

# Biologická liečba reumatoidnej artritídy

doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD., MUDr. Daniel Čierny, MUDr. Kristína Brázdilová, prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

V. interná klinika LFUK a FNsP Bratislava

Nové poznatky z patogenézy autoimunitných ochorení, ako aj pokrok biomedicínskych technológií umožnili rozvoj nových a podstatne cielenejších foriem liečby aj v reumatológii. Ide o veľkú skupinu liekov označovaných ako „biologická liečba“, ktorých spoločnou črtou je cielený regulačný zásah do etiopatogenetických procesov ochorenia. Biologická liečba pôsobí na presne definovanú molekulu ľudského organizmu alebo jej receptor. Takéto špecifické ovplyvnenie umožňuje síce zvýšenie účinnosti a často aj bezpečnosti v porovnaní s niektorými modalitami doterajšej liečby, no na druhej strane však intenzívny zásah do kľúčových reakcií ľudskej imunity môže viesť ku vzniku nových „iných“ nežiaducich účinkov. V dôsledku rozširujúceho sa spektra ochorení liečených biologickou liečbou ako aj počtu liečených pacientov je potrebné, aby každý lekár poznal základné princípy tejto liečby.

**Kľúčové slová:** biologická liečba, reumatoidná artritída, anti-TNF liečba.

## Biologics for rheumatoid arthritis treatment

Better understanding of the pathophysiology of autoimmune diseases as well as advancements in biomedical technologies have allowed for the development of new and more effective forms of treatment in rheumatology. There are numerous drugs known under the term „biologic treatment“ and they are characterised by their selective influence on the pathogenesis of the disease. These drugs act either on well defined molecule within the human body or on a receptor. The mechanism of action of these drugs may enhance the treatment effect and may be safer compared to conventional treatment. On the other hand changes to key immunological processes may result in new „other“ unknown adverse effects. Due to the broader spectrum of diseases treated by biologics as well as increased number of treated patients, it is important, that all doctors understand the basic principles of the treatment.

**Key words:** biologic treatment, rheumatoid arthritis, anti TNF-treatment.

Via pract., 2009, 6 (9): 342–346

## Úvod

V posledných rokoch sa stretávame v reumatológii stále častejšie s pojmom **biologická liečba (BL)**. Ide o novú, modernú a efektívnu liečbu, ktorú umožnil pokrok biomedicínskych vied a technológií. Presnejšie poznanie molekulových mechanizmov, ktoré sa zúčastňujú na rozvoji zápalového procesu u autoimunitných ochorení a na vzniku a progresii štruktúrnych a funkčných poškodení ľudského organizmu, prináša aj nové možnosti, ako do týchto mechanizmov zasahovať. Spoločnou črtou týchto liečiv je **cielený regulačný zásah do etiopatogenetických procesov** prebiehajúcich v poškodenom organizme. Uskutočňuje sa **pomocou vysoko účinných látok biologickej povahy**, ktoré sa vyznačujú vysokou špecifitou účinku, keďže pôsobia na presne definovaný cieľ. Je ním **regulačná molekula ľudského organizmu alebo jej receptor**.

Takéto špecifické ovplyvnenie cieľovej molekulej štruktúry umožňuje nielen **zvýšenie účinnosti**, ale často aj **bezpečnosti** nového lieku v porovnaní s niektorými modalitami doterajšej liečby (cytostatiká, imunosupresíva), ktoré nezasahujú tak cielene. Na druhej strane však intenzívny zásah do kľúčových reakcií ľudskej imunity môže viesť ku vzniku nových doposiaľ **nie plne objasnených nežiaducich účinkov** takejto liečby. **Použitie BL v reumatológii** te-

da prináša podstatné, niekedy až dramatické zvýšenie klinickej účinnosti liečby s priaznivým ovplyvnením priebehu ochorenia a významným zlepšením kvality života, avšak je potrebné **cieľové monitorovanie jej bezpečnosti** a patrí preto do rúk erudovaného reumatológa (1).

Z vysokej ceny biologických liekov vyplýva aj **problém farmakoekonomického hodnotenia BL**. Je potrebné zavedenie takejto liečby do klinickej praxe tak, aby bola dostupná pre každého pacienta, u ktorého je plne indikovaná (so zohľadnením pomeru *cost/benefit*), a aby správnu indikáciou a kontrolou sa zabezpečila aj jej dostatočná bezpečnosť.

## Kto je indikovaný na biologickú liečbu v reumatológii

S pribúdajúcimi výsledkami klinických štúdií, ako aj skúsenosťami z reálnej praxe sa neustále rozširuje nielen spektrum ochorení, ktoré je možné BL liečiť, ale narastajú aj počty liečených pacientov.

### Reumatoidná artritída

**Najčastejšou indikáciou zavedenia BL v reumatológii je reumatoidná artritída (RA)**. Liečba je indikovaná u **stredne ťažkej až ťažkej formy aktívnej RA**, u ktorej bola **nedostatočná odpoveď na liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi** (disease modifying antirheumatic

drugs, DMARDs), vrátane metotrexátu, ale aj na liečbu **ťažkej, aktívnej a progresívnej formy RA u dospelých pacientov**, ktorí v minulosti **neboli liečení metotrexátom**, alebo pri **kontraindikácii metotrexátu alebo iných DMARDs**.

Čoraz väčší význam nadobúda **použitie BL pri včasnej RA**. Z časového hľadiska za včasnú RA možno pokladať chorobu trvajúcu do dvoch rokov, z klinického hľadiska ide o neprítomnosť kľbových deštrukcií pri neohraničenom časovom trvaní choroby. Ak sa BL nasadí v prípade včasnej RA, môžeme očakávať výraznejší vplyv na potlačenie klinickej i rádiologickej progresie ochorenia a zabránenie vzniku ireverzibilných deformít, znižujúcich kvalitu života pacienta. Je taktiež vyššia šanca na dosiahnutie dlhodobej remisie ochorenia.

### Ďalšie indikácie

Ďalšou indikáciou v reumatológii je **aktívna a progresívna psoriatická artritída** u dospelých pacientov, ak bola odpoveď na DMARDs nedostatočná, **ťažká aktívna ankylozujúca spondylitída**, kde bola odpoveď na konvenčnú liečbu nedostatočná a **aktívna juvenilná idiopatická artritída** u mladistvých, ktorí mali neadekvátnu odpoveď na jeden alebo viac bazálnych antireumatík (DMARDs), a to od dovŕšenia 4. roku života pri etanercepte a 13. roku života pri adalimumabe.

## Obmedzenia BL

Jednotlivé preparáty v rámci BL majú však aj rôzne obmedzenia a špecifikácie použitia a preto je potrebné rešpektovať aktuálne znenie v príbalovom letáku. **Liečba podlieha predchádzajúcemu schváleniu revíziym lekárom.**

## Kedy indikovať liečbu?

Dôležité je začať s liečbou čo najskôr, pokiaľ štandardná liečba DMARDs nedokázala adekvátne potlačiť aktivitu ochorenia. **V klinickej praxi to znamená, že je potrebné v liečbe zápalových reumatických ochorení dosiahnuť čo najrýchlejšie remisiu ochorenia.** Jedine **plná remisia** dokáže **zabrániť poruche kĺbovej funkcie a odialiť štrukturálne zmeny a vznik deformít.**

Pokiaľ sa nepodarí dostatočne rýchlo znížiť aktivitu zápalového reumatického procesu, je vysoké riziko, hlavne u istej skupiny pacientov s tzv. nepriaznivou prognózou ochorenia, že sa rozvinú ireverzibilné poškodenia kĺbov alebo aj orgánové postihnutie (2). Čím neskôr sa remisia dosiahne, tým závažnejšie zmeny nastanú. V tejto skupine pacientov je preto potrebné správne a čo najskôr **vyhodnotiť zlyhanie štandardnej liečby** a zvážiť možnosť nasadenia BL.

Na takéto vyhodnotenie slúžia viaceré indexy aktivity ochorenia, ktoré by nemali byť len súčasťou klinických štúdií, ale mali by sa stať rutinou pri pravidelných návštevách pacientov u reumatológa. Viaceré štúdie totiž preukázali, že pravidelná objektivizácia aktivity ochorenia vedie k lepšiemu terapeutickému efektu. Na hodnotenie aktivity ochorenia slúži **index DAS 28** (*disease activity score*), pričom číslo 28 predstavuje počet hodnotených kĺbov. Na základe počtu opuchnutých a bolestivých kĺbov, sedimentácie erytrocytov, hodnôt aktivity ochorenia vyznačených pacientom na vizuálnej analógovej škále sa podľa vzorca získa číslo, ktoré nás informuje o aktivite ochorenia. Index vyjadrený číslom väčším než 5,1 sa pokladá za prejav vysoko aktívnej formy reumatoidnej artritídy, pričom remisia ochorenia je vyznačená indexom nižším než 2,6. Za klinicky významnú zmenu v priebehu sledovania dynamiky ochorenia sa pokladá zmena indexu DAS28 o viac než 1,2 (tabuľka 1).

**Tabuľka 1.** Hodnotenie aktivity ochorenia podľa indexu DAS28.

Aktivita ochorenia	Index DAS28
Vysoká aktivita	> 5,1
Stredná aktivita	3,2 – 5,1
Nízka aktivita	2,8 – 3,2
Remisia	< 2,6

Hodnotenie kvality života a poškodenia kĺbovej funkcie sa hodnotí dotazníkovou metódou. Najviac používaným je **dotazník HAQ** (*Health Assessment Questionnaire*). Dotazník vyplňuje pacient a je vyhodnotený zdravotníckym pracovníkom (3).

Keďže indikácia **BL patrí do rúk reumatológa v centre**, ktoré liečbu môže indikovať, **včasné odoslanie vhodného pacienta praktickým lekárom a spádovým reumatológom** je zásadnou podmienkou úspešnej spolupráce.

## Aké lieky máme k dispozícii ?

### Blokátory TNF

Nepriaznivý vplyv na rozvoj štrukturálnych zmien majú viaceré cytokíny. Ústredné postavenie medzi nimi má predovšetkým tumor nekrotizujúci faktor (TNF). Ako prvé sa preto dostali do praxe **preparáty, ktoré majú schopnosť blokať TNF.** Majú výrazný účinok u pacientov s RA, ankylozujúcou spondylitídou, psoriatickou artritídou a juvenilnou idiopatickou artritídou a patria do prvej línie v rámci BL týchto ochorení.

Do takejto skupiny liečiv patrí infliximab, etanercept a adalimumab. **Klinické štúdie (ATTRACT s infliximabom, TEMPO s etanerceptom, PREMIER s adalimumabom)** preukázali vyššiu účinnosť liečby anti-TNF prípravkami v kombinácii s metotrexátom v kontrole zápalovej aktivity a potlačení deštrukcií kostí a chrupavky než samostatná liečba metotrexátom.

**Infliximab** (Remicade) je monoklonová chimérická protilátka zložená z ľudského IgG1 (75 %) a z myšieho imunoglobulínu, ktorý tvorí väzobné miesto pre TNF (25 %) Preparát sa aplikuje v infúzii do žily v úvode v týždni 0, 2, 6 a potom sa aplikuje každých 8 týždňov. Obvyklá dávka sú 3 mg/kg hmotnosti (4).

**Etanercept** (Enbrel) je humánnym rekombinantným proteín a TNF blokuje tým, že ho viaže k svojim dvom solubilným receptorom p75. Je teda kompetitívnym inhibítorom TNF. Podáva sa s. c. 1-krát týždenne v dávke 50 mg, alebo 2-krát týždenne v dávke 25 mg.

**Adalimumab** (Humira) je prvá úplne humanizovaná monoklonová protilátka, ktorá blokuje aktivitu TNF. Má vysokú špecifickosť a aktivitu k TNF. Podáva sa subkutánne 1-krát za 2 týždne v dávke 40 mg (6).

### Ďalšie inhibítory cytokínov

Pri zlyhaní, intolerancii alebo kontraindikácii inhibítorov TNF je možné do liečby zaviesť **ďalšie inhibítory cytokínov**, ako sú rituximab (MabThera) a abatacept (Orencia) (7, 8).

**Abatacept** ovplyvňuje aktiváciu T-lymfocytov blokádou kostimulačných molekúl. V liečbe RA sa používa v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom. Aplikuje sa vo forme infúzie v dávke 10 mg/kg, v úvode v týždni 0, 2, 4 a potom v mesačných intervaloch.

**Rituximab** je chimérická monoklonová anti-CD20 protilátka. Na liečbu RA je indikovaný ako liek druhej línie BL po zlyhaní niektorého anti-TNF prípravku. Aplikuje sa vo forme infúzie v 2 dávkach v množstve 1000mg v rozpätí dvoch týždňov.

### Vývoj nových liekov

Vyvíjajú sa mnohé ďalšie preparáty, schopné modulovať poruchy imunitného systému u pacientov s reumatickými chorobami. Najbližšie bude k dispozícii blokátor receptora interleukínu 6 **tocilizumab** (Ro-Actemra) (9).

### Aká je účinnosť anti-TNF liečby?

**Lieky blokujúce TNF** preukázali v porovnaní s klasickými DMARDs **efektívitu u podstatne vyššieho percenta pacientov.** Klinické zlepšenie o 20 % (ACR 20) sa potvrdilo až u 60 – 75 % pacientov, ktorí neodpovedali na štandardnú liečbu DMARDs. Majú schopnosť navodiť dokonca **aj plnú remisiu ochorenia**, hlavne u včasnej formy RA.

Ďalšou výhodou je pomerne **rýchly nástup účinku.** Klinický efekt nastupuje už po niekoľkých dňoch, avšak na plnú účinnosť a hodnotenie efektu liečby je potrebné počkať 3 mesiace a v ojedinelých prípadoch sa popisuje zlepšenie ešte aj do 6 mesiacov. Taktiež registrujeme aj výrazný **pokles aktivity reaktantov akútneho zápalu** (10).

Okrem poklesu klinickej a humorálnej aktivity je hlavnou výhodou BL **schopnosť spomaliť až zastaviť röntgenologickú progresiu erozívnych zmien** v postihnutých kĺboch. To má vplyv na spomalenie rozvoja deformít a udržanie dobrej funkcie v jednotlivých kĺboch. Na určenie röntgenologickej progresie ochorenia sa používajú skórovacie systémy vyvinuté Sharpom a Larsenom, neskôr modifikované van der Heijdenovou, ktoré hodnotia stupeň erózií a zúženia kĺbovej štrbiny. Hodnotia sa drobné kĺby rúk, zápästia a nôh (11).

Niektoré štúdie preukázali zníženie kardiovaskulárnej mortality u pacientov liečených BL. Hlavným prínosom je však **výrazné zlepšenie kvality života pacientov s RA.**

Pokiaľ liečba jedným anti-TNF preparátom nie je efektívna alebo ak nie je dobre tolerovaná, je možné, že iným anti-TNF preparátom

dosiahneme požadovaný efekt a hlavne lepšiu toleranciu. Je však možné siahnuť po preparáte s iným mechanizmom účinku, ako je blokovanie TNF alfa (12). Dĺžka liečby je limitovaná len zľahčianím jej efektivity, alebo vznikom nežiaducich účinkov.

### Bezpečnosť BL

Najdôležitejšie **potenciálne riziká anti-TNF liečby** zahŕňujú: **infúzne reakcie, lokálne reakcie po vpichu, infekcie, autoimunitné prejavy, hematologické komplikácie a malignity, zhoršenie kardiálnej insuficiencie.**

### Infekcie

Klinické štúdie potvrdili **vyšší výskyt** nežávažných, ale aj závažných **infekčných komplikácií** pri liečbe anti-TNF preparátmi. Závažné infekcie sa vyskytli vo frekvencii 2 – 4/ 100 pacientorokov. Keďže je riziko infekcie u pacientov s RA liečených imunosupresívami vyššie ako u kontrolnej zdravej skupiny, je niekedy posúdenie vplyvu anti-TNF zložitá. Metaanalýza randomizovaných štúdií preukázala asi 2-krát vyšší výskyt infekcií u pacientov na anti-TNF liečbe a metotrexáte voči samotnému metotrexátu (13).

Osobitnou kapitolou je riziko rozvoja tuberkulózynej infekcie (TBC). Môže ísť o reaktiváciu latentnej TBC alebo o vznik novej TBC infekcie. **Vyšší výskyt infekcií TBC** je spôsobený tým, že TNF, ktorý liečbou úspešne blokujeme, má priaznivý vplyv na ohraničenie TBC infekcie v organizme. Naš organizmus nedokáže eradikovať *Mycobacterium tuberculosis*, ale dokáže ho účinne kontrolovať. TNF sa spolu s inými cytokínmi podieľa na kontrole replikácie bacila tuberkulózy a na tvorbe granulómov, ktoré potom bránia diseminácii tejto špecifickej infekcie. Vznik infekcie TBC je častejší u všetkých troch anti-TNF liekov a voči skupine pacientov liečených DMARDs je asi 10 – 20-krát častejší. Pred nasadením liečby je preto potrebné v spolupráci s pneumológom dôsledne vylúčiť aj latentnú formu TBC. Nevyhnutnou súčasťou je vyšetrovanie tuberkulózyvého kožného testu a taktiež i kvantiferónový test. Princíp kvantiferónového testu spočíva v detekcii interferónu gama, produkovaného stimulovanými T-lymfocytmami, ktoré sa už stretli s *Mycobacterium tuberculosis* (špecifické antigény, obsiahnuté v teste a ktoré sa nevyskytujú v žiadnej BCG vakcíne, indukujú produkciu interferónu gama už v minulosti infekciou stimulovanými T-lymfocytmami). Test má vysokú špecificitu i senzitivitu, možno ho použiť aj v prípade mimoplúcnych foriem TBC a takisto aj na odhalenie latentnej formy TBC. Pri dôkaze latentnej formy TBC je nutné pred nasadením BL začať profylaktickú liečbu TBC pod vedením

pneumológa. BL je potom možné začať podávať po 3 mesiacoch. Taktiež je potrebné monitorovať možný vznik TBC po 3, 6 a 12 mesiacoch od začatia BL a následne 1-krát ročne (14).

### Nádory a BL

Pozoroval a popísal sa vyšší výskyt non-hodgkinových lymfómov u pacientov s RA liečených anti-TNF preparátmi. Keďže sa však zistil vyšší výskyt lymfómov aj všeobecne u pacientov s RA a hlavne u tých s dlhodobou vyššou aktivitou ochorenia, nie je jednoznačný názor na podiel samotnej anti-TNF liečby pri indukcii lymfómov. Taktiež niektoré kohortové štúdie a registre nepreukázali, na rozdiel od metaanalýz klinických štúdií, vyšší výskyt lymfómov. Riziko solídnych tumorov nie je u anti-TNF liečby vyššie (15).

### Autoimunitné ochorenia a BL

Pri liečbe anti-TNF sa mierne zvyšuje podiel pacientov s pozitívou antinukleárnymi protilátok. Ojedinele bol popísaný vznik liekmi indukovaného systémového *lupus erythematosus* (SLE). Taktiež bola v ojedinelých prípadoch popísaná *sclerosis multiplex*, neuritída *nervus opticus*, encefalitída, myelitída, Guillain-Barrého syndróm, tranzverzálna myelitída a leukoencefalopatia. Všetky tieto syndrómy po prerušení liečby miznú alebo sa zlepšia. Taktiež nie je jasné, či je výskyt týchto ochorení pri anti-TNF terapii vyšší, ako je ich výskyt u pacientov s RA. Keďže však môžu vyvolať ich exacerbáciu, predstavujú aj kontra-indikácie k tejto liečbe (16).

### Záver

**Zavedenie BL** predstavuje **významný medzník v liečbe autoimunitných ochorení.**

Liečba v porovnaní so štandardnou liečbou DMARDs pôsobí predovšetkým viac cielene a veľmi rýchlo dokáže potlačiť aktivitu ochorenia u podstatne väčšieho percenta pacientov.

Významným faktom je aj dôkaz o spomalení až zastavení röntgenologickej progresie erózií. BL tak výraznou mierou zlepšuje nielen funkčnú schopnosť, ale aj kvalitu života pacientov s reumatickými ochoreniami.

Vzhľadom na pomerne krátke skúsenosti s liečbou, jej potenciálne riziká a vyššiu cenu je potrebné pristupovať k liečbe obozretne a so zohľadnením individuálneho rizika u každého pacienta.

Na Slovensku je možné indikovať a podávať BL **v Národnom ústave reumatických chorôb v Piešťanoch, na V. internej klinike Fakultnej nemocnice s poliklinikou Bratislava, vo Fakultnej nemocnici L. Pasteura v Košiciach a na II. inter-**

**nej klinike Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici.**

### Literatúra

- Gibovsky A, Palmer WR, Goldman JA et al. Real-world utilization of DMARDs and biologics in rheumatoid arthritis: the RADIUS study. *Curr Med Res Opin* 2005; 22(1): 169–183.
- Cush J, Kavanaugh A. TNF alfa blocking therapies. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen J (eds). *Rheumatology*. 4th ed. London: Elsevier 2008.
- Pavelka K, Vencovský J, Tegzová D. TNF blokujúci léky. In: Pavelka K et al (eds). *Klinická reumatologie*. Praha: Galén 2005: 147–163.
- Zintzaras E, Dahabreh IJ, Giannouli S, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. *Clin Ther* 2008 ; 30(11):1939–1955.
- Emery Breedveld FC, Hall S et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of MTX and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372(9636): 375–382.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst D et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1): 35–45.
- Rybár I. Biologická liečba reumatických chorôb. *Interná med* 2009; 9(2): 85–88.
- Emery R, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a Phase II b double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial (DANCER). *Arthritis Rheum* 2006; 54(5): 1390–1400.
- Mircic M, Kavanaugh A. The clinical efficacy of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45(3):189–197.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 26–37.
- Sokka T. Radiographic scoring in rheumatoid arthritis: a short introduction to the methods. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008; 66(2):166–168.
- Hyrich KL, Lunt M, Watson KD et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(1): 13–20.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295(19): 2275–2285.
- Rybár I, Rovenský J, Mičková D et al. The effectiveness for prevention of tuberculosis in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with TNF inhibitors. *Bratislav Lek Listy* 2008; 109(4):164–167
- Askling J, Foreds CM, Brandt E et al. Risk of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(10): 1421–1426.
- Cush JJ. Unusual toxicities with TNF inhibition: heart failure and drug-induced lupus. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(5 S35): S141–S147.

**doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.**

Reumatologická ambulancia V. Internej kliniky LFUK a FNSP Bratislava, pracovisko Ružinov Ružinovská 6, 826 06 Bratislava killinger@nsp.sk

