Prevalence and description of hidradenitis suppurativa in Down syndrome: a cross-sectional study of 783 subjects. *Acra Derm Venereol* 2019; 99: 351-352.
- Denny G, Anadkat MJ. Hidradenitis suppurativa (HS) and Down syndrome (DS): increased prevalence and a younger age of hidradenitis symptom onset. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 632-634.
- Jfri A, Nassim D, O'Brien E, Gulliver W, Nikolakis G, Zouboulis CC. Prevalence of hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*, 2021;157(8):924_31. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol-2021.1677>.
- Hernández-Rodriguez JC, Osorio-Gómez GF, Ortiz-Álvarez J, Lebrón-Martin JA, Conejo-Mir J, Pereyra-Rodríguez JJ. Hidradenitis suppurativa and Down syndrome in a single-centre sample: A cross-sectional study. *Australas J Dermatol* 2022; 63: e231-e237.
- Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science* 2010; 330: 1065-1066.
- Garg A, Strunk A, Midura M, Papagermanos V, Pomerantz H. Prevalence of hidradenitis suppurativa among patients with Down syndrome: a population-based cross-sectional analysis. *Br J Dermatol* 2018; 178: 697-703.
- Firsowicz M, Boyd M, Jacks SK. Follicular occlusion disorders in Down syndrome patients. *Pediatr Dermatol* 2020; 37: 219-221.
- Ogut ND, Esme P, Caliskan E. Hidradenitis suppurativa and psoriasis coexistence in patients with Down syndrome: A case series. *Gulhane Med J* 2022; 64: 281-284.
- Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol* 2017; 177(5): 1401-1409. <https://doi.org/10.1111/bjd.15548>.
- Giovanardi G, Chiricozzi A, Bianchi L, De Simone C, Dini V, Franceschini Ch, Garcovich S, Oranges T, Di Raimondo C, Caro DFC, Romanelli M, Peris K. Hidradenitis suppurativa associated with Down syndrome is characterized by early age at diagnosis. *Dermatology* 2018; DOI: 10.1159/000487799.
- Lam M, Lai Ch, Almuhanha N, Alhusayen R. Hidradenitis suppurativa and Down syndrome: A systemic review and meta-analysis. *Pediatric Dermatology* 2020; 37: 1044-1050.
- Sechi A, Guglielmo A, Patrizi A, Savoia F, Guido C, Leuzzi M, Chessa MA, Viridi A, Neri I. Disseminated recurrent folliculitis and hidradenitis suppurativa are associated conditions: results from retrospective study of 131 patients with Down syndrome and a cohort of 12,351 pediatric controls. *Dermatol Pract Concept* 2019; 9(3): 187-194.

KOŽA.
KĺBY.
BOLEŠŤ

SPOLU
A BEZPEČNE

 **Cosentyx®**
secukinumab

Liek Cosentyx® má schválenú novú indikáciu HIDRADENITIS SUPPURATIVA*:

Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu HS

Skrátaná informácia o lieku

Názov lieku: Cosentyx 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere. Cosentyx 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Prezentácia:** Sekukinumab (rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka). Naplnené pero obsahuje 150 mg sekukinumabu v 1 mL. Naplnená injekčná striekačka obsahuje 75 mg sekukinumabu v 0,5 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 je indikovaný na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej hidradenitis suppurativa (HS, acne inversa) u dospelých s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu HS. ● 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 ankylózujúcej 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). ● Juvenilná idiopatická artritída (JIA). Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej artritídy spojené s entezitídou (ERA) u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu, alebo ju netolerujú. Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej juvenilnej psoriatickej artritídy (JPsA) u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu, alebo ju netolerujú. **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. Na základe klinickej odpovede môže udržiavacia dávka 300 mg podávaná každé 2 týždne poskytnúť ďalší prínos pre pacientov s telesnou hmotnosťou 90 kg alebo vyššou. **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. **Hidradenitis suppurativa (HS):** 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. Na základe klinickej odpovede sa môže udržiavacia dávka zvýšiť na 300 mg každé 2 týždne. Každá dávka 300 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 300 mg alebo ako dve subkutánne injekcie po 150 mg. **Psoriatická artritída:** U pacientov so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, prosím pozrite odporúčané dávkovanie pre ložiskovú psoriázu u dospelých. 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)** **Ankylózujúca 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. 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. **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. **Juvenilná idiopatická artritída (JIA):** Artritída spojená s entezitídou (ERA) a juvenilná psoriatická artritída (JPsA) 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. 150 mg a 300 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a v naplnenom pere nie sú indikované na použitie u pediatrických pacientov s hmotnosťou <50 kg. **Spôsob podávania:** Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov (vo veku 65 rokov a viac). Pero sa nesmie pretrepávať. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie, napr. aktívna tuberkulóza. **Upozornenia/Varovania:** Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. **Infekcie:** Po uvedení lieku na trh sa u pacientov používajúcich sekukinumab zaznamenali závažné infekcie. Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia sekukinumabu u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky poukazujúce na infekciu. Ak u pacienta vznikne závažná infekcia, je potrebné pacienta dôsledne sledovať a sekukinumab sa mu až do vymiznutia infekcie nemá podať. Sekukinumab sa nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby sekukinumabom zvážiť antituberkulóznu liečbu. **● Pacienti s HS sú náchylnejší na infekcie. Počas klinických skúšaní pri HS boli infekcie početnejšie vyššie ako pri psoriáze, väčšinou nezávažné, mierne až stredne závažné a nevyžadovali ukončenie alebo prerušenie liečby. 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 precitlivenosti:** Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie sekukinumabu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba. **Osoby citlivé na latex:** Snímateľný kryt ihly v naplnenom pere Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne so sekukinumabom. Pacienti, ktorí dostávajú sekukinumab, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. Pred začatím liečby Cosentyxom sa odporúča, aby pediatričtí pacienti absolvovali všetky potrebné imunizácie podľa veku v súlade s aktuálnymi usmerneniami pre imunizáciu. **Súbežná imunosupresívna liečba:** Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní súbežného použitia iných imunosupresív a sekukinumabu. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní sekukinumabu u gravidných žien. Ženy v plodnom veku majú počas liečby a najmenej 20 týždňov po skončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na sekukinumab u 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 skúšaníach sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní sekukinumabu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. V skúšaní u pacientov s ložiskovou psoriázou sa nepozorovala žiadna interakcia medzi sekukinumabom a midazolamom (substrát CYP3A4). **Nežiaduce účinky:** **veľmi časté:** infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída a rinítída), **časté:** orálny herpes, bolesť hlavy, rinorea, hnačka, nauzea, únava. V klinických skúšaníach sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na sekukinumab. U pacientov s diagnózou psoriázy boli zriedkavo hlásené prípady exfoliatívnej dermatitídy. Profil bezpečnosti sekukinumabu sa vo všetkých indikáciách zhoduje. Profil bezpečnosti v pediatrických skúšaníach bol zhodný s profilom bezpečnosti u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Dostupné veľkosti balenia:** 150 mg: 2 naplnené perá alebo multibalenie obsahujúce 6 naplnených pier (3 balenia po 2). 75 mg: 1 naplnená injekčná striekačka. **Registračné čísla:** EU/1/14/980/005, EU/1/14/980/007, EU/1/14/980/012. **Dátum poslednej revízie SPC:** Máj 2023

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

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

V prípade podávania žiadosti o schválenie liečby, použite žiadosť o schválenie úhrady lieku alebo dietetickej potraviny uvedených v Zozname kategorizovaných liekov alebo v Zozname dietetických potravín plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia pri nesplnení preskripčného obmedzenia alebo indikačného obmedzenia podľa § 88 ods. 7 zákona č. 363/2011 Z. z. v znení neskorších predpisov.

* Rozhodnutie Európskej komisie o schválení indikácie HS pre liek Cosentyx 150 mg, dostupné na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230526159371/dec_159371_sk.pdf

SK2310041902

 **NOVARTIS**

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

 **Cosentyx®**
secukinumab

Biologická liečba chronickej ložiskovej psoriázy – prehľad inovatívnej liečby

The biologic treatment of chronic plaque psoriasis – a review of innovative drugs

Hurtová, T.^{1,2}, Krošláková, B.^{1,3}, Kalabová, Z.¹, Holečková, B.¹, Vorčáková, K.¹

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

²Klinika infektológie a cestovnej medicíny, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autori prinášajú prehľad etiopatogenézy a dostupnej inovatívnej liečby v dermatológii v indikácii chronická ložisková psoriáza. Etiopatogenetický význam cytokínov pri psoriatickom zápale sa odráža v terapii pri cielej blokade daných cytokínov a potlačení symptómov ochorenia.

Kľúčové slová: psoriáza, biologická liečba

Abstract

The authors present a review of etiopathogenesis and available innovative drugs in dermatology for the treatment of chronic plaque psoriasis. Etiopathogenetic importance of the cytokines in psoriatic inflammation is reflected in therapeutic blocking of cytokines and suppression of the signs and symptoms of the disease.

Key words: psoriasis, biologic treatment

Úvod

Psoriáza je definovaná ako primárne zápalové ochorenie kože s akútne-exantematickým alebo chronicko-stacionárnym priebehom na základe zdedenej dispozície [1]. Kožné prejavy sú charakterizované zápalovo začervenanými, ostro ohraničenými ložiskami najrôznejšej konfigurácie s typickým striebrostolesklým olupovaním. Erytematoskvamózne kožné prejavy sa môžu obmedzovať na niekoľko ložísk, konfluovať do veľkých plôch alebo sa zriedkavo i univerzálne rozširujú [1]. Manifestácia ochorenia a stupeň postihnutia sú závislé od mnohých faktorov alebo ich kombinácií, asi 60 % prípadov prebieha asymptomaticky, z toho 20 % subklinicky a 40 % manifestne. Priebeh býva zvyčajne chronicko-stacionárny so stabilizovaným klinickým obrazom, alebo akútne-exantematický [2].

Etiopatogenéza a liečba psoriázy

Podľa aktuálnych poznatkov postupne došlo k modifikácii definície ochorenia. V súčasnosti sa na psoriázu nazerá ako na geneticky naprogramovanú

patologickú interakciu medzi bunkami kože, bunkami imunitného systému a biologickými signálnymi molekulami, vyvolanú environmentálnymi stimulmi. Počas imunitnej odpovede bunkového typu sú T lymfocyty typu 1 (Th1) a typu 17 (Th17) aktivované interleukínom 12 (IL12) a interleukínom 23 (IL23), ktoré sú produkované antigén-prezentujúcimi bunkami (APC) v koži. Prostredníctvom cytokínov dochádza pri psoriáze k chronickej inflamácii a zmenenej epidermálnej hyperproliferácii, diferenciácii, apoptóze a neoangiogenéze a charakteristickému klinickému obrazu lézií [3].

Pri patofyziológii psoriázy sa podieľa v súčinnosti vrodenej aj získanej imunita. Oba systémy sú prepojené, môžu iniciovať, podporovať aj ukončiť imunitné mechanizmy zodpovedné za zápalovú odpoveď. Typ zápalovej odpovede dokážu meniť podielom pomocných T lymfocytov (T helperov) typu 1 (Th1), typu 2 (Th2) a typu 17 (Th17). **Th1** odpoveď je zodpovedná za bunkovú imunitnú odpoveď a ochranu pred intracelulárnymi baktériami a vírusmi. **Th2** odpoveď podporuje humorálnu odpoveď, tvorbu IgE, eozinofíliu, maturáciu mastocytov a ochranu pred extracelulárnymi parazitmi a helmintami.

Th17 odpoveď zohráva úlohu pri bunkami sprostredkovanej imunitnej odpovedi a autoimunitnej odpovedi. Ako spoločné efektorové molekuly pre vrodenú aj získanú imunitu fungujú chemokíny a cytokíny [3, 4].

Cytokíny sú nízkomolekulárne glykoproteíny fungujúce ako signály vedúce k vzniku zápalu, rozvoju obranných mechanizmov, oprave a remodelácii tkanív, fibróze, angiogenéze a obmedzeniu nádorového rastu. Cytokíny sú tvorené bunkami imunitného systému (lymfocyty, makrofágy), ako aj inými typmi buniek, napríklad endoteliálnymi bunkami a keratinocytmi. Podľa účinku ich rozdeľujeme na prozápalové cytokíny (IL-1, IL-2, IL-17, IFN- γ , TNF- α) a protizápalové cytokíny (IL-4, IL-10). Relatívna prevaha Th1 prozápalových cytokínov alebo nedostatok Th2 protizápalových cytokínov vedie k lokálnemu zápalu a vstupu ďalších buniek imunitného systému, ktoré produkujú ďalšie cytokíny. Bludný kruh zápalu potom vedie k vzniku klinického prejavu – psoriatického plaku. Psoriatické lézie sú charakterizované prevahou Th1 typu cytokínov (IL-2, IFN- γ , TNF- α , TNF- β) nad cytokínmi typu Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) a zvýšením hladín Th17 cytokínov. NK bunky stimulované keratinocytmi nadmerne exprimujúcimi CD1d zvyšujú tvorbu prozápalového IFN- γ bez vplyvu na protizápalový IL-4. V psoriatických plakoch sú navyše okrem T bunkovej produkcie cytokínov zdrojom aj APC, ktoré tvoria IL-18, IL-23 a TNF- α . IL-18 a IL-23 stimulujú Th1 bunky k tvorbe IFN- γ a IL-23 stimulujú Th17 bunky. Z uvedeného vyplýva, že v psoriatickej koži prevláda Th1 a Th17 typ zápalovej odpovede [3, 5].

Tumor nekrotizujúci faktor α (TNF- α) je považovaný za hlavný prozápalový cytokín vrodenej imunitnej odpovede vzhľadom na jeho početné zdroje a cieľové štruktúry. Funkčnou úlohou TNF- α pri psoriáze je expresia adhézných molekúl (intercelulárna adhézna molekula 1 (ICAM-1) a E-selektín), angiogenéza prostredníctvom vaskulárnych endoteliálnych rastových faktorov, syntéza prozápalových molekúl (IL-1, IL-6, IL-8 a jadrový faktor kappa beta) a hyperproliferácia keratinocytov vďaka vazoaktívnemu intestinálnemu peptidu. Imunomediátory blokujúce TNF- α – infliximab, etanercept a adalimumab – majú výrazný terapeutický efekt pri liečbe psoriázy [3, 6].

V procese psoriatického zápalu bola identifikovaná nová skupina pomocných T buniek – Th17 bunky, produkujúce cytokín **IL-17**. Tvoria sa za pomoci **IL-23** produkovaného dendritickými bunkami, ich povrchový marker je CD161 [16]. IL-23 je cytokín zdieľajúci podjednotku p40 s IL-12 a u ľudí aj v murínnych modeloch bol spájaný s autoimunitnými ochoreniami. Je potrebný na správny vývoj Th17 buniek z CD4⁺ T bunkovej populácie, po predchádzajúcej expozícii transformačnému rastovému faktoru beta 1 v spojení s ďalšími prozápalovými cytokínmi. IL-23 mRNA sa tvorí vo vyššom množstve v psoriatických ložiskách oproti zdravej koži. Terapeutická imunomodulácia IL-23 je spojená s vysokou účinnosťou na prejavy psoriázy [3, 4, 7, 8].

Biologická liečba

Biologická liečba je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu. Kandidát na biologickú liečbu dosahuje skóre PASI (Psoriasis Area Severity Index) > 10, BSA (Body Surface Area) > 10 % a DLQI (Dermatology Life Quality Index) > 10. Podľa aktuálnych EuroGuiDerm smerníc z roku 2020 sa hodnotenie závažnosti mení a uprednostňuje sa rozpoznávanie pacientov, ktorí sú **kandidáti na lokálnu a systémovú liečbu**, pričom kandidát na systémovú liečbu dosahuje BSA > 10, má postihnuté špecifické oblasti alebo nedosiahol terapeutickú odpoveď na lokálnej liečbe [9]. Ako terapeutická odpoveď systémovej liečby bolo dlhodobou akceptované zlepšenie PASI o 75 %, v súčasnosti sa s príchodom nových terapeutických modalít za efektívnu liečbu považuje dosiahnutie PASI 90 alebo PASI 100, postupne sa prechádza od dosiahnutia percentuálneho zlepšenia ku konkrétnym cieľom (PASI $\leq$ 2, DLQI < 2, dosiahnutie takmer čistej až čistej kože) [9].

Prehľad dostupnej biologickej liečby

Infliximab

Infliximab je chimerická IgG1 monoklonálna protilátka proti cytokínu TNF- α . Neutralizuje solubilný TNF- α a blokuje TNF- α viazaný na membrány. Dokáže fixovať komplement a indukuje komplementom mediovanú cytotoxicitu in vitro v geneticky modifikovaných bunkách s expresiou vysokého množstva TNF na povrchu. Podľa SPC lieku sa podáva 5 mg/kg intravenóznou infúziou nasledované ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov [10, 11].

Medzi možné nežiaduce účinky sa zaraďujú infúzne reakcie ako najčastejší dôvod ukončenia liečby. V klinických skúšaniach sa objavili u 18 % pacientov liečených infliximabom oproti 5 % pacientov liečených placebo. Väčšina infúzných reakcií bola mierna až stredne závažná a zahŕňala symptómy ako začervenanie, pruritus, zimnicu, triašku, bolesť hlavy a urtikáriu. Závažné infúzne reakcie ako anafylaktická reakcia, záškľby a hypersenzitívne reakcie podobné sérovej chorobe sa objavili u menej než 1 % pacientov. Pri ľahkých až stredne závažných reakciách je možná premedikácia s perorálnymi antihistaminikami, paracetamolom a/alebo glukokortikosteroidmi [10, 11].

Etanercept

Etanercept je dimerický, plne humánný fúzny proteín produkovaný ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka, ktorý pozostáva z dvoch ligand viažucich domén p75 TNFR fúzovaného s Fc fragmentom ľudského IgG1. Etanercept sa viaže na solubilný aj na membrány naviazaný TNF- α a zabraňuje tak väzbe cytokínu na

receptor. Dokáže viazať až dve TNF molekuly naraz, a má asi 100-krát vyššiu afinitu pre TNF- α ako TNF-receptor. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne, alternatívne sa môže podávať dávka 50 mg dvakrát týždenne až po dobu 12 týždňov a následne v prípade potreby 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne [11, 12].

Adalimumab

Adalimumab je plne humánna monoklonálna protilátka triedy IgG1. Bráni priamej interakcii TNF- α s TNF receptormi. Podobne ako infliximab dokáže lyzovať bunky, ktoré exprimujú na povrchu TNF- α . Podľa SPC lieku je odporúčaná úvodná dávka 80 mg podaných subkutánne, po uplynutí jedného týždňa sa podáva 40 mg subkutánne každé dva týždne. Po 16-tich týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na dávku 40 mg každé dva týždne prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň [11, 13].

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol je Fab' fragment rekombinantnej, humanizovanej protilátky proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa (TNF- α) získaný z *Escherichia coli* a konjugovaný s polyetylén glykolom (PEG). Certolizumab pegol je unikátny medzi biologikami vďaka neprítomnosti Fc fragmentu, čomu vďaka za farmakokinetické výhody, predovšetkým minimálny transfer cez placentu a nízku relatívnu dávku pre dieťa počas dojčenia spolu s nízkou orálnou biodostupnosťou. Podľa SPC lieku je odporúčaná začiatková dávka 400 mg subkutánne v 0., 2. a 4. týždni s udržiavacou dávkou 200 mg každé 2 týždne, dávka 400 mg každé 2 týždne sa môže zväžiť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou [14].

Sekukinumab

Sekukinumab je rekombinantná, plne humánna monoklonálna protilátka, selektívna proti interleukínu 17A, kľúčovému cytokínu v etiopatogenéze psoriázy. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 300 mg podávaných subkutánnou injekciou so začiatkovými dávkami v 0., 1., 2., 3., a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky – 300 mg podaných ako dve 150 mg subkutánne injekcie [15]. Pre možný rozvoj alebo exacerbáciu Crohnovej choroby sa u pacientov so psoriázou a Crohnovou chorobou odporúča zväžiť iné biologikum, než je sekukinumab [9].

Ixekizumab

Ixekizumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka proti interleukínu 17 s rýchlym nástupom účinku. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 160 mg v subkutánnej injekcii v 0. týždni, po ktorom nasleduje 80 mg subkutánne v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, a následne sa podávajú udržiavacie dávky 80 mg každé štyri týždne [16]. Pre možný rozvoj

a exacerbáciu Crohnovej choroby sa odporúča opatrnosť pri preskripcii u pacientov so zápalovými črevnými ochoreniami [9].

Brodalumab

Brodalumab je humánna monoklonálna protilátka blokujúca IL-17 receptor A, tým aj IL-17A, IL-17F, IL-17A/F a IL-25. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 210 mg podaných subkutánne v 0., 1. a 2. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka 210 mg subkutánne každé 2 týždne [17]. Pre možný rozvoj a exacerbáciu Crohnovej choroby sa odporúča opatrnosť pri preskripcii u pacientov so zápalovými črevnými ochoreniami [9].

Bimekizumab

Bimekizumab je humanizovaná monoklonálna IgG1 protilátka neutralizujúca IL-17A a IL-17F. Obe izoformy zdieľajú rovnaký receptorový komplex (IL17RA a ILRC), prostredníctvom ktorého indukujú analogickú prozápalovú génovú expresiu v keratinocytoch. Bimekizumab bol schválený na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu, v plánovanej dávke 320 mg (2 subkutánne injekcie po 160 mg) v 0., 4., 8., 12., 16. týždni a každých 8. týždňov [18].

Ustekinumab

Ustekinumab je plne humánna monoklonálna IgG1 protilátka s vysokou afinitou a špecificitou voči spoločnej p40 podjednotke pre IL-12 a IL-23, čím bráni interakciám s IL-12R β 1 a inhibuje aktivitu oboch cytokínov. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 45 mg podaných subkutánne s ďalším podaním 45 mg o 4 týždne a následne pokračuje udržiavacia dávka 45 mg každých 12 týždňov. U pacientov s hmotnosťou nad 100 kg sa podáva úvodná dávka 90 mg subkutánne, po čom nasleduje dávka 90 mg o 4 týždne neskôr a následne pokračuje udržiavacia liečba v dávke 90 mg subkutánne každých 12 týždňov [19].

Guselkumab

Guselkumab je plne humánna monoklonálna protilátka triedy IgG1 λ , ktorá viaže interleukín 23 a blokuje tak väzbu a signalizáciu IL-23 cez jeho receptor. Selektívna blokáda IL-23 v rámci osi IL-23/Th17 je kľúčová v rámci etiopatogenézy psoriázy. Podľa SPC lieku je odporúčaná úvodná dávka 100 mg subkutánne v 0. a 4. týždni, a následne pokračuje udržiavacia dávka 100 mg subkutánne každých 8 týždňov [20].

Risankizumab

Risankizumab je humanizovaná monoklonálna IgG1 protilátka viažuca sa na p19 podjednotku interleukínu 23, kľúčového cytokínu v etiopatogenéze psoriázy. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 150 mg podávaná subkutánnou injekciou v 0. týždni, 4. týždni a následne sa podáva udržiavacia dávka 150 mg subkutánne každých 12 týždňov [21].

Tildrakizumab

Tildrakizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka (mAb), ktorá selektívne cieľi na podjednotku p19 interleukínu IL-23, čím inhibuje os IL-23/IL-17. Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni a následne každých 12 týždňov. U pacientov so zvýšenou záťažou ochoreniami alebo u pacientov s telesnou hmotnosťou nad 90 kg môže 200 mg dávka na základe uváženia lekára poskytnúť vyššiu účinnosť [22].

Apremilast

Apremilast je perorálne podávaná malá molekula selektívne inhibujúca fosfodiesterázu 4 (PDE4). Apremilast cez inhibíciu PDE4 inhibuje konverziu

cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP) na AMP a tým vedie k downregulácii zápalovej odpovede pri zníženej expresii prozápalových cytokínov a zvýšenej expresii protizápalových cytokínov. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 30 mg dvakrát denne, podaná perorálne ráno a večer s približne 12-hodinovým odstupom nezávisle od príjmu potravy. Vyžaduje sa začiatková titrácia, po začiatkovej titrácii sa už nevyžaduje retitracia [23]. Súčasné podávanie silných induktorov enzýmu CYP3A4 (rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín) s apremilastom sa neodporúča pre možný pokles účinnosti apremilastu [9].

Tabuľka 1 • Prehľad dostupných biologík

Názov	Trieda	Cieľ	Molekulová štruktúra	IGTyp
Etanercept	TNF- α inhibítor	TNF- α	Dimér chimérického proteínu pripraveného fúziou receptora a Fc fragmentu	–
Infliximab	TNF- α inhibítor	TNF- α	Chimérická monoklonálna protilátka	IgG ₁
Adalimumab	TNF- α inhibítor	TNF- α	Humánna monoklonálna protilátka	IgG ₁
Certolizumab pegol	TNF- α inhibítor	TNF- α	Fab' fragment rekombinantnej, humanizovanej monoklonálnej protilátky	–
Ustekinumab	IL-12/23 inhibítor	p40 podjednotka	Humánna monoklonálna protilátka	IgG ₁
Sekukinumab	IL-17A inhibítor	IL-17A	Humánna monoklonálna protilátka	IgG ₁
Ixekizumab	IL-17A inhibítor	IL-17A	Humanizovaná monoklonálna protilátka	IgG ₄
Brodalumab	IL-17 inhibítor	IL-17 receptor	Humánna monoklonálna protilátka	IgG ₂
Bimekizumab	IL-17 inhibítor	IL-17A, IL-17F	Humanizovaná monoklonálna protilátka	IgG ₁
Guselkumab	IL-23 inhibítor	IL-23	Humánna monoklonálna protilátka	IgG ₁ λ
Risankizumab	IL-23 inhibítor	IL-23	Humanizovaná monoklonálna protilátka	IgG ₁
Tildrakizumab	IL-23 inhibítor	IL-23	Humanizovaná monoklonálna protilátka	IgG ₁ κ

**Obr. 1 •** Pacient pred biologickou liečbou**Obr. 2 •** Pacient na biologickej liečbe (po 2 mesiacoch liečby)

Literatúra

1. BRAUN-FALCO O, PLEWIG G, WOLFF HH., et al. Dermatológia a venerológia. Osveta, Martin. ISBN 80-8063-080-1.
2. VAŠKŮ V. Psoriáza, 2. vydanie. Praha: Maxdorf, 2020. ISBN 978-80-7345-638-2.
3. HUGH JM, WEINBERG JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. 2018, 102(suppl 5), 6-12.
4. DI CESARE A, DI MEGLIO P, NESTLE F. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009, 129, 1339-1350.
5. TREFZER U, HOFMANN M, STERRY W, et al. Cytokine and anticytokine therapy in dermatology. *Expert Opin Biol Ther*. 2003, 3, 733-743.
6. OH C, DASK K, GOTTLIEB A. Treatment with anti-tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2000, 42, 829-830.
7. MANEL N, UNUMATZ D, LITTMAN DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgammat. *Nat Immunol*. 2008, 9, 641-649.
8. CHAN JR, BLUMENSCHN W, MURPHY E., et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20 R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med*. 2006, 203, 2557-2587.
9. NAST A, SMITH C, SPULS PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020, 34, 2461-2498.
10. GOTTLIEB AB, EVANS R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004, 51(4), 534-542.
11. WOLVERTON SE. 2013. Comprehensive dermatologic drug therapy. Third Edition. Elsevier Saunders. ISBN 978-1-4377-2003-7.
12. LEONARDI C, POWERS J, MATHESON R, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003, 349, 2014-2022.
13. SAURAT JH, STINGL G, DUBERTRET L., et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008, 158(3), 558-566.
14. LEE A, SCOTT LJ. Certolizumab pegol: a review in moderate to severe plaque psoriasis. *BioDrugs*. 2020, 34(2), 235-244.
15. BODEMER C, KASZUBA A, KINGO K, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatovenereol*. 2021, 35, 938-947.
16. CRAIG S, WARREN RB. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther*. 2020, 20(6), 549-557.
17. GALLUZZO M, D'ADAMIO S, BIANCHI L, et al. Brodalumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016, 12(12), 1255-1271.
18. RUGGIERO A, POTESIO L, CAMELA E, et al. Bimekizumab for the treatment of psoriasis: a review of the current knowledge. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2022, 12, 127-137.
19. LEONARDI C, KIMBALL AB, PAPP KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX-1). *Lancet*. 2008, 371(9625), 1665-1674.
20. REICH K, ARMSTRONG AW, FOLEY P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the Phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017, 76(3), 418-431.
21. GORDON KB, STROBER B, LEBOWHL M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018, 392(10148), 650-661.
22. FRAMPTON JE. Tildrakizumab: a review in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2019, 20(2), 295-306.
23. KEATING GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs*. 2017, 77(4), 459-472.

REPETITÓRIUM

Calcinosis Cutis

Adamicová, K.

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

korešpondencia: katarína.adamicová@uniba.sk

Calcinosis cutis (CC), kožná kalcinóza, je charakterizovaná tvorbou veľkých bezbolestných útvarov, ktoré obsahujú uložené inkrustácie vápnika (hydroxyapatitu vápenatého) v koži, v podkoží či v mäkkých tkanivách. CC ako prvý opísal Virchow v roku 1855.

CC sa v literatúre zatrieďuje rôznymi spôsobmi. Niektorí autori delia CC do troch skupín s podskupinami (Tabuľka 1) [1]. Najčastejšie CC delia do štyroch skupín či typov: *dystrofická*, *idiopatická*, *metastatická* a *iatrogénna*. **Dystrofická** kalcinóza je stručne povedané kalcifikácia spojená so zmenou tkaniva (nekrózou, infekciou, zápalovými procesmi, kožnými novotvarmi alebo systémovými ochoreniami spojivového tkaniva [2]). **Idiopatická** CC je kožná kalcifikácia neznámej príčiny s normálnym sérovým kalcium. Subepidermálny kalcifikovaný uzlík (lokalizovaná forma) a tumorová kalcinóza sa počítajú medzi idiopatické formy CC. **Metastatická** kalcifikácia sa vyskytuje u pacientov s abnormálne vysokými hladinami vápnika a fosforu. **Iatrogénna** kalcifikácia je stav zapríčinený medicínskym zákrokom, ktorý má za následok ukladanie vápenných solí. Mechanizmus tohto procesu nie je do detailov známy. Do tejto skupiny možno zahrnúť aj traumatickú kalcifikáciu.

Iní autori zaraďujú do skupiny CC 5 hlavných typov. Ide o už spomenuté 4 základné typy a navyše je pridaná kalcifylaxia [3]:

Dystrofická – najbežnejší typ a súvisí s normálnymi hladinami vápnika a fosfátu v sére. Ide o kalcifikáciu ložiskovú, spojenú s infekciou, zápalovými procesmi, kožnými novotvarmi alebo s generalizovanými ochoreniami spojivového tkaniva a autoimunitného systému, ako je napr. systémová skleróza, dermatomyozitída, lupus erythematosus a syndróm CREST, ktorý je známy ako lokalizovaná kožná forma systémovej sklerózy (lcSSc), je to multisystémová porucha spojivového tkaniva. Skratka „CREST“ sa vzťahuje na päť hlavných znakov a je tvorená akronymami: kalcinóza (**C**alcinosis), **R**aynaudov fenomén, dysmotilita **E**zofagu, **S**klerodaktília a **T**eleangiektázia.

Metastatická – spojená so zvýšenými hladinami vápnika a fosfátov v sére, zvyčajne pri chronickom zlyhaní obličiek, hypervitaminóza D, hyperparatyreóza, sarkoidóza, syndróm mlieka („milk“) a zásad („alkali“) – ide o nadmernú konzumáciu antacid alebo potravín obsahujúcich vápnik, alebo pri výskyte niektorých malígnych nádorov.

Idiopatická – choroba je charakterizovaná neznámou etiológiou a bez precipitačných metabolických abnormalít, s normálnym sérovým kalcium. Iatrogénna – poškodenia spojivového tkaniva, spojené s lekáskymi postupmi a/alebo spojené s nadmerným užívaním látok či liekov obsahujúcich vápnik alebo fosfát.

Kalcifylaxia je zvláštny typ CC. Ide o zriedkavý, život ohrozujúci stav progresívnej kožnej nekrózy v dôsledku kalcifikácie malých a stredne veľkých ciev. Tiež sa nazýva kalcifikujúca pannikulitída alebo syndróm vaskulárnej kalcifikácie – kožnej nekrózy. Vyskytuje sa v dôsledku primárnej, sekundárnej alebo terciárnej hyperparatyreózy a súvisiacej zvýšenej hladiny vápnika a fosfátu, ktorá prekračuje ich rozpustnosť a ukladá sa v cievach, čo spôsobuje progresívnu vaskulárnu poruchu v koži a v podkožnom tuku a menej často vo svaloch. Lézie sú často bilaterálne. Symetrická, najmä na dolných končatinách s pruritom a bolestivosťou, v 60 % prípadov sa opisuje fatálny priebeh ochorenia [4].

Tabuľka 1 • Klasifikácia kožnej kalcinózy v patológii [1]

Typ	Distribúcia	Klinické znaky
Dystrofická	Lokalizovaná	jazvy po akné, nekróza tukových buniek, epidermoidná cysta, pilomatrixoma, infantilná kalcinóza v oblasti päty
	Difúzna	dermatomyozitída, systémový lupus erythematosus, Ehlersov-Danlosov syndróm, pseudoxanthoma elasticum
Metastatická	Hyperkalcemická	hyperparatyreoidizmus, sarkoidóza, exces v prijímaní D vitamínu, „milk“ a alkalózný syndróm, deštruktívne kostné ochorenia
	Normokalcemická	chronické renálne choroby, pseudohyperparatyreoidizmus
Idiopatická	Generalizovaná	calcinosis universalis
	Lokalizovaná	subepidermálne kalcifikujúce noduly, lokalizovaná idiopatická dermálna kalcinóza, tumorová kalcinóza, skrotálna kalcinóza

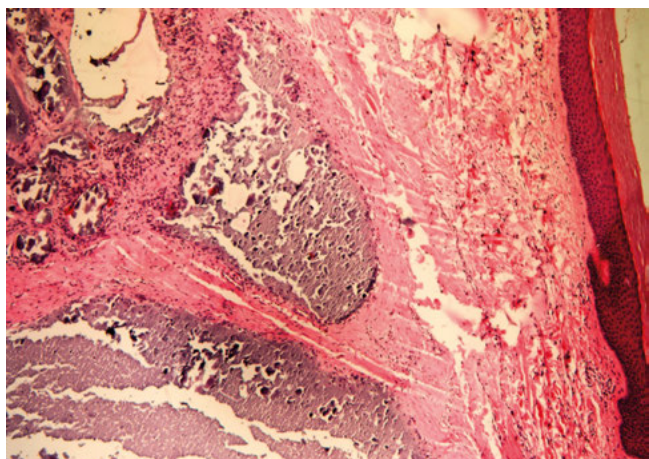
Histopatológia

Kalcium sa v základnom bioptickom farbení hematoxylínom a eozínom farbí modro. V koži a podkoží ide buď o homogénny materiál, alebo o modrý poprašok v postihnutých tkanivách. Na detekciu kalcia využívame špeciálnu metódu podľa

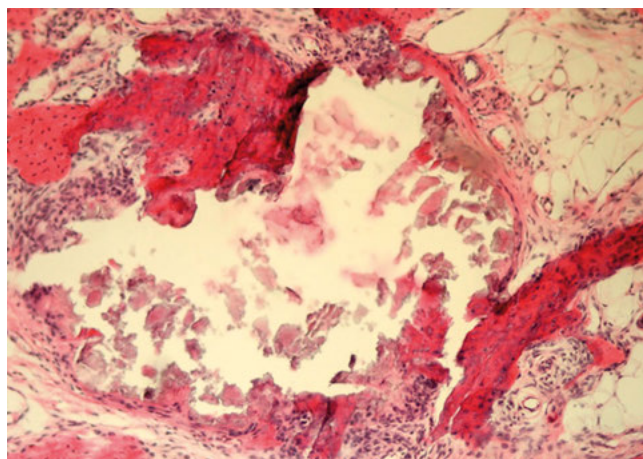
von Kossu, ktorá depozitá kalcia farbí čierno, či hnedo-čierne. Prítomnosť kalcia v tkanive môže vyvolávať obrovskobunkovú granulomatóznu reakciu typu okolo cudzích telies, podobne ako nešpecifickú zápalovú reakciu či transepidermálnu elimináciu kalciových depozitov [1].

Tabuľka 2 • Diferenciálna diagnostika kožnej kalcinózy [5]

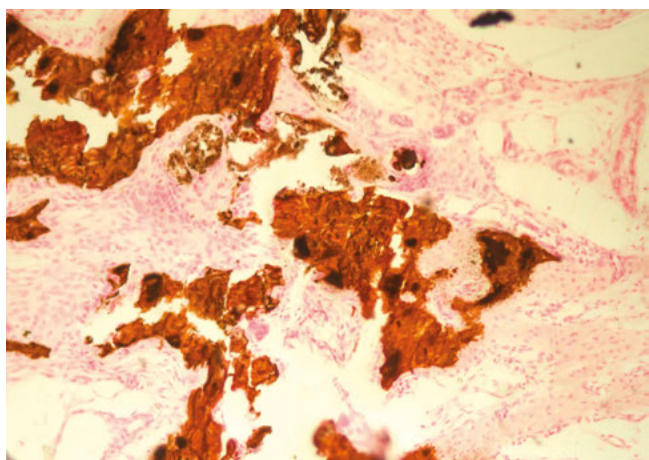
Ochorenie	Základné prejavy
Chondróm mäkkých tkanív	pacienti stredného veku, častejšie muži, lokalizácia v distálnych končatinách, v hyalínovej chrupke nádoru ide o sekundárnu kalcifikáciu
Dna (arthritis urica)	prevažne muži od 30 do 50 rokov veku (ženy po menopauze), ihlicové urátové kryštály sú bez birefraktérnosti v polarizovanom svetle
Pseudodna (calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease)	starí pacienti, výskyt tumorov v okolí kĺbov, zachytené kryštály majú pozitívnu birefraktérnosť v polarizovanom svetle, v okolí depozitov je viac fibroblastov ako histiocyto
Kalcifikujúca tendinitída	pacienti medzi 30 a 60 rokov veku, častejšie ženy, výskyt okolo kĺbov, prítomnosť kalcia v šlachovom tkanive
Kalcifikujúci synoviálny sarkóm	najčastejšia lokalizácia v okolí kolenného kĺbu, klasická histológia vretenobunkového sarkómu (monofázická forma), menšie depozity kalcia, v mezenchýmovom nádore, prítomnosť CK+, EMA+, TLE-1+ (najmä v bifázickej forme)



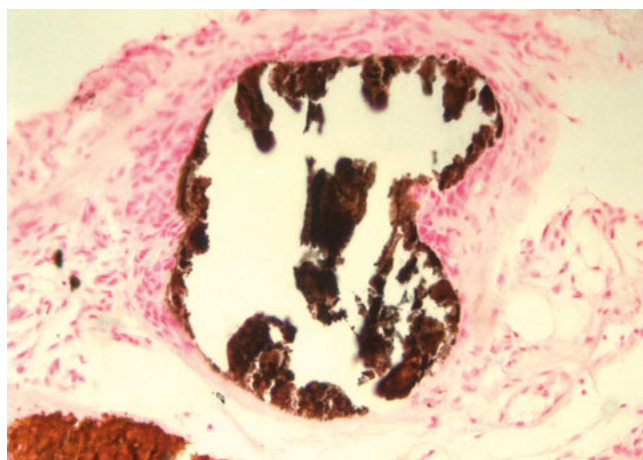
Obr. 1 • Kalcinóza kože. Na povrchu tenšia epiderma, DEJ vyhladená, v retikulárnej derme depozity sivomodrého kalcia (HE, obj. 10x)



Obr. 2 • Kalcinóza kože. V derme ložiská kalcia, v okolí tvorba dystrofickej metaplastickej kosti (HE, obj. 20x)



Obr. 3 • Kalcinóza kože. Depozitá kalcia v hlbokoj derme sú zvýraznené špeciálnym farbením podľa von Kossu (von Kossa, obj. 20x)



Obr. 4 • Dilatovaný priestor kože s ložiskami kalcia (von Kossa, obj. 20x)

Literatúra

1. Colonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's pathology of the skin. Vol. I. ElsevierSaunders 2012, 895.
2. Nunley JR, Elston DM. Calcinosis cutis. [Update 05 mar., 2020] <https://emedicine.medscape.com/article/1103137-overview?form=fpf#a3>
3. Le C, Bedocs PM. Calcinosis Cutis. [Updated 12 jul., 2022]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448127/>
4. Hamodat M. Calciphylaxis. [Update 20. aug. 2020]. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skinontumorcaciphylaxis.html>
5. Asghari T, Quereshi MB, Din NU. Tumoral calcinosis. [Update 18 May 2022]. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/bonemetcalcification.html>

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 čísľujte 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, čísľujte 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“, čísľujte 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 1004 pixelov (85 mm).

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

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

Text článku

- dajte pozor na automatické prepisovanie textu (zvlášť pri cudzích slovách a menách)
- pokiaľ v texte upozorňujete na prácu, ktorú napísalo viacero autorov, vkladajte et al (napr. Autori Pec et al po prvýkrát popísali ...)
- pokiaľ končíte písanie odstavca, nezakončíte riadok medzerou
- číslovky do 10 vypisujte slovom, nad 10 číslom
- nepoužívajte automatické odkazy (na tabuľky, obrázky, literatúru)

Literatúra

Literárne odkazy musia byť číslované v poradí, v akom boli po prvýkrát zmienené v texte. Odkazy uvádzajte v texte, tabuľkách a legende arabskými číslicami v hranatej zátvorke [1], viac zdrojov oddeľujte čiarkou, s medzerou [3, 26] alebo [25-27]. V texte je treba uviesť všetky odkazy na literatúru. Literárne odkazy uvádzané len v tabuľkách alebo legendách k obrázkom sa číslujú v závislosti na poradí, kedy sa odkaz na príslušnú tabuľku alebo obrázok objaví po prvýkrát v texte. Literárne odkazy píšete pomocou nižšie uvedeného vzoru. Názvy časopisov sa skracujú podľa štýlu použitého v Index Medicus. Tento zoznam môžete získať na webovej adrese (<http://www.nlm.nih.gov/>). Vyvarujte sa odkazom na abstrakty. Odkazy na prijaté, ale dosiaľ nevytlačené práce musia byť označené „v tlači“, autori musia získať písomné povolenie k citácii takejto práce, 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/serialonline/1995Jan-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.

Vstúpte za hranice MOŽNOSTÍ



Zlepšenie kožných príznakov



Úľava od kožnej bolesti



Úľava od svrbenia



Zlepšenie spánku

Skrátená informácia o lieku: Olumiant 2 mg a 4 mg filmom obalené tablety. **Účinná látka:** baricitinib. **Indikácie:** stredne ťažká až ťažká aktívna reumatoidná artritída u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne reagovali na jedno alebo viac chorôb modifikujúcich antireumatiká, alebo ktorí ich netolerujú. Baricitinib sa môže použiť v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom. Stredne ťažká až ťažká atopická dermatitída u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Ťažká ložisková alopecia u dospelých pacientov. **Kontraindikácie:** precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Osobitné upozornenia:** Baricitinib sa má používať iba vtedy, ak nie sú dostupné žiadne iné liečebné alternatívy pre pacientov: vo veku 65 rokov a starších; s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia alebo iných kardiovaskulárnych rizikových faktorov (ako sú súčasní alebo bývalí dlhodobí fajčiari); s rizikovými faktormi malignity (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze)*. Užívanie baricitinibu sa neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu < 30 ml/min a pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene. Klinické skúsenosti s pacientmi vo veku > 75 rokov sú veľmi obmedzené*. U pacientov s aktívnymi, chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami sa majú pred začiatkom liečby dôkladne zvážiť riziká aj prínos liečby baricitinibom. Každé výskyt infekcií je vo všeobecnosti vyšší u starších ľudí a v populácii diabetikov, pri liečbe starších pacientov a pacientov s cukrovkou je potrebná opatnosť*. Ak sa objaví infekcia, pacienta je potrebné dôkladne sledovať a ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu, liečba baricitinibom sa má dočasne prerušiť. Pred začiatkom liečby majú byť pacienti vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Baricitinib sa nemá podávať pacientom s aktívnou TBC. U pacientov, u ktorých boli počas štandardnej liečby pozorované hodnoty ANC < 1 x 10⁹ buniek/l, ALC < 0,5 x 10⁹ buniek/l alebo hladina hemoglobínu < 8 g/dl, sa nemá začať s liečbou, alebo sa má dočasne prerušiť. Ak sa u pacienta objaví herpes zoster, liečba baricitinibom sa má dočasne prerušiť až do vyčistenia epizódy. Skríning na vírusovú hepatitídu sa má uskutočniť pred začiatkom liečby baricitinibom. Ak sa zistí HBV DNA, je potrebné poradiť sa s hepatológom, aby sa zistilo, či je prerušenie liečby odôvodnené. Neodporúča sa očkovanie živými, oslabenými vakcínami v priebehu alebo bezprostredne pred liečbou baricitinibom. Pred začatím liečby baricitinibom sa odporúča, aby všetkým pacientom boli poskytnuté aktuálne informácie o imunizácii v súlade so súčasnými očkovacími pravidlami. Lipidové parametre sa majú hodnotiť približne 12 týždňov po začiatku liečby baricitinibom a následne sa pacienti majú liečiť v súlade s medzinárodnými klinickými smernicami pre hyperlipidémiu. U pacientov liečených baricitinibom bolo hlásené od dávky závislé zvýšenie aktivity ALT a AST. Ak sa počas štandardnej liečby pacienta pozoruje zvýšenie ALT alebo AST a existuje podozrenie na liekom spôsobené poškodenie pečene, liečba baricitinibom sa má dočasne prerušiť. U pacientov užívajúcich JAK inhibitory vrátane baricitinibu boli hlásené lymfómy a iné malignity. Pravidelné kožné vyšetrenie sa odporúča všetkým pacientom, najmä tým, ktorí majú rizikové faktory rakoviny kože*. V retrospektívnej observačnej štúdii s baricitinibom u pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozoroval vyšší výskyt prípadov žilového tromboembolizmu (ZTE) v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF*. U pacientov so známymi rizikovými faktormi ZTE inými ako kardiovaskulárne rizikové faktory alebo rizikové faktory malignity sa má baricitinib užívať s opatnosťou. Rizikové faktory ZTE iné ako kardiovaskulárne faktory alebo faktory malignity zahŕňajú ZTE v anamnéze, pacientov, ktorí majú podstúpiť závažnú operáciu, imobilizáciu, užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo substitučnej hormonálnej liečby a dedičnú poruchu koagulácie*. Ihneď vyšetrite pacientov s prejavmi a príznakmi ZTE a prerušte liečbu baricitinibom u pacientov s podozrením na ZTE. V retrospektívnej observačnej štúdii baricitinibu u pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozoroval vyšší výskyt závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE) v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF*. Baricitinib sa má používať s opatnosťou u pacientov s divertikulovou chorobou. Pacientov, u ktorých sa nanovo vyskytli abdominálne prejavy a príznaky, je potrebné urýchlene vyšetriť. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených baricitinibom boli zvýšený LDL cholesterol, infekcie horných dýchacích ciest, bolesť hlavy, herpes simplex a infekcie močových ciest. Závažná forma pneumónie a herpesu zoster sa vyskytovala menej často u pacientov s reumatoidnou artritídou. Ďalšie nežiaduce reakcie (časté a menej časté): gastroenteritída, folikulitída, trombocytóza, nevoľnosť, bolesť brucha, zvýšené ALT, vyrážka, akné, zvýšená kreatínfosfokináza, neutropénia, opuch tváre, urtikária, hypertriglyceridémia, hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia, divertikulitída, zvýšené AST, zvýšenie hmotnosti. **Interakcie:** kombinácia s biologickými DMARD, biologickými imunomodulátormi ani s inými JAK inhibítormi sa neodporúča, pretože nemožno vylúčiť riziko ďalšej imunosupresie. Údaje o užívaní baricitinibu so silnými imunosupresivami pri reumatoidnej artritíde (napr. azatioprinom, takrolimom, cyklosporinom) sú obmedzené a pri užívaní týchto kombinácií sa vyžaduje opatnosť. Pri atopickej dermatitíde a ložiskovej alopecii sa kombinácia s cyklosporínom či s inými účinnými imunosupresivami ešte neskúmala a ani sa neodporúča. **Dostupné liekové formy:** filmom obalená tableta, 2 mg alebo 4 mg baricitinibu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka baricitinibu je 4 mg raz denne. Dávka 2 mg raz denne sa odporúča pre pacientov s vyšším rizikom venózneho tromboembolizmu, MACE a malignity, pre pacientov vo veku > 65 rokov a pre pacientov s chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze*. U pacientov, ktorí nedosiahnu dostatočnú kontrolu aktivity ochorenia s dávkou 2 mg raz denne, sa môže zväziť dávka 4 mg raz denne*. Dávku 2 mg raz denne treba zväziť u pacientov, ktorí dosiahli trvalú kontrolu ochorenia s dávkou 4 mg raz denne a sú vhodní na znížovanie dávky*. Dávka 2 mg raz denne je odporúčaná u pacientov s klírensom kreatinínu od 30 do 60 ml/min a u pacientov liečených inhibítormi OAT3 so silným inhibičným potenciálom. **Gravidita a laktácia:** Baricitinib je počas gravidity kontraindikovaný. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a najmenej 1 týždeň po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Baricitinib sa nemá užívať počas dojčenia. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko. **Registračné číslo:** Olumiant 2 mg filmom obalené tablety EU/1/16/1170/001-008, Olumiant 4 mg filmom obalené tablety EU/1/16/1170/009-016. **Doba použiteľnosti:** 3 roky. Podmienky uchovávania: žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. **Dátum poslednej revízie textu:** 20.7.2023.

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

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Liek je v indikácii stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy a ťažkej atopickej dermatitídy 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., Svätoplukova II, 18892/2 A, 821 08 Bratislava - mestská časť Ružinov, tel: +421 2 2066 3111

Referencia: SPC Olumiant

Dátum schválenia materiálu: 09/2023

Eli Lilly Slovakia s.r.o., Svätoplukova II, 18892/2 A, Bratislava - mestská časť Ružinov 821 08, tel: +421 2 2066 3111

PP-BA-SK-0290

Lilly

Skyrizi® (rizankizumab)

Jediný IL-23 inhibítor podávaný 4x ročne* s účinnosťou v PsO, PsA a CD¹



Psoriáza (PsO) ^{1#}

- Vysoká účinnosť PASI 90/100
- Overená bezpečnosť
- Účinnosť na nechty
- Účinnosť na dlane a plosky
- Účinnosť vo vlasatej časti hlavy



Psoriatická artritída (PsA) ^{1#}

- Dosiahnutie ACR 20/50/70
- Overená bezpečnosť
- Účinnosť na daktylitidy
- Účinnosť na entezitídy
- Významné zlepšenie PROs (Patient Reported Outcomes)



Crohnova choroba (CD) ^{1#}

Skrtená informácia o lieku

Názov lieku: Sskyri 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Sskyri 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Sskyri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Sskyri 600 mg koncentrát na infúziu roztok*, Sskyri 360 mg injekčný roztok v náplni*. **Zloženie:** Sskyri 75 mg: 75 mg rizankizumabu v 0,83 ml injekčného roztoku, Sskyri 150 mg: 150 mg rizankizumabu v 1 ml injekčného roztoku, Sskyri 600 mg: 600 mg rizankizumabu v 1 injekčnej liekovke s 10 ml injekčného roztoku*, Sskyri 360 mg: 360 mg rizankizumabu v 1 náplni s 2,4 ml injekčného roztoku*. **Terapeutické indikácie:** Stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Aktívna psoriatická artritída: samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) u dospelých, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na jeden alebo viac DMARD. Stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo biologickú liečbu, alebo na ňu prestali reagovať, prípadne ju netolerovali. *** Dávkovanie a spôsob podávania:** Ložisková psoriáza a psoriatická artritída: odporúčaná dávka je 150 mg (dve 75 mg injekcie alebo jedna 150 mg injekcia) podávaná subkutánnou injekciou v 0. týždni, 4. týždni a následne každých 12 týždňov. V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď po 16 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby. U niektorých pacientov s ložiskovou psoriázou a úvodnou čiastočnou odpoveďou môže dôjsť k následnému zlepšeniu zdravotného stavu pri pokračovaní liečby po 16 týždňoch. Crohnova choroba: odporúčaná dávka je 600 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0. týždni, 4. týždni a 8. týždni, po ktorej nasleduje 360 mg subkutánnou injekciou v 12. týždni a potom každých 8 týždňov. *** V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny terapeutický prínos po 24 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby.** 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 odporúčaní pre imunizáciu. Ak bola pacientovi podaná živá vakcína (vírusová alebo bakteriálna), odporúča sa so začatím liečby rizankizumabom počkať najmenej 4 týždne. 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, indukčnými 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. Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu rizankizumabu v gravidite. 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 zvažovaní rozhodnutia o ukončení/nezatčení liečby rizankizumabom. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie horných dýchacích ciest; časté: infekcie tinea, bolesť hlavy, pruritus, vyrážka*, únava, reakcie v mieste vpichu; menej časté*: urtikária*. **Balenie:** Sskyri 75 mg: 2 naplnené injekčné striekačky*, Sskyri 150 mg: 1 naplnené pero alebo 1 naplnená injekčná striekačka, Sskyri 600 mg: 1 injekčná liekovka, Sskyri 360 mg: 1 náplň a 1 „on-body“ injektor*. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko. **Registračné číslo:** Sskyri 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/001, Sskyri 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere: EU/1/19/1361/002, Sskyri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/003, Sskyri 600 mg koncentrát na infúziu roztok: EU/1/19/1361/004*, Sskyri 360 mg injekčný roztok v náplni: EU/1/19/1361/005*. **Dátum revízie textu:** 02/2023. Vydaj lieku je viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania.

Pred predpísaním lieku sa oboznámte, prosím, so Súhrnom charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na vyžiadanie u miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: AbbVie s.r.o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, tel. č.: +421 2 50 500 777 alebo na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <https://www.sukl.sk/>.

*Všimnite si, prosím, zmeny v Súhrne charakteristických vlastností 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.

Literatúra: 1. SPC lieku Sskyri. Dátum poslednej revízie textu: február 2023.

* 4 udržiavacie dávky ročne PsO, PsA, u CD 7 udržiavacích dávok.

* plné znenie indikácie v SPC lieku Sskyri

AbbVie s.r.o., City Business Center II, Karadžičova 10, 821 08 Bratislava 2, Slovenská republika

Tel.: +421 2 50 500 777, Fax: +421 2 50 500 799, www.abbvie.sk

SK-SKZ-230001

09/02/2023

abbvie