



## FILSUVEZ

### EXTRAKT Z BREZOVEJ KÔRY

Filsuvez je liek, ktorý sa používa u dospelých a detí od 6 mesiacov s ochorením Epidermolysis bullosa (EB). Ide o dedičné ochorenie kože, ktoré spôsobuje vážne pľuzgiere a zjazvenie v dôsledku jej krehkosti. Toto ochorenie nesie aj názov „choroba motýlích krídel“, lebo koža je taká krehká ako motýlie krídla. Bulózna epidermolýza je zriedkavé ochorenie, a preto bol liek Filsuvez 23. februára 2011 označený ako tzv. liek na zriedkavé ochorenia.

■ Ľudská koža je zložená z dvoch vrstiev – vonkajšia a vnútorná. U zdravých jedincov bielkovinový proteín vytvára kotvu medzi týmito dvoma vrstvami. Kotvy sú syntetizované z kolagénu, ktorý zaisťuje, že sa dve vrstvy pohybujú spolu v rôznych smeroch alebo rôznych rýchlostiach. Pacient s EB nemá dostatok bielkovinovej kotvy, preto trenie medzi týmito vrstvami spôsobuje pľuzgiere a bolestivé rany. Ochorenie sa prejavuje tvorbou pľuzgierov, rán a odrenín po rôznej ploche tela, ktoré sa ťažko hoja. Môže dochádzať k oneskorenému hormonálnemu vývoju a taktiež k rozvoju osteoporózy už v adolescentnom veku. Pacienti s ťažšími formami a prejavmi ochorenia sú obviazaní buď na končatinách, alebo aj na celom tele, často končia na vozíku kvôli bolestiam pri chôdzi a obmedzeniu pohyblivosti kĺbov.

EB sa vyskytuje v 3 formách:

1. **simplex**, (EBS – 47 % všetkých pacientov),
2. **junkčná** (JEB – 9 % pacientov),
3. **dystrofická** (DEB – 44 % pacientov).

Diagnostika formy EB sa uskutočňuje pomocou histopatologických metód a závisí od toho, kde v štruktúre kože dochádza k defektom. Formy EB sú ďalej rozdelené do viac ako 25 typov a vďaka vedeckému výskumu sa objavujú stále nové typy.

Filsuvez sa používa sa pri dvoch typoch EB, dystrofickej EB a junkčnej EB.

#### Klinické prejavy

Klinické prejavy EB sú veľmi rôznorodé. Okrem kože je postihnutá aj sliznica

bolest' pri hryzení potravy v ústach aj pri prehltaní, taktiež bránia dodržiavať správne hygienické návyky. Pacienti so závažným generalizovaným postihnutím sa vyhýbajú určitým potravinám, čo vedie k sekundárnej malnutícii, anémii, rastovej retardácii a pomalšiemu hojeniu rán. Dochádza aj k zvýšenej kazovosti chrupu, čo je zapríčinené zlým zložením stravy a nadmerným prísunom sladkej tekutej potravy. Pľuzgiere a erózie na spojivkách oka spôsobujú výraznú bolesť, čím dochádza k prechodnému zhoršeniu zraku.

” Filsuvez sa používa sa pri dvoch typoch EB, dystrofickej EB a junkčnej EB.

ústnej dutiny, sliznice gastrointestinálneho, dýchacieho a urogenitálneho ústrojenstva a do istej miery aj svaly. Niektoré formy EB sú spojené so stenózou pyloru alebo muskulárnou dystrofiou, iné s kontraktúrami (skrátčením svalov), či zrastaním prstov. Pľuzgiere a erózie v ústach a v hrtane spôsobujú

Jazvenie a kontraktúry u DEB obmedzujú pohyb a môžu viesť k mutiláciám (zmrzačeniu) prstov nôh a rúk. Potvrdený je aj zvýšený výskyt spinocelulárneho karcinómu u pacientov s DEB už pred štyridsiatym rokom života. Spinocelulárny karcinóm vzniká malígnou transformáciou epitelálnych buniek, k čomu

prispieva opakovaná tvorba pľuzgierov a jazvenie ložísk.

### Príčiny vzniku EB

Hlavnou príčinou vzniku je mutácia génov a to z dvoch zdrojov:

1. **dedičná** – jeden alebo obidvaja z rodičov majú chybné gény a odovzdali ich ďalej,
2. **spontánna mutácia** – ani jeden z rodičov nemá chybný gén, mutácia vzniká spontánne.

Väčšina foriem EB simplex je spôsobená mutáciami v génoch pre cytokeratín 5 a 14.

Základom etiopatogenézy juvenilnej EB (JEB) je chybné vytváranie niektorých komponentov LL. JEB je podmienená mutáciami najmenej 6 rôznych génov a zahŕňa gény LAMA3, LAMB3 a LAMC2, ktoré kódujú laminín 5. Je to zložka extracelulárnej matrice a má množstvo účinkov na tkanivá v celom tele. Ovplyvňujú vývoj tkaniva a integritu v rôznych orgánoch (obličky, pľúca, koža, nervový systém). Predpokladá sa, že laminíny umožňujú pripojenie, migráciu, organizáciu buniek do tkanív počas embryonálneho vývoja interakciou s inými zložkami extracelulárnej matrice.

Všetky podtypy dystrofickej EB sú spôsobené mutáciou génu pre kolagén VII.

### Obmedzenia, ktoré prináša EB

Ochorenie EB prináša so sebou vážne obmedzenia pacientov. Koža musí byť ošetrovaná počas dňa každé 3 hodiny. Všetky ošetrojúce materiály nie sú preplácané poisťovňou, čo znamená ekonomickú záťaž pre rodinu. Pacienti nie sú schopní ísť na prechádzku v dôsledku rýchlej tvorby pľuzgierov na nohách. Zdlhavé sedenie tiež nie je vhodné. Vyžaduje si neustálu starostlivosť počas dňa a nutnosť prítomnosti opatrovateľa. Pacienti sú veľmi náchylní na akékoľvek infekcie v dôsledku oslabenej imunity a stálej prítomnosti otvorených rán na koži. Z nepochopenia verejnosti (strach z nakazenia, nepríjemné pohľady) vychádzajú psychické problémy pacientov.

### Diagnostika

Diagnostika presnej formy a typu EB je dôležitá pre prognózu ďalšieho vývoja ochorenia. Jedná sa o špecifické a náročné vyšetrenie, ktoré vyžaduje radu klinických a vedeckých skúseností. Vhodné je sledovať u pacienta vývoj ochorenia, pátrať po príznakoch EB v širšom príbuzenstve a až potom pristúpiť k histologickému vyšetreniu. Prenatálna diagnostika sa v dnešnej dobe uskutočňuje v prvom tri-



Obrázok 1. Klinický prejav EB na koži rúk u pediatrického pacienta

„Všetky podtypy dystrofickej EB sú spôsobené mutáciou génu pre kolagén VII.“

mestri, ide o DNA analýzu choriových kľkov. Diagnostika formy EB sa uskutočňuje pomocou histopatologických metód a závisí od toho, kde v štruktúre kože prichádza k defektom.

### Terapia

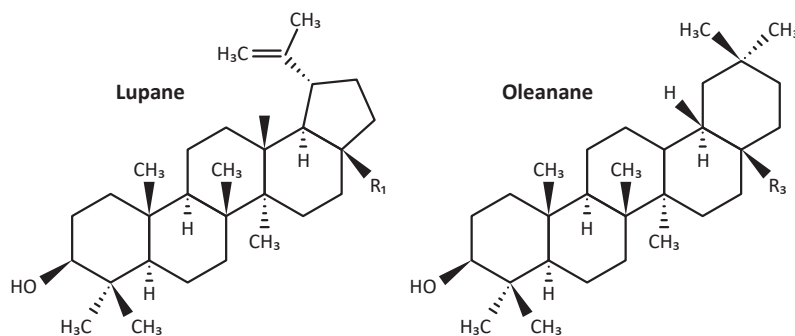
V dôsledku neustálej prítomnosti pľuzgierov musia mať pacienti vhodné oblečenie a tiež prostredie, v ktorom žijú, musí byť vhodne prispôbené styku (odstránenie švov z odevov, obalenie stoličky, stola mäkkým materiálom, antidekubitným matracom atď.) Dôležitou súčasťou terapie je fyzioterapia ako prevencia proti skracovaniu svalov a rastovej retardácii, keďže pacienti sú obmedzení pri bežnom pohybe. Problematickou časťou terapie je aj strava, keďže väčšina pacientov mô-

že prijímať len stravu mixovanú, a tak môže dochádzať k nedostatočnej výžive. Odporúča sa tiež príjem výživových doplnkov, napríklad zinku, železa, alebo vitamínu C, ktoré napomáhajú hojeniu rán.

Pokrok v liečbe nastal v roku 2022, keď bol v celej EU registrovaný gél Filsuvez, ktorý výrazne pomáha pri liečbe rán vznikajúcich v dôsledku EB. Keďže EB je zriedkavé ochorenie, Filsuvez je označený ako liek používaný pri zriedkavých ochoreniach.

### Popis lieku Filsuvez

Filsuvez obsahuje suchý extrakt z dvoch druhov brezovej kôry pozostávajúci z prirodzene sa vyskytujúcich látok známych ako triterpény vrátane betulínu, kyseliny



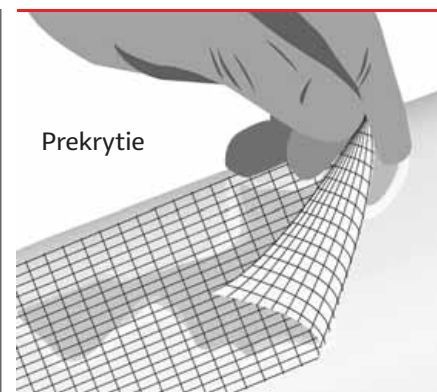
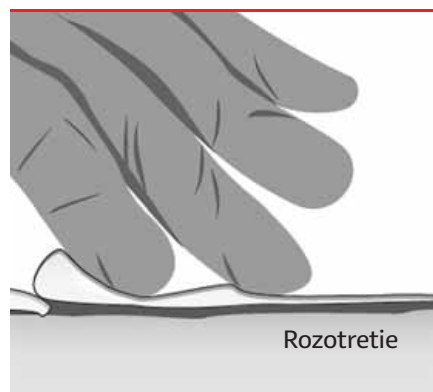
Obrázok 2. Štruktúra účinných látok v lieku Filsuvez gél

1 g gélu obsahuje 100 mg extraktu (vo forme rafinovaného, suchého extraktu) z kôry *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh., ako aj hybridov oboch druhov (zodpovedá 0,5-1,0 g brezovej kôry), čo zahŕňa 84-95 mg triterpénov vypočítaných ako súčet betulínu, kyseliny betulínovej, erythrodiolu, lupeolu a kyseliny oleanolovej. Extrakčné rozpúšťadlo: n-heptán.

**Aplikácia**

Pred aplikáciou gélu musíme ranu očistiť a gél aplikujeme:

1. Priamo na ranu (vrstva hrubá cca 1 mm) a následne prikryjeme celú oblasť rany sterilným neprilnavým obvazom. Gél nevtierame!



2. Nanesieme hrubú vrstvu gélu na sterilný neprilnavý obvaz a prekryjeme ranu.

Pri preväzovaní rany sa nanesie nová vrstva gélu.



betulínovej, erytrodiolu, lupeolu a kyseliny oleanolovej (Obr. 2). Presný spôsob, akým Filsuvez účinkuje, nie je úplne známy. Predpokladá sa, že účinná látka, extrakt z brezovej kôry, pomáha bunkám tvoriacim vonkajšiu vrstvu kože rásť a pohybovať sa smerom k medzere vytvorenej v rane, čím napomáha hojeniu rán. Filsuvez je dostupný ako gél, ktorý sa aplikuje na povrch rany v hrúbke približne 1 mm a prekryje obvazom. Môže sa aplikovať aj priamo na obvaz na ranu. Gél by sa mal znovu aplikovať pri každej výmene obvazu, kým sa rana nezahojí. Ak sa príznaky po použití nezlepšia, alebo ak sa vyskytnú komplikácie rany, o pokračovaní liečby je nutné sa poradiť s lekárom. Môže sa použiť u tehotných a dojčiacich žien a neboli pozorované nežiaduce účinky na fertilitu. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**Účinnosť lieku**

Účinnosť lieku Filsuvez bola hodnotená v jednej hlavnej štúdii zahŕňajúcej 223 dospelých a detí s EB, vrátane dystrofických aj junkčných podtypov. Výsledky ukázali, že štúdia splnila svoj hlavný cieľ, pričom výrazne väčší podiel pacientov liečených Filsuvezom vykazoval uzavre-

tie rany do 45 dní v porovnaní s tými, ktorí používali placebo gél (41,3 % oproti 28,9 %).

**Nežiaduce účinky**

Najčastejšie vedľajšie účinky lieku (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí) sú komplikácie rán. Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 zo 100 ľudí) zahŕňajú kožné reakcie v mieste aplikácie, infekcie rany, pruritus (svrbenie) a alergické reakcie spôsobené preclivením.

*Príspevok vznikol v rámci predmetu Farmakológia zriedkavých chorôb na FaF UK v LS 2022/2023.*

*Projekt je podporený grantom KEGA 089UK-4/20213.*

*Gréta Koptáková  
Lenka Jancusková  
študentky 3. roč. na FaF UK v Bratislave  
PharmDr. Jana Schweigertová PhD.  
PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.  
Katedra farmakológie a toxikológie  
FaF UK v Bratislave*

Názov lieku	Filsuvez gél
Liečivo	Extrakt z brezovej kôry
ATC	D03AX13 (Liečivá na hojenie rán a vredov, iné liečivá podporujúce tvorbu jaziev)
Dátum registrácie	21. 6. 2022
Dátum kategorizácie	–
Ďalšie monitorovanie - čierny trojuholník	áno
Typ registrácie	Orphan

**Zoznam použitej literatúry:**

- European medicines agency. Filsuvez (2022). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/filsuvez>
- Choroba motýľích krídel (EB). (2017). URL: <https://sazch.sk/choroba-motylich-kridel-eb/>
- Figueiredo M., Filsuvez gel becomes 1st therapy approved in EU for EB wounds. (2022). URL: <https://epidermolysisbullosanews.com/news/filsuvez-gel-becomes-1st-therapy-approved-eu-eb-wounds/>
- European medicines agency- summary of product characteristics- ANNEX 1; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information_en.pdf)