

02/2014

Ročník 2

ISSN 1339-5297

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov
z oblasti lekárskych vied

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov
z oblasti lekárskeho vzdelávania

Vedúci redaktor

Prof. MUDr. Juraj Pěč, CSc., jpec@jfm.uniba.sk

Zástupca vedúceho redaktora

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

Redakčná rada

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

MUDr. Soňa Málišová
MUDr. František Neuwirth
MUDr. Peter Osuský, PhD.
Doc. MUDr. Martin Pěč, PhD.
MUDr. Klaudia Pěčová, jr.
Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.
MUDr. Katarína Polláková, PhD.
RNDr. Vladimír Straka
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: bemer@bemer.sk

Návrh obálky, grafická úprava:

Mgr. Art. Eva Brezinová, ARTD; BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, e-mail: beriss@beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhD. Jana Stachová

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

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

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

Dátum vydania: september 2014

©2014, B E M E R, s.r.o.

EDITORIAL

Vážené kolegyně, vážení kolegovia,

dermatológia zaznamenala v ostatných rokoch prudký rozvoj poznatkov v oblasti etiopatogenézy, ako aj liečby kožných ochorení.

Dermatológia je odborom, ktorý si vyžaduje interdisciplinárnu spoluprácu viacerých špecialistov. Koža ako jeden z najväčších orgánov je vizuálne dostupná, čo umožňuje veľmi jednoduchý prístup k spoznaniu kožného ochorenia. Včasná diagnostika je nesporne dôležitá. Prvé prejavy začínajú u väčšiny kožných ochorení už v útlom detstve a pretrvávajú do dospelosti. Dermatológ už nie je považovaný za mastičkára, ktorý skúša na koži rôzne „magistraliter“, lokálne aplikované, až do očakávaného efektu. Dnes si už nevieme predstaviť množstvo kožných ochorení bez systémovej liečby na báze určených postupov a komplexného prístupu k danej diagnóze. Preto obsah tohto čísla časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“ je aj naďalej zameraný na problematiku biologickej, ale aj konvenčnej systémovej liečby psoriázy a ďalších dermatologických ochorení. Okrem benefitu sa zaoberá aj komplikáciami a rizikami liečby so všetkými možnými následkami pre pacienta. Publikovanou problematikou chceme poukázať na to, že ku biologickej a celej systémovej liečbe je potrebné pristupovať so všetkou zodpovednosťou, v správne indikovaných prípadoch, často s využitím interdisciplinárnej spolupráce. Chceli sme

poukázať aj na perspektívu mladých kolegov, ktorí musia v tejto línii pokračovať a prebrať našu štafetu.

Dnešné číslo časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“ je o to významnejšie, že je uverejnené aj pri príležitosti 42. ročníka Reimanových dní, v poradí druhého s dermatovenerologickou problematikou, pod záštitou ministerky zdravotníctva SR JUDr. Zuzany Zvolenskej a za účasti prof. MUDr. Jany Hercogovej, PhD., prezidentky Európskej Akadémie Dermatológie a Venerológie (EADV), čo si mimoriadne vážime.

S pozdravom a hlbokou úctou,

*za redakčnú radu zástupkyňa vedúceho
redaktora MUDr. K. Martinásková, PhD.*

P.S. S veľkým potešením si dovoľujeme oznámiť, že členke redakčnej rady časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“ Mgr. Zuzane Kalabovej bolo Slovenskou komorou sestier a pôrodných asistentiek udelené prestížne ocenenie „Biele srdce“ v kategórii sestra/pôrodná asistentka – manažér.



*Srdečne blahoželáme.
Redakčná rada*

OBSAH

3	Bezpečnosť liečby adalimumabom, etanerceptom a infliximabom (Safety therapy with adalimumab, etanercept and infliximab) Vorčáková, K.
8	Diferenciálna diagnostika kožných nežiaducich účinkov anti-TNF-alfa liečby (Differential diagnostics of skin non-desirable effects of anti-TNF-alpha treatment) Vorčáková, K.
18	Nežiaduce účinky liečby adalimumabom, etanerceptom a infliximabom (Adverse reactions of therapy with adalimumab, etanercept and infliximab) Vorčáková, K.
28	Aktuálne požadovaná potreba registrov biologickej liečby psoriázy v podmienkach Slovenska; prehľad situácie v krajinách EÚ (The current required need of the registries of the biological treatment of psoriasis in the conditions of Slovakia; the survey of the situation in the EU countries) Šutka, R., Péč, J.,
42	Metotrexát, liečba vybratých dermatóz, benefit injekčnej aplikačnej formy metotrexátu (metoject) (Methotrexate, treatment of selected dermatosis, benefit injection form of methotrexate – metoject) Péčová, K. jr., Vorčáková, K., Kamenická, Š., Pappová, T., Honsch, G., Manduchová, V., Kozárová, A., Péčová, T., Minariková, E., Péč, J.

50	Homocysteín a psoriáza (Homocysteinum and psoriasis) <u>Valentová, V., Galajda, P., Vorčáková, K., Mokáň, M., Pěč, M.</u>
55	Sinecatechíny (Veregen), liečba condylomata acuminata (Sinecatechins (Veregen), in the treatment of condylomata acuminata) <u>Pěčová, T., Pěč, J.</u>
59	Fenotypová variabilita kožných lézií u pacienta so xeroderma pigmentosum (Phenotypic variability of skin lesions in a patient with xeroderma pigmentosum) <u>Adamicová, K., Pěč, J., Fetišovová, Ž., Pěč, M., Bobrovská, M.</u>
66	Zriedkavý simultánny výskyt lymfómu z plášťových buniek a mnohopočetného HPV 52 asociovaného spinocelulárneho karcinómu kože (Rare simultaneous occurrence of the mantle cell lymphoma and multiple HPV 52 associated squamous cell carcinoma of the skin) <u>Pěčová, T., Plank, L., Sokol, J., Pěč, J.</u>

Bezpečnosť liečby adalimumabom, etanerceptom a infliximabom (Safety therapy with adalimumab, etanercept and infliximab)

Vorčáková, K.

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

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Inhibítory TNF-alfa sa efektívne využívajú na liečbu chronických zápalových, imunologicky mediováných a autoimunitných ochorení v dermatológii, reumatológii a gastroenterológii. V dermatológii sú ako originálne molekuly registrované na liečbu chronickej ložiskovej psoriázy adalimumab, etanercept a infliximab. Cílená, vysokoúčinná liečba molekulami anti-TNF-alfa pomáha liečebne zvládnuť stavy v minulosti ťažko zvládnuteľné, invalidizujúce pacienta, niekedy končiace letálne. Biologiká zo skupiny anti-TNF-alfa majú imunosupresívne účinky. Niekedy si pre závažnosť stavu liečba vyžaduje kombináciu biologika s klasickým imunosupresívom (metotrexát, cyklosporín, mykofenolát mofetyl, imuran a pod.), čo ešte zvyšuje imunosupresívne účinky na ľudský organizmus so všetkými z toho vyplývajúcimi následkami. Samotná liečba, aj keď originálnymi molekulami inhibítorov TNF-alfa je dlhodobá až celoživotná, sledovanie jej bezpečnosti je mimoriadne dôležité. Na tento účel slúžia rôzne registre a databázy, v dermatológii napríklad registre biologickej liečby psoriázy. Z hľadiska bezpečnosti každej imunosupresívnej liečby je mimoriadne potrebné sledovanie výskytu závažných komplikácií, akými sú ťažké, niekedy až život ohrozujúce infekcie, vírusové hepatitídy, zhubné nádory, v prípade psoriázy aj kardiovaskulárne riziko. Zvláštnu pozornosť si zasluhuje biologická anti-TNF-alfa liečba počas gravidity s rizikom pre matku a plod, ako aj problematika operačných zákrokov, niekedy niekoľko hodín trvajúcich operačných výkonov so zreteľom na pooperačný priebeh a rekonvalescenciu pacienta.

Kľúčové slová: anti-TNF-alfa liečba, psoriáza, bezpečnosť, infekcie, infekčná hepatitída, malignity, kardiovaskulárne ochorenia, gravidita, operácie

Abstract

The TNF-alpha inhibitors are effectively used for the treatment of chronic inflammatory diseases, immunologically mediated as well as autoimmune diseases in dermatology, gastroenterology and rheumatology. In dermatology as original molecules are registered adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of chronic plaque psoriasis. The targeted highly effective treatment by anti-TNF-alpha molecules can help to manage the difficult situations in the past problematically treatable, leading to the invalidity and even the death of the patient. Biologics from the anti-TNF-alpha have immunosuppressive effect. Sometimes clinical status of the patient requires combination biologics with classic immunosuppressive, such as methotrexate, ciclosporine A, mycophenolate mofetyl, azathioprine etc., which increases the immunosuppressive effect with all of its consequences. The treatment itself is long lasting, even for the whole life of the patient, therefore the safety monitoring is essential. For this reason there are many databases, for instance in dermatology there are the registers of the biological treatment of psoriasis. Concerning the safety of immunosuppressive treatment, it is important to monitor the occurrence of the serious complications, such as life-threatening infections, viral hepatitis, malignancies, in the case of psoriasis also cardiovascular risk. The special attention should be paid to anti-TNF-alpha treatment in pregnancy with possible risk to mother and neonate and also the surgery, including complicated long lasting operations with regard to post-operative status and reconvalescence of the patient.

Key words: anti-TNF-alpha treatment, psoriasis, safety, infections, viral hepatitis, cardiovascular risk, pregnancy, surgery

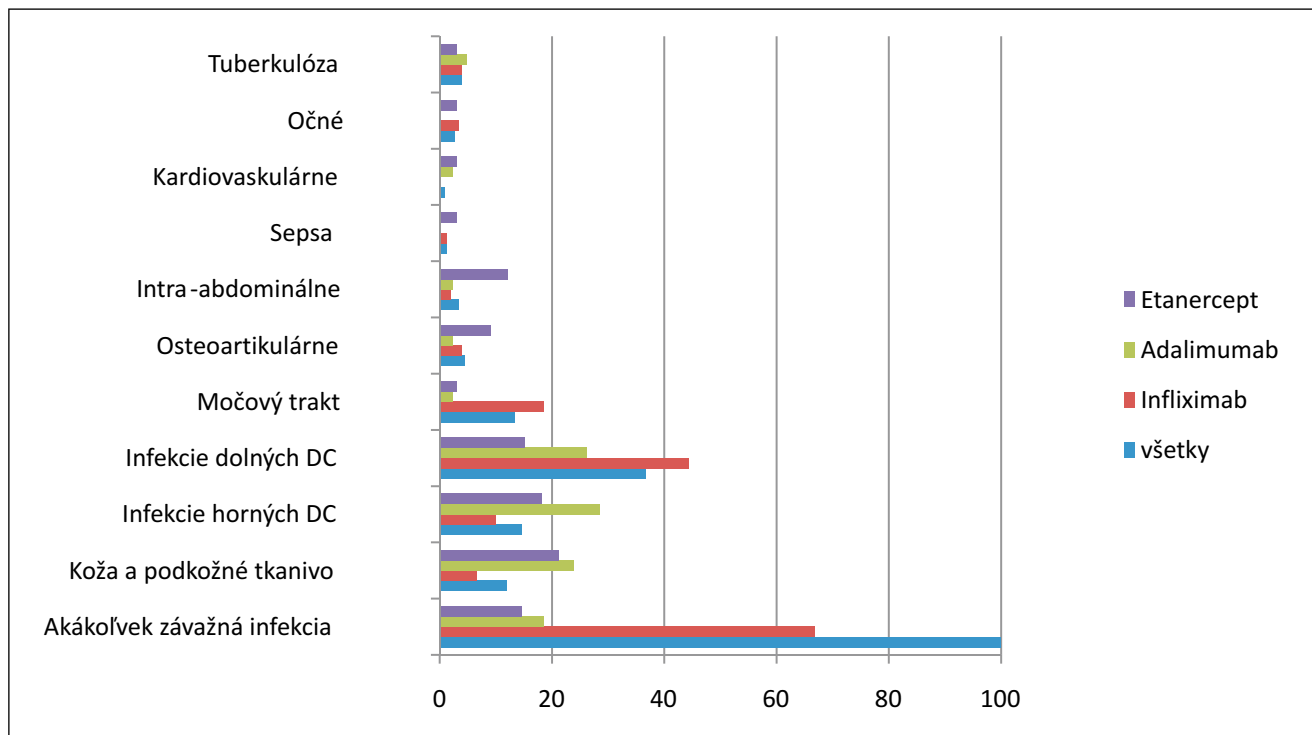
Vstup anti-TNF-alfa liečby do humánnej medicíny je sprevádzaný prísnou kontrolou a sledovaním bezpečnostných dát v rámci klinických štúdií, registrov a databáz. Inhibítory TNF-alfa sú indikované u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy, kde iná systémová liečba zlyhala, alebo bola kontraindikovaná, pričom platí, že benefit liečby musí prevyšovať jej možné riziká. Pred zahájením samotného liečebného procesu je

preto nutné informovať pacienta o lieku, ktorý mu bude podávaný, jeho nežiaducich účinkoch, ďalších rizikách liečby, a možnostiach jej prerušenia. V prípade zdravotných komplikácií je pacient povinný informovať o nich svojho lekára z centra pre biologickú liečbu. Okrem toho majú pacienti možnosť využívať bezplatné telefonické infolinky a webové portály, kde im lekár anonymne odpovie na požadované otázky.

Závažné infekcie

Infekcie patria medzi najčastejšie komplikácie biologickej liečby. Závažné infekcie patria medzi prísne sledované a povinne hlásené nežiaduce účinky. Viaceré zdroje udávajú výrazne vyšší výskyt závažných infekcií pri infliximabe,

najnižší pri etanercepte. Atzeni a kol. [1] porovnávali výskyt závažných infekcií infliximabu, adalimumabu a etanerceptu. Údaje boli hodnotené na 1000 pacientorokoch (PR). Incidencia závažných infekcií sa vyskytovala u 31,8/1000 PR a podľa orgánových systémov ju uvádza obr. 1.



Obr. 1 • Výskyt závažných infekcií u pacientov na liečbe adalimumabom, etanerceptom a infliximabom (DC - dýchacie cesty, spracované podľa Atzeni a kol.) [1]

Burmester a kol. [2], na skupine 23.458 pacientov liečených adalimumabom, ktorá zahŕňala 71 štúdií z dermatologickej, reumatologickej a gastrointestinálnej indikácie, uvádzajú, ktoré infekcie boli najčastejšie. Sledovanie bolo hodnotené v PR a údaje boli vyhodnocované na 100 pacientorokoch (100/PR). Najčastejšie sa vyskytovali: celulitída (0,3 prípadov/100 PR), pneumónia (0,7 prípadov/100 PR), apendicitída (0,5 prípadov/100 PR) a herpes zoster (0,3 prípadov/100 PR), močová infekcia (0,4 prípadov/100 PR) u pacientov s JIA, infekcie močových ciest (0,4 prípadov/100 PR) u pacientov so psoriázou, celulitída (0,3 prípadov/100 PR) u pacientov so psoriázou, abscesy gastrointestinálneho traktu (1,6 prípadov/100 PR), pneumónia (0,4 prípadov/100 PR), gastroenteritída (0,3 prípadov/100 PR). Najčastejším dôvodom prerušenia liečby bola pneumónia, gastrointestinálne abscesy, celulitída a bakteriálne artritídy [2].

Hepatitídy

Sérologické vyšetrenia na hepatitídu B a C patria k základným vyšetreniam pred nastavením pacienta na biologickú liečbu psoriázy, nakoľko z klinickej praxe sú popísané prípady aktivácie chronickej hepatitídy B v priebehu anti-TNF-alfa liečby [3].

Na základe dermatologických odporúčaní British Association of Dermatologists (BAD) by pacienti s chronickou hepatitídou B nemali byť nastavovaní na biologickú anti-TNF-alfa liečbu [4]. Podľa iných zdrojov u pacientov, ktorí prekonalí vírusovú hepatitídu B a mali negatívne hodnoty HBsAg, riziko rekurencie infekcie je veľmi nízke, nedá sa však úplne vylúčiť. V prípade nízkych hladín vírusu (vyšetrené metodikami polymerázovej reťazovej reakcie – PCR) sa odporúča pred zahájením biologickej liečby profylaktická liečba lamivudinom; u pacientov s vyššími hladinami vírusu a s možnosťou rezistencie na virostatiká je vhodnejšia liečba entekavirom alebo tenofovirom [5].

Chronická hepatitída C nie je považovaná za absolútnu kontraindikáciu liečby adalimumabom, etanerceptom a infliximabom. Viaceré zdroje poukazujú na bezpečnosť liečby u pacientov s chronickou hepatitídou C, chýbajú však jednoznačné údaje o bezpečnosti tejto liečby pri dlhodobom podávaní anti-TNF-alfa molekúl [6].

Anti-TNF-alfa preparáty sa môžu podávať aj pacientom s chronickou hepatitídou B a C. Podmienkou bezpečnosti takejto liečby je ich pravidelné sledovanie infektológom resp. hepatológom vrátane skríningu vírusovej hepatitídy. Veľmi dôležitá je antivírusová liečba pred podaním biologík a v prípade reaktivácie ochorenia.

Malignity

Malígne ochorenia sú ďalšou prísne sledovanou kategóriou bezpečnostného profilu anti-TNF-alfa liečby. Vo väčšine prác sa pri vyhodnocovaní malignít samostatne hodnotila incidencia lymfómov, nemelanómových nádorov kože a malígneho melanómu. Burmester a kol. [2] vyhodnocovali výskyt malignít u pacientov liečených adalimumabom a porovnávali ich s bežnou populáciou. Vo všeobecnosti bol výskyt malignít u pacientov liečených adalimumabom porovnateľný s bežnou populáciou. V prípade reumatoidnej artritídy (RA) bol signifikantne vyšší výskyt lymfómov v porovnaní s bežnou populáciou. Rovnako sa potvrdil väčší počet nemelanómových nádorov kože vo všetkých indikáciách biologika, v prípade melanomu malignum výskyt ochorenia nebol signifikantne vyšší, v porovnaní s bežnou populáciou [2]. Le Blay a kol. [7] v metaanalýze prác liečby RA molekulami anti-TNF-alfa nepotvrdili zvýšený výskyt malignít oproti bežnej populácii, upozorňujú však na možný vyšší výskyt nemelanómových nádorov kože [7]. Patel a kol. [8] sledovali výskyt malignít u pacientov so psoriázou liečených anti-TNF-alfa molekulami. Výsledky boli zhodné s uvedenými údajmi v iných indikáciách. Mierne zvýšená incidencia oproti bežnej populácii sa môže vyskytovať u nemelanómových nádorov kože a u hematologických malignít [8]. Výskyt malignít u pacientov so psoriázou liečených adalimumabom, etanerceptom, infliximabom a ustekinumabom a ich porovnanie uvádzajú prvé výstupy z databázy PSOLAR (dlhodobé sledovanie 12.000 psoriatických pacientov), kde sa pozoruje vyšší výskyt malignít pri infliximabe v porovnaní s adalimumabom a etanerceptom [9]. Pri hodnotení vzniku nádorových ochorení musíme zohľadniť aj predchádzajúcu kombinovanú niekoľťoročnú imunosupresívnu liečbu, podávanú vo vysokých dávkach, a u psoriázy aj fototerapiu.

Kardiovaskulárne riziko

Podľa odporúčaní Európskeho dermatologického fóra (EDF) je kardiálna insuficiencia – NYHA III/IV absolútnou kontraindikáciou biologickej anti-TNF-alfa liečby u pacientov so psoriázou pre zvýšené kardiovaskulárne riziko. Vysoké riziko infarktu myokardu (IM) majú hlavne mladí pacienti s ťažkým priebehom psoriázy [10, 11]. Sledovanie výskytu kardiovaskulárnych príhod je dôležité jednak v dôsledku bezpečnosti biologickej liečby a jednak v dôsledku zníženia rizika vzniku kardiometabolických komorbidít. Greenberg a kol. [12] vyhodnocovali výskyt kardiovaskulárnych príhod u pacientov s RA anti-TNF-alfa liečených v porovnaní s liečbou DMARDs („Disease-modifying antirheumatic drugs“ – antireumatické lieky modifikujúce ochorenie) molekulami. Počas štúdie sa nepotvrdili smrteľné prípady infarktu myokardu, tranzitórneho ischemického ataku, náhlej cievnej mozgovej príhody ani iných kardiovaskulárnych príčin smrti. Štúdia potvrdila nižšie kardiovaskulárne riziko anti-TNF-alfa liečby oproti DMARDs u pacientov s RA [12].

Národná psoriatická organizácia (National Psoriasis Foundation – FDA) vydala literárny prehľad vyhodnotenia kardiovaskulárneho rizika u pacientov so psoriázou.

Zdroj uvádza, že u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou psoriázou lieky ako metotrexát a anti-TNF-alfa molekuly môžu znižovať riziko kardiovaskulárnych príhod [13]. Wu a kol. [14] potvrdili nižšie kardiovaskulárne riziko u pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami oproti topickej liečbe. Štatisticky nebol pozorovaný nižší výskyt IM u pacientov liečených anti-TNF-alfa oproti pacientom s klasickou systémovou liečbou a fototerapiou [14]. V prípade srdcového zlyhania sa u pacientov liečených infliximabom pozorovali zvýšené počty hospitalizovaných, mortality a morbidita [15]. Singh a kol. [16] v metaanalýze sledovania srdcového zlyhania nepozorovali signifikantný rozdiel medzi jednotlivými molekulami inhibítorov TNF-alfa [16]. Podľa súčasných poznatkov na potvrdenie jednoznačného vplyvu anti-TNF-alfa liečby na kardiovaskulárne riziko sú potrebné predovšetkým dlhodobé štúdie.

Tehotenstvo

Z hľadiska gravidity patrí adalimumab, etanercept aj infliximab do kategórie B (bez rizika na ľudský fetus, alebo nijaké nepozorované riziko teratogenity na zvieracích modeloch, pri absencii štúdií na ľuďoch). Súčasťou protokolu o zahájení liečby psoriázy biologickými preparátmi je informovaný súhlas pacientky, ktorý ju vo fertilnom veku informuje o možnom vplyve liečby na plod. Podmienkou liečby je negatívny tehotenský test. V 32 – 63% prípadov sa psoriáza počas gravidity zlepši a len v 4 – 26% prípadov sa zhorší. Naopak, po pôrodnom období sa psoriáza zlepši len u 11% prípadov a počas prvých 6 – 8 týždňov sa zhorší až u 87,7% žien. Preto sa v liečbe psoriázy počas gravidity vo väčšine prípadov indikuje najmä lokálna liečba. Rozdielna situácia je pri chronických zápalových ochoreniach čreva (IBD) a pri reumatických zápaloch. Silný zápalový proces u žien vo fertilnom veku vedie k veľmi častým potratom a k neplodnosti. Preto je aj prístup k užívaniu biologickej liečby v daných indikáciách rozdielny. Štruktúra molekúl IgG1 anti-TNF-alfa protilátok a solubilných receptorov fúzných proteínov, ktoré sa viažu na Fc fragment ľudského IgG1, prestupuje cez transplacentárnu bariéru, najmä v druhom a treťom trimestri. Všeobecne sa pri IBD odporúča ukončenie liečby biologikami do 20. týždňa gravidity v dôsledku organogenézy. Dostupné údaje zatiaľ nepotvrdili asociáciu zvýšeného výskytu komplikácií a kongenitálnych malformácií plodu u žien s IBD, ktoré počas gravidity užívali TNF-alfa inhibítory. Dieťa by však nemalo byť očakované živými vakcínami v prípade, že biologikum cirkuluje v krvi [17]. Súborné údaje o infliximabe u 450 kompletných gravidít liečených infliximabom nepotvrdili nijakú patológiu [18].

U našich dvoch pacientiek so psoriázou, ktoré užívali etanercept počas gravidity (jedna počas celého tehotenstva pre súbežnú RA a druhá do 16. týždňa gravidity) prebehla gravidita bez komplikácií a vývojových porúch detí. Gravidita pri liečbe molekulami anti-TNF-alfa teda nie je indikáciou na interrupciu. Na presné vyhodnotenie tejto problematiky sú však potrebné ďalšie poznatky.

Biologická liečba a operácie

Doteraz nie je jednoznačne dokázané riziko biologickej liečby a operačných zákrokov. V dermatológii, podľa odporúčaní BAD, by mala byť liečba prerušená štvornásobkom biologického polčasu rozpadu biologika, čiže u etanerceptu 2 – 4 týždne, u adalimumabu a infliximabu 4 – 6 týždňov.

Biologická liečba môže byť znovu zahájená v prípade, že sa nevyskytnú pooperačné komplikácie a rana sa úspešne hojí bez infekcie [4]. V praxi prihladáme najmä na rozsah operačného výkonu, v prípade ambulantných zákrokov odporúčame kratšie prerušenie liečby, u adalimumabu a infliximabu 2 týždne a u etanerceptu 1 týždeň.

Literatúra

1. Atzeni, F., Sarzi-Puttini, P., Botsios, C., Carletto, A. a kol.: Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev* 2012;12(2): s. 225 – 229.
2. Burmester, G.R., Panaccione, R., Gordon, K.B., McIlraith, M.J., Lacerda, A.P.: Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(4): s. 517 – 524.
3. Domm, S., Cinatl, J., Mrowietz, U.: The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008; 159: s. 1217 – 1228.
4. Smith, C.H., Anstey, A.V., Barker, J.N., Burden, A.D., Chalmers, R.J., Chandler, D.A., Finlay, A.Y., Griffiths, C.E., Jackson, K., McHugh, N.J., McKenna, K.E., Reynolds, N.J., Ormerod, A.D., (Chair of Guideline Group). British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161(5). European Association For The Study Of The Liver): s. 987 – 1019.
5. EASL. Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50(2): s. 227 – 242.
6. Pompili, M., Biolato, M., Miele, L., Grieco, A.: Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. *World J Gastroenterol* 2013; 19(44): s. 7867 – 7873.
7. Le Blay, P., Mouterde, G., Barnetche, T., Morel, J., Combe, B.: Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(5): s. 756 – 764.
8. Patel, R.V., Clark, L.N., Lebwohl, M., Weinberg, J.M.: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(6): s. 1001 – 1017.
9. Langley, R. a kol.: Malignancy Events (Excluding NMSC) in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) Study: Current Status of Observations AAD 2013. s. 6448.
10. Kimball, A.B., Robinson, D.J.R., Wu, Y. a kol.: Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001-2002. *Dermatology* 2008; 217: s. 27 – 37.
11. Martinásková, K. jr.: Chronická ložisková psoriáza, jej vzťah ku komorbiditám a HLA-Cw6 u pacientov liečených antagonistami TNF-alfa (adalimumabom a etanerceptom - dizertačná práca). 2012; Jesseniova lekárska fakulta Martin, Univerzita Komenského Bratislava, s. 108.
12. Greenberg, J.D., Kremer, J.M., Curtis, J.R., Hochberg, M.C., Reed, G., Tsao, P. a kol. 2011. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011;70: s. 576 – 582.
13. Hugh, J., Van Voorhees, A.S., Nijhawan, R.I., Bagel, J., Lebwohl, M., Blauvelt, A., Hsu, S., Weinberg, J.M.: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(1): s. 168 – 177.
14. Wu, J.J., Poon, K.Y., Channual, J.C., Shen, A.Y.: Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2012; 148: s. 1244 – 1250.
15. Behnam, S.M., Behnam, S.E., Koo, J.Y.: TNF-alpha inhibitors and congestive heart failure. *Skinmed* 2005; 4: s. 363 – 368.
16. Singh, J.A., Wells, G.A., Christensen, R., Tanjong Ghogomu, E., Maxwell, L., Macdonald, J.K. a kol.: 2011. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. In *Cochrane Database Syst Rev*, 2011:CD008794.
17. Nielsen, O.H., Edward, V., Loftus, Jr., V.E., Jess, T.: Safety of TNF- α inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Medicine* 2013;11: s. 174.
18. Merck, Sharp & Dohme Ltd. Remicade: summary of product characteristics. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/3236/SPC> (last accessed 1 August 2012).



Psoriáza - ochorenie nielen na povrchu kože, ale aj pod ňou

HUMIRA® (adalimumab) zabezpečí rýchly a trvalý výsledok u pacientov so závažnou chronickou ložiskovou psoriázou a súčasne pôsobí pod povrchom kože, kde lieči psoriatickú artritídu.^{1, 2}

abbvie

Skrátaná informácia o lieku

Názov lieku: Humira 40 mg injekčný roztok. **Zloženie:** 40 mg adalimumabu. Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka. **Terapeutické indikácie:** reumatoidná artritída, polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u detí od 2 rokov, axiálna spondylartritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS, Crohnova choroba, Crohnova choroba u detí od 6 rokov, psoriáza, ulcerózna kolitída. **Dávkovanie a spôsob podávania:** dospelým sa zvyčajne podáva 40 mg adalimumabu subkutánne každý druhý týždeň. Liečba Crohnovej choroby a psoriázy sa zvyčajne začína dávkou 80 mg. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2. Klinická odpoveď sa dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Dávkovanie u detí – pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku. Pri liečbe ulceróznej kolitídy sa liečba začína dávkou 160 mg, v týždni 2 sa podáva 80 mg a ďalej 40 mg každý druhý týždeň. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok, aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda II/IV podľa NYHA). **Špeciálne upozornenia:** za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. Liečba sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie lieku Humira sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nevyčistí. Pred začatím liečby musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu TBC. Možnosť reakcie hepatitídy B u chronických nositeľov vírusu hepatitídy B. Možný vznik alebo exacerbácia demyelinizačného ochorenia, vrátane sklerózy multiplex a Guillain-Barrého syndrómu. U pacientov s malignitou v anamnéze sa má pri zvažovaní liečby Humirou postupovať s mimoriadnou opatrnosťou. Všetci pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť melanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť pancyplopénia vrátane aplastickej anémie. Liečba môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. **Liekové a iné interakcie:** anakinra, abatacept. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** podávanie počas tehotenstva sa neodporúča. Dojčenie je kontraindikované počas liečby a aspoň päť mesiacov po jej ukončení. Ovlivnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje: Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie dýchacej sústavy, bolesť hlavy, bolesť brucha, nauzea, vracanie, bolesť svalov, exantém, reakcia v mieste vpichu, leukopénia, anémia, zvýšenie hladiny lipidov. **Balenie:** 2 naplnené injekčné striekačky; 2 naplnené perá. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Ltd, Veľká Británia. **Dátum poslednej revízie textu:** apríl 2014. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Tento text nenahrádza úplnú odbornú informáciu o lieku. Úplná informácia o lieku je dostupná na vyžiadanie.**

Literatúra:

1. Mentzer A, Tjering SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-15
2. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(10):3279-89.

AbbVie s. r. o.
City Business Center II, Karadžičova 10 • 821 08 Bratislava 2
Tel.: +421 2 50 500 777 • Fax: +421 2 50 500 799 • www.abbvie.sk

HUMIRA®
adalimumab

Diferenciálna diagnostika kožných nežiaducich účinkov anti-TNF-alfa liečby (Differential diagnostics of skin non-desirable effects of anti-TNF-alpha treatment)

Vorčáková, K.

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

Súhrn

Autori diferenciálne diagnosticky rozoberajú problematiku špecifických ale aj nešpecifických lézií kože, imitujúcich viaceré dermatózy, ktoré sa objavujú u pacientov pri chronických zápalových ochoreniach čreva, reumatoidných zápalových ochoreniach a pri psoriáze, liečených anti-TNF-alfa molekulami. Popísané manifestácie môžu byť priamo vyvolané anti-TNF-alfa liečbou v prostredí základného ochorenia liečeného biologikom, alebo sú základnou klinickou jednotkou asociovanou so základným ochorením. Z klinickej praxe autori vybrali 10 kazuistík poukazujúcich na zložitosť problematiky z pohľadu diagnostiky, patogenézy a liečby ochorenia s dilemou ukončiť alebo pokračovať v anti-TNF-alfa liečbe, alebo ju nahradiť inou molekulou. Vo všetkých 10 prípadoch boli pacienti liečení anti-TNF-alfa molekulami a mali Crohnovu chorobu s recidivujúcimi erysipelas membra penisu s MGUS, mimočrevnú formu Crohnovej choroby, Crohnovu chorobu s erythema nodosum, Crohnovu chorobu s pyoderma gangrenosum a hidradenitis suppurativa, Crohnovu chorobu s leukocytoklastickou vaskulitídou, Crohnovu chorobu s hidradenitis suppurativa, psoriázu s hidradenitis suppurativa, chronickú ložiskovú psoriázu s prechodom do pustulózne generalizovanej psoriázy, psoriázu s alergickou reakciou po ampicilíne s následnou generalizáciou psoriázy a Crohnovu chorobu a scabies nodosa.

Kľúčové slová: chronické zápalové ochorenia čriev, reumatoidné zápalové ochorenia, psoriáza, anti-TNF- alfa liečba, kožné manifestácie, nežiaduce účinky liečby

Abstract

The authors analyse differential by diagnostically specific and non-specific skin lesions imitating various dermatoses which are developing in patients with bowel inflammatory diseases, rheumatic inflammatory diseases and psoriasis, treated by anti-TNF-alfa molecules. The described dermal manifestations may be evoked directly by anti-TNF-alfa treatment, or can be classified as typical associated diseases in relation with primary disease. The authors presented 10 case reports treated by anti- TNF-alpha molecules, all interesting from the point of view of diagnosis, pathogenesis and therapy, with the dilemm – whether to finish, continue or to switch biologic therapy to another molecule. All presented case reports were treated by anti-TNF-alpha molecules because they had Crohn's disease with recidivans erysipelas of the penis with MGUS, extraintestinal manifestations of the Crohn's disease, Crohn's disease with pyoderma gangrenosum, Crohn's disease with pyoderma gangrenosum and hidradenitis suppurativa, Crohn's disease with leukocytoclastic vasculitis, Crohn's disease with hidradenitis suppurativa, psoriasis pustulosa generalisata variant Zum Bush, generalisation of psoriasis after allergic reaction (ampicillin) and Crohn's disease and scabies nodosa.

Key words: bowel inflammatory disease, rheumatic inflammatory disease, psoriasis, anti-TNF-alpha treatment, dermal manifestations, non-desirable side-effects

Pri diferenciálnej diagnostike kožných prejavov indukovaných anti-TNF-alfa liečbou je dôležité poznať, aký liek alebo lieky na aké základné ochorenie pacient užíva, pretože problémové kožné prejavy nemusia súvisieť s liečbou, ale so základným ochorením. Pri liečbe infliximabom musíme myslieť aj na kožné prejavy, ktoré môžu súvisieť s chimérickou zložkou infliximabu a jeho intravenóznym podávaním. Dôležité je tiež poznať interval vzniku prejavov, ich manifestácia v priamej súvislosti s podaním lieku a pretrvávanie, alebo vznik v časovom období, nesúvisiacom s podaním lieku. Anamnesticky je dôležitá rodinná anamnéza, vzhľadom na možný familiárny výskyt ochorenia, vek objavenia sa prvých prejavov ochorenia (od útleho detstva po súčasnosť), poznanie všetkých asociovaných ochorení, na ktoré sa pacient liečil a lieči, ako aj údaje o liekovej alergii

a o všetkých liekoch, ktoré pacient užíva. Dôležité je tiež poznať pracovné zaradenie pacienta, jeho koníčky a domáce prostredie.

Cieľom publikácie je stručný popis špecifických kožných manifestácií pri chronických zápalových ochoreniach čreva (ďalej IBD – inflammatory bowel diseases), pri reumatoidných zápalových ochoreniach a pri psoriáze.

Diferenciálna diagnostika kožných lézií u pacientov s IBD, liečených anti-TNF-alfa molekulami

Viac ako 40% pacientov s IBD má mimočrevné prejavy, najčastejšie s kožnou manifestáciou [1]. V prípade Crohnovej choroby (ďalej CD) sú častejšie ako v prípade ulceróznej kolitídy (ďalej UC). Najčastejšími prejavmi sú periférna artritída, aftózna stomatitída, uveitída a erythema nodosum.

Kožné prejavy IBD môžeme rozdeliť do piatich skupín [2, 3]:

- a) špecifické kožné manifestácie s rovnakým histologickým obrazom ako pri základnom ochorení CD a UC;
- b) reaktívne kožné prejavy súvisiace s CD a UC;
- c) ochorenia asociované s IBD – komorbidity;
- d) sekundárne asociované ochorenia s IBD;
- e) nežiaduce účinky anti-TNF-alfa liečby IBD.

a) Špecifické kožné manifestácie s rovnakým histologickým obrazom ako pri základnom ochorení CD a UC

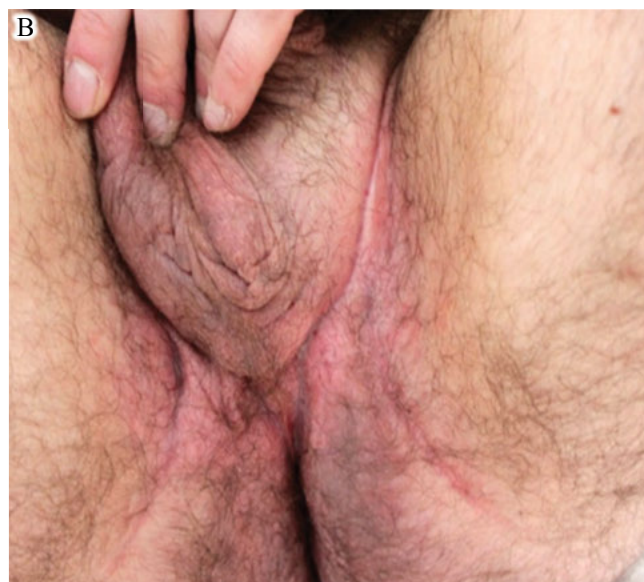
V orofaciálnej lokalizácii, na sliznici dutiny ústnej a pier sú to aftózne stomatitídy, ulcerácie ako okrúhle ostro ohraničené ložiská, niekedy hojace sa jazvičkami, častejšie pri CD (10%) ako pri UC (4%).

Perianálne fisúry a fistuly má viac ako 50% pacientov s CD, v prípade UC sú vzácne. Fisúry sú nebolestivé, fistuly sú interné alebo enterokutánne, s možnosťou deštrukcie sfinkterov [3].

Metastatické prejavy s rôznorodou kožnou symptomatológiou ako edém, erytém, fistuly, fisúry labii, skróta a penisu sú častejšie u CD ako u UC. U detí je charakteristická lokalizácia v perigenitálnej oblasti, u dospelých aj iná lokalizácia, ako sú predkolenia, trup, horné končatiny, pery a intertriginózna oblasť.

V klinickej praxi sme sa stretli s prípadom pacienta s recidivujúcimi, v poslednej dobe už pretrvávajúcimi opuchmi a začervenaním membra penisu a skróta, liečeného infliximabom pre CD. Zhoršenie kožného nálezu s teplotami až do 39,0 °C a vzostupom C – reaktívneho proteínu (ďalej

CRP) pozoroval nepravidelne, bez súvislosti s podaním infliximabu. Pri poslednom ataku ochorenia urológ vyslovil podozrenie na incipientné prejavy Fournierovej gangrény penisu s CRP 162 mg/ml (norma do 5,0 mg/ml). Po antibiotickej liečbe gentamycinom a claforanom prejavy regredovali za normalizácie CRP. Diferenciálne diagnosticky sa uvažovalo aj o metastatickej forme CD. Biochemicky bola potvrdená hraničná elevácia anti-streptolýzínu o 206,7 (ďalej ASLO, norma do 200,0 IU/l). Po zahájení ATB liečby penicilínom a dlhodobej profylaktickej antibiotickej liečbe (pendeponizácia – 3MU i.m. každé 2 týždne) prejavy regredovali, za normalizácie hodnôt ASLO a CRP. Pacient je asi rok bez recidívy erysipelas. Hematologickými vyšetreniami však bola pacientovi diagnostikovaná monoklonálna gamapatia neistého významu, pôvodne benigná monoklonálna gamapatia (MGUS – monoclonal gammopathy of unknown significance) s nálezom monoklonálnej gamapatie IgG (28,7 g/l; norma do 16,0 g/l), v imuno ELFO s vysoko pozitívnou gamafrakciou 30,7%, (norma 19%) s prekrytím paraproteínu v sére, pozitívitou kappa ľahkých reťazcov 6,91 g/l (norma do 4,4 g/l), kappa ľahkých reťazcov 3,1 g/l (norma do 2,4 g/l), s hraničnou pozitívitou beta-2 mikroglobulínu 2,65 mg/ml (norma do 2,25 mg/ml) pri referenčných hodnotách LDH aj ostatných hepatálnych enzýmov, ako aj urey a kreatinínu. Trepanobiopsia kostnej drene zobrazila nešpecifické reaktívne zmeny hemopoézy s disperznými aj perivaskulárnymi a pruhovitými zhlukmi zreých jednoznačne polyklonálnych (K+, L+) plazmocytov v rozsahu do 10%, klasifikované ako MGUS. Kožné prejavy sme hodnotili ako recidivujúci erysipelas membra penisu v podmienkach CD liečenej infliximabom a MGUS.



Obr. 1 • 28-ročný pacient s 3-ročnou anamnézou silne secernujúcich fisúr v oblasti skróta siahajúcich až do perianálnej oblasti. Anamnesticky pred 6 rokmi diagnostikovaná CD, ktorá bola posledné 3 roky pre latenciu črevných prejavov bez liečby. Pacient bol sledovaný v mieste bydliska chirurgom ako recidivujúce fistuly a zápaly, zvažovaná bola aj diagnóza hidradenitis suppurativa. Opakovaná ATB liečba nevedla k zlepšeniu kožného nálezu. Po vyšetrení na našej klinike sme prejavy prehodnotili ako extraintestinálnu manifestáciu CD pri latencii základného ochorenia. Na ministerskú výnimku bola u pacienta podaná biologická liečba adalimumabom v intenzifikovanom režime (160 mg, po týždni 80 mg, potom 40 mg každých 7 dní). Obr. 1A pred zahájením liečby, obr. 1B po 2 mesiacoch liečby adalimumabom, kompletná sanácia prejavov

b) Reaktívne kožné prejavy súvisiace s CD a UC

Medzi najčastejšie reaktívne kožné prejavy patrí erythema nodosum, pyoderma gangrenosum a Sweetov syndróm, zriedkavejšie leukocytoklastická vaskulitída, BADAS (bowel associated dermatitis-arthritis syndrome), pyodermatitis vegetans [3].

Erythema nodosum

Erythema nodosum (ďalej EN), postihuje 4 – 15% pacientov s CD a 3 – 10% pacientov s UC. EN je reaktívnym prejavom a koreluje so závažnosťou črevného ochorenia, zhoršuje sa v prípade atakov kolitídy [4].

Iba 4% chorých s EN má IBD. Priebeh ochorenia je často febrilný s artralgiami alebo artritídou [1]. Typickými prejavmi sú bolestivé teplé uzly veľkosti 1 – 5 cm, ktoré začínajú ako

červenofialové makuly na koži, najčastejšie na extenzoroch dolných, menej horných končatín, môžu však byť aj na trupe [3], histologicky pod obrazom fokálnej pannikulitídy s lymfocytohistocytárnym infiltrátom spodnej časti dermis [5].

V diferenciálnej diagnostike EN u pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami, je potrebné myslieť aj na biologikom indukovanú sarkoidózu, prebiehajúcu pod klinickým obrazom EN. Keďže klinický obraz EN koreluje so závažnosťou IBD, liečebne sa odporúča krátkodobá nízko dávková kortikoterapia, prípadne kombinácia s iným imunosupresívom, čím by sa ešte viac zintenzívil imunosupresívny účinok biologika, alebo sa odporúča prechod na zvýšenú dávku alebo kratší interval podania biologika. Liečebný postup (intenzita a dĺžka) závisí aj od stavu základného ochorenia.



Obr. 2 • Pacientka pre CD liečená infliximabom, konzultovaná pre kožný nález, ktorý bol hodnotený ako reaktívny prejav erythema nodosum – obr. A1, A2. K liečbe bol pridaný metylprednisolon (8 mg denne). Po týždni bol nález kompletne sanovaný – obr. B

Pyoderma gangrenosum

Pyoderma gangrenosum (PG) je druhým najčastejším kožným prejavom pri IBD. Na rozdiel od EN sú prejavy častejšie pri UC (5 – 12%) ako pri CD (1 – 2%) [6]. Názory na koreláciu PG a IBD sú kontroverzné. Všeobecne sa PG nespája s atakmi črevného ochorenia, a teda nemá koreláciu so závažnosťou IBD ako v prípadoch EN [3].

Klinický obraz PG tvoria intenzívne bolestivé neinfekčné pustuly, noduly, nekrotizujúce ulcerácie, najčastejšie na

predkoleniach, ale aj na trupe a iných častiach tela. Defekty sú okrúhle, ostro ohraničené s výraznými tmavočervenými podmínovanými okrajmi a červenofialovým periférnym lemom. Podľa klinického obrazu sa PG delí na pustulóznu, bulóznu a vegetujúcu formu. Samostatne sa vyčleňuje peristomická forma [7], ktorá vzniká od 2 týždňov do 3 rokov od zavedenia stómie [8]. Je znakom patergie PG, kde akékoľvek poranenie môže navodiť vznik nových prejavov ochorenia.



Obr. 3 • Pacientka s ťažkou formou CD, liečená infliximabom s prejavmi PG, ktoré začali na koži predkolení, neskôr stehien. Po zmene biologika na adalimumab a kombinovanej imunosupresívnej liečbe (metotrexat 17,5 mg, postupne retrahované na 7,5 mg jedenkrát týždenne, methylprednisolon 0,5 mg/kg hmotnosti denne retrahované až na 4 mg denne, kyselina listová 10 mg denne 6 dní v týždni), došlo ku sanácii kožných prejavov. Prejavy v oblasti pod prsníkom pred liečbou – obr. A1 a po liečbe – obr. A2, prejavy v oblasti členka pred liečbou – obr. B1 a po liečbe – obr. B2. Pacientka mala inoperabilné prejavy PG aj v oblasti prínosových dutín, s deformitou septa a sedlovitým nosom. Po znížení supresie pre dobrý kožný nález došlo ku exacerbácii CD s následnou nutnou resekciou čreva, zavedením stómie, s následným vznikom peristomickej formy PG. Po imunosupresívnej liečbe mykofenolát mofetylom 1,5 g denne v kombinácii s 0,5 mg methylprednisolonu/kg hmotnosti denne došlo ku sanácii peristomickej PG a výraznej regresii prejavov v dutine nosnej. V súčasnosti pacientka užíva 1,0 g mykofenolát mofetylom denne v kombinácii s 4 mg methylprednisolonu denne. Obr. C1 pred liečbou a obr. C2 po liečbe, prejavy PG v pooperačnej rane – obr. D1 pred liečbou a po liečbe – obr. D2

Biopsia z periférie ložiska sa odporúča iba v diagnosticky nejasných prípadoch. PG je klasifikovaná ako neutrofilná dermatóza, histologicky s mohutným dermálnym neutrofilným infiltrátom bez známkov infekcie, s prítomnosťou sterilných abscesov [4].

V diferenciálnej diagnostike PG pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami je potrebné uvažovať aj o ulcus cruris, spinocelulárnom karcinóme, vaskulitídach a ak sa pacient nelieči na IBD, aj o anti-TNF-alfa indukovanú PG.

Pacientom nastaveným na biologickú liečbu, v prípade vzniku PG sa snažíme efektívne navýšiť imunosupresiu. U pacientov s IBD je to možné navýšením dávky, skrátením intervalu podania biologika, prípadne kombináciou so steroidmi, cyklosporínom, mykofenolát mofetylom, metotrexátom, a pod. Voľba supresie, okrem aktivity základného ochorenia závisí aj od komorbidít pacienta.

Leukocytoklastická vaskulitída

Medzi imunologicky mediované nežiaduce účinky anti-TNF alfa liečby patria aj vaskulitídy, takmer v polovici prípadov leukocytoklastické. U pacientov s IBD liečených anti-TNF-alfa molekulami, v prípade vzniku vaskulitídy však musíme myslieť aj na primárnu asociáciu IBD s vaskulitídou. U pacientov s CD sa leukocytoklastická vaskulitída môže vyskytovať najmä v začiatkoch zápalového ochorenia čreva a pri jeho exacerbácii. V prípade UC vaskulitída predchádza ochorenie 1 mesiac až 2 roky [9].

Liečba leukocytoklastickej vaskulitídy pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami je nejednoznačná, nakoľko nie je možné odlišiť, či ide o prejavy nežiaduceho účinku lieku alebo reaktívnej formy ochorenia. Liečebne je najprv vhodné navýšiť imunosupresiu, v prípade refraktérnosti na takúto liečbu je treba liečbu biologikom ukončiť. V prípade reumatoidnej vaskulitídy môže byť vysadenie biologika len prechodné, a to za účelom sledovania ďalšieho vývoja klinických prejavov vaskulitídy [10].

c) Ochorenia asociované s IBD

Medzi najvýznamnejšie s IBD asociované ochorenia patria psoriáza, hidradenitis suppurativa, vitiligo, sekundárna amyloidóza, epidermolysis bulosa acquisita, flebitída, erythema multiforme, urtikária [3].

Psoriáza a IBD

Asociácia medzi psoriázou a IBD bola dokázaná už pred érou biologickej liečby, prevalencia však nie je známa. Existuje viacero štúdií, ktoré opisujú epidemiologickú, patogenetickú a genetickú asociáciu medzi psoriázou a CD. Lee a kol. [11] častejšie pozorovali psoriázu u pacientov s CD a ich prvostupňových príbuzných, ale aj u pacientov s UC, ako u kontrolnej skupiny.

Asociácia medzi psoriázou a IBD má svoje genetické pozadie. Lokusy na chromozómoch 16, 6, 4 a 3 boli spoločne dokázané a identifikované pre psoriázu aj CD. Výrazné prepojenie medzi UC, CD a psoriázou má gén PSORS1. Existuje však množstvo ďalších tzv. kandidátnych génov, ktoré spájajú IBD a psoriázu. Z toho vyplýva, že existujú spoločné patogenetické cesty prebiehajúce v čreve a koži. Psoriáza a CD sú zápalové ochorenia, kde primárna patogenetická cesta vedie cez Th1 lymfocyty produkujúce cytokíny ako TNF-alfa a INF-gama. Dôkazom je, že obidve ochorenia majú rovnaký liečebný efekt po adalimumabe aj infliximabe [12] (Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1 • Prevalencia CD a UC v skupine pacientov z Európy a Severnej Ameriky [12]

	Prevalencia u pacientov so psoriázou (%)	Prevalencia v bežnej populácii (%)
Crohnova choroba	0,5	0,004 – 0,04
Ulcerózna kolitída	0,5	0,05 – 0,07

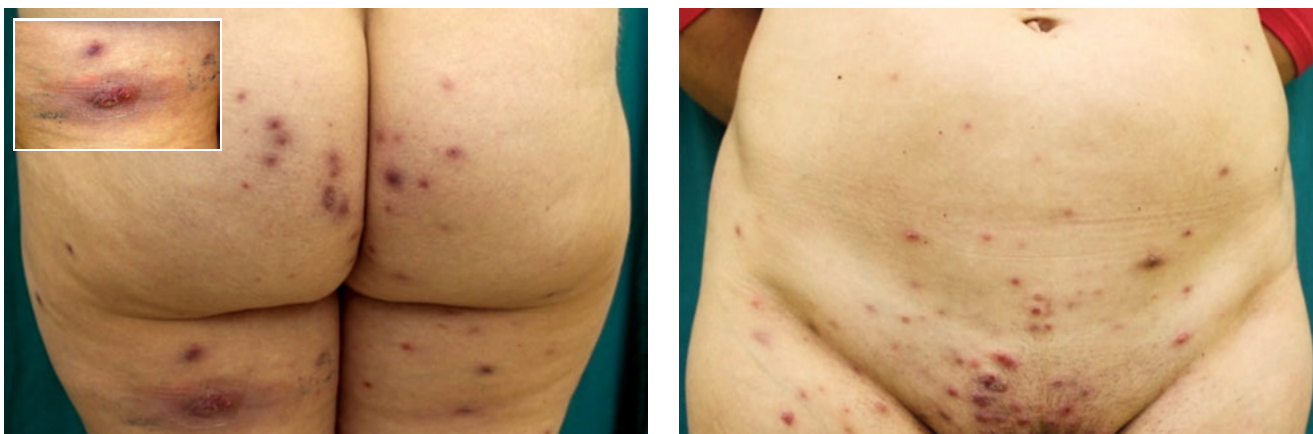
Pri diferenciálnej diagnostike novovzniknutej psoriázy počas anti-TNF-alfa liečby pomôže dôkladná rodinná anamnéza s možným familiárnym výskytom psoriázy a psoriatickej artritídy, ako aj údaje o kožných, aj keď iba diskrétnych prejavoch, imponujúcich ako psoriáza v priebehu života pacienta, takisto aj u členov jeho najbližšej rodiny. Napríklad údaj predchádzajúcej seboroickej dermatitídy v kapiliciu, v okolí ušnic môže byť prvým prejavom psoriázy, nesprávne diagnostikovaným. Najdôležitejším vyšetrením sa však pre budúcnosť ukazuje vyšetrenie genetickej dispozície pacienta na psoriázu a iné asociované ochorenia. Pre veľkú heterogenitu genetického základu psoriázy a IBD dnes ešte nevieme jednoznačne identifikovať, ktorý z kandidátnych génov je kľúčovým.

Hidradenitis suppurativa (HS) a IBD

Van der Zee a kol. [13] sledovali u 1093 pacientov s IBD (63% s CD a 37% s UC) výskyt HS. Pozorovali 23% prevalenciu HS u pacientov s IBD v porovnaní so staršími dátami na menšej skupine pacientov, kde bola prevalencia 16% [13, 14, 15]. U CD bola prevalencia HS vyššia (26%), ako u UC (18%). Pacientom s IBD sa vyvinula HS v priemere 4 rokov po začatí IBD. Väčšina, až 82% pacientov s HS malo miernu formu ochorenia – štádium Hurley 1, štádium Hurley 2 malo 15%, najzávažnejšiu formu – Hurley 3 mali iba 3% pacientov [13]. Údaje o vysokej prevalencii ochorenia svedčia o veľmi nízkom záchyťe prejavov HS v skorých štádiách ochorenia. Ak sa objavia prejavy HS počas liečby biologikom, ostáva otáznosť, rovnako ako pri ostatných komorbiditách, či ide len o bežnú koincidenciu komorbidít, alebo bolo novovzniknuté ochorenie navodené imunitnou dysreguláciou cytokínov. Je nutné zachytávať už skoré štádiá ochorenia, s ktorými pacient ešte nevyhľadá lekára. U pacientov s IBD liečených anti-TNF-alfa molekulami, u ktorých vznikli prejavy HS, postupujeme buď intenzifikáciou biologickej liečby, alebo liečbou antibiotikami, ako napríklad kombináciou rifampicin 2 krát 300 mg denne a clindamycin 2 krát 300 mg denne po dobu 10 týždňov [15]. Dôležitá je diferenciálna diagnostika prejavov HS, imponujúcich ako bakteriálna folikulitída pri biologickej liečbe. Diagnosticky HS favorizujú typické lézie, typická lokalizácia a recidívy prejavov [16].

d) Sekundárne asociované ochorenia s IBD

V prípade diferenciálnej diagnostiky kožných prejavov pri IBD liečených biologikami musíme myslieť aj na malnutričné a malabsorbčné prejavy. Pri kompenzovanej IBD by nemali byť poruchy vstrebávania živín také výrazné ako pri nekompenzovaných stavoch, a teda aj kožná symptomatológia by mala absentovať. V tomto smere je tiež dôležitá, v minulosti pacientovi vykonaná resekcia čreva, alebo rôzne diétne režimy, ktoré sú základom liečby IBD, avšak v konečnom dôsledku môžu viesť ku karencii vitamínov a deficitu minerálov. Prísna bez zvyšková strava obmedzuje pacienta v konzumácii čerstvej zeleniny, ovocia, strukovín a vlákniny. Najčastejšie malnutričné deficitu uvádzame v tabuľke č. 2 [3].



Obr. 4 • Pacientka liečená adalimumabom pre CD. Počas liečby sa vytvorili chronické zápalové uzly a abscesy, ktoré sa opakovane naplňali hnisom. Pre klinický obraz, typickú lokalizáciu a recidivujúci priebeh prejavu hodnotené ako HS

Tabuľka č. 2 • Malnutričné deficity a ich kožné prejavy pri IBD (upravené podľa Huang a kol.) [3]

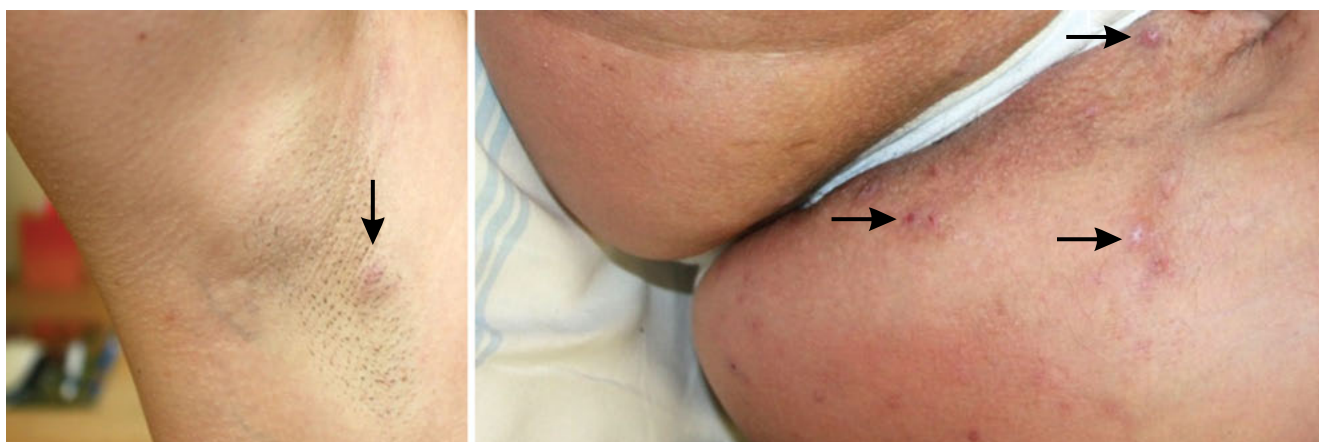
Kožné prejavy	Malnutričný deficit
Acrodermatitis enteropatica	deficit Zn
Pellagra	deficit niacínu
Skorbut	deficit vitamínu C
Purpura	deficit vit amínu C a K
Stomatitída, glositída, angulárna cheilitída	deficit vit amínu B
Suchosť kože	deficit esenciálnych mastných kyselín
Koilonychiáza, alopecia, angulárna cheilitída	deficit železa

Diferenciálna diagnostika psoriázy liečenej anti-TNF-alfa molekulami

U pacientov so psoriázou liečených anti-TNF-alfa molekulami musíme myslieť aj na novovzniknutú CD alebo UC ako komorbiditu, začínajúcu ako vôbec prvou dermatologickou symptomatológiou. So psoriázou je častým asociovaným ochorením aj HS. Problémom môže byť, či

v prípade HS ide o extraintestinálny prejav novovzniknutej IBD, bakteriálnej infekcie kože pri imunosupresii, alebo HS ako novodiagnostikovanej komorbidity.

Z celkového počtu 148 našich pacientov so psoriázou liečených anti-TNF-alfa molekulami sme sekundárne stanovili diagnózu HS u 5 pacientov, väčšinou s miernou formou ochorenia, ktorá sa na biologickej liečbe buď stabilizovala, alebo sa aktivuje iba v občasných atakoch.



Obr. 5 • Pacientka liečená adalimumabom pre psoriázu, ktorej sa od mladosti v podpazuší a v inguinálnej oblasti vytvárali drobné zápalové uzlíky, ktoré občas inflamovali a naplnili sa hnisom, vždy hodnotené ako folikulitída. Palpačne hmatné podkožné uzly, prítomné drobné jazvičky po opakovaných zápaloch, prejavy HS Hurley I

Ďalším problémom psoriázy je prechod ochorenia do generalizovanej pustulóznejs psoriázy, ktorá môže byť indukovaná anti-TNF-alfa liečbou, alebo je nezávislá na liečbe a je iba prejavom vyššej aktivity ochorenia. V takýchto zriedkavých prípadoch musíme vylúčiť akútnu generalizovanú exantematóznú pustulózu (AGEP), ktorej spúšťačom sú najčastejšie lieky. Ochorenie je sprevádzané febrilným stavom s výsevom nefolikulárne situovaných sterilných pustúl na zapálenej spodine.



Obr. 6 • Pacientka s chronickou ložiskovou psoriázou liečená adalimumabom. Počas liečby došlo ku opakovanému generalizovanému výsevu pustúl – obr. A, detail lézie – obr. B. Po vylúčení inej možnej liekovej etiológie a po pridaní cyklosporínu do liečby (3,5 mg/kg hmotnosti denne) sa stav nezlepšoval. Následne ukončená liečba adalimumabom, s pokračujúcimi atakmi výsevu drobných pustulózných lézií. Zahájená liečba ustekinumabom, so stabilizáciou ochorenia. Ojedinele sa ešte tvoria lokalizované pustulózne prejavy

V súčasnosti je známe, že prejavy podobné generalizovanej psoriáze sa spájajú s autozápalovými ochoreniami ako DIRA (Deficiency of interleukin 1 receptor antagonist – deficit antagonistu receptoru pre IL-1) a DITRA (Deficiency of interleukin 36 receptor antagonist – deficit antagonistu receptoru pre IL-36). Na vylúčenie reakcie navodenej anti-TNF-alfa molekulou je vhodné vyšetrenie hladín protilátok proti biologiku, čo je však vzhľadom na dostupnosť vyšetrenia v bežnej praxi problematické. Neinfekčnú etiológiu ochorenia dokážeme sterom z pustúl, ktoré sú sterilné.

U pacientov so psoriázou musíme myslieť aj na Koebnerov fenomén. Stretávame sa s prípadmi, že pacienti, ktorí prekonal klasický liekový makulopapulózny exantém, môžu mať po niekoľkých dňoch v miestach odoznievajúceho exantému plynulý prechod do novovzniknutých psoriatických lézií.

Diferenciálna diagnostika prejavov u pacientov liečených anti-TNF-alfa pre reumatologické ochorenie

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa v 17,2% prípadov stretávame s extraartikulárnou manifestáciou typických subkutánných reumatoidných uzlov, ktoré sa vyvíjajú spolu

so základným ochorením. V literatúre sa stretávame aj so s jedinečnými prejavmi PG, prejavmi vaskulitídy a amyloidózy [17]. Ako sme už uviedli, musíme myslieť na skutočnosť, že prejavy PG nemusia byť indukované anti-TNF-alfa liečbou, ale môžu byť prejavom základného ochorenia.

V prípade ankylozujúcej spondylitídy sú najčastejšie extraartikulárne prejavy ako sú uveitída, IBD, psoriáza. Stolwijk a kol. [18] hodnotili 4.101 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. Prejavy psoriázy pozorovali u 4,4% a prejavy IBD u 3,7% pacientov [18]. Genetická prepojenosť psoriázy, IBD a ankylozujúcej spondylitídy bude v najbližších rokoch veľmi aktuálnou problematikou výskumu, ktorá určite pomôže v cielej liečbe a správnej diagnostike týchto ochorení.



Obr. 7 • Pacientka liečená etanerceptom s PASI 0. Po ampicilíne vzniknutý makulopapulózny exantém na 8. deň od zahájenia liečby, po 3 týždňoch s psoriatickými prejavmi v miestach pôvodnej alergickej reakcie – obr. A, detail lézie – obr. B. Pokračovaním liečby etanerceptom a lokálne aplikovanými kortikosteroidnými externami došlo k sanácii prejavov

Diferenciálna diagnostika nezávislá od základného ochorenia

Pacienti na biologickej liečbe môžu mať prejavy akéhokoľvek kožného ochorenia, nezávislého od biologickej liečby a od základného ochorenia. Na jednej strane sa stretávame s problémom diagnostiky niektorých nežiaducich účinkov liečby, ktoré sú nerozpoznané a nesprávne klasifikované, napríklad ako mykotická infekcia a inverzná forma psoriázy. Na druhej strane sú všetky systémové ťažkosti prisudzované novým, pre niektorých lekárov nepoznaným liekom, akými sú biologiká. Ak však prejavy jednoznačne nesúvisia s podaním lieku, musíme myslieť na ostatné dermatózy. Dermatológ pri posudzovaní lézií má veľmi dôležitú úlohu správne diagnosticky, a tým aj liečebne rozhodnúť. Dermatológ si musí uvedomiť, že jeho rozhodnutie môže ovplyvniť ďalšie pokračovanie liečby, ktorá je pre pacienta niekedy životne

dôležitá. Ak nie sú iné liečebné možnosti a ak má pacient závažný priebeh reumatického, gastroenterologického alebo dermatologického ochorenia, je nevyhnutné zásadne zvážiť, či kožné prejavy s liečbou súvisia. Vo všeobecnosti sa

snažíme v liečbe pokračovať, prípadne v rámci diferenciálnej diagnostiky ju len prechodne prerušiť. V rámci centier pre biologickú liečbu úzko interdisciplinárne spolupracujeme a liečebný postup navrhujeme spoločne.



Obr. 8 • Pacientka liečená infliximabom pre CD so svrbivými nodulárnymi léziami kože trvajúcimi asi 1 mesiac. Napriek intenzívnej liečbe antihistaminikami a lokálnej steroidnej liečbe prejavy pretrvávali. U nás konzultovaná pre možnú reakciu po infliximabe. Napriek nie úplne jednoznačnému klinickému obrazu bola pre intenzívny pruritus zahájená liečba 5% permetrín krémom. Stav hodnotený ako nodulárna forma scabies. Po liečbe došlo ku výraznému ústupu pruritu a ku sanácii prejavov. Pacientka pokračovala v biologickej liečbe bez prerušenia intervalu

Záver

Veda a výskum napredujú veľkou rýchlosťou. V priebehu nasledujúcich rokov pribudnú nové molekuly v liečbe dermatologických ochorení, ako aj v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy. Účinnosť anti-TNF-alfa liečby je veľmi vysoká. Jej bezpečnosť je prísne sledovaná v rámci databáz a registrov. Nie vo všetkých krajinách Európskej únie je liečba sústredená do centier. Predpokladáme, že v budúcich rokoch bude biologická liečba súčasťou bežnej ambulantnej liečby každého dermatológa. Okrem samotnej účinnosti je nutné ovládať aj možné komplikácie a nástrahy, ktoré sú s liečbou spojené. Kožné prejavy pacientov na biologickej liečbe z inej ako dermatologickej indikácie sú už teraz bežnou súčasťou dermatologickej praxe. Ako sme uviedli, samotná

diferenciálna diagnostika základných prejavov pri IBD či chronických reumatologických zápalových ochoreniach je veľmi náročná. Zaznamenávanie a hlásenie kožných reakcií je nevyhnutné, aby sme v budúcnosti vedeli jednoznačne vyhodnotiť, za ktoré prejavy je liečba zodpovedná. Liečbu prerušiť či ponechať? Táto otázka je častá v prípade interdisciplinárnej spolupráce. Svetové trendy sú za čo najdlhšie udržanie liečby, pokiaľ má liečba významný účinok na základné ochorenie a závažne neohrozuje pacienta. Nesmieme všetky reakcie pripisovať iba novým moderným liekom. Veríme, že ďalší výskum genetickej dispozície každého pacienta bude odpoveďou na množstvo nezodpovedaných otázok, ktoré máme aj po desiatich rokoch liečby anti-TNF-alfa molekulami.

Literatúra

1. Vavricka, S.R., Brun, L., Ballabeni, P., Pittet, V., Prinz Vavricka, B.M., Zeitz, J., Rogler, G., Schoepfer, A.M.: Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am.J.Gastroenterol* 2011; 106: s. 110 – 119.
2. Palamaras, I., El- Jabbour, J., Pietropaolo, N.: Metastatic Crohn's disease: a review. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008; 22(9): s.1033 – 1043.
3. Huang, B.L., Chandra, S., Shih, D.Q.: Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front Physiol* 2012; 3: s. 212 – 231.
4. Timani, S., Mutasim, D.F.: Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol* 2008; 26: s. 265 – 273.

5. Larsen, S., Bendtzen, K., Nielsen, O.H.: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis and management. *Ann Med* 2010; 42: s. 97 – 114.
6. Danese, S., Semeraro, S., Papa, A., Roberto, I., Scaldaferrì, F., Fedeli, G., Gasbarrini, G., Gasbarrini, A.: Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: s. 7227 – 7236.
7. Georgiou, G., Pasmatzì, E., Monastirli, A., Tsambaos, D.: Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Hosp Chron* 2006; 1: s. 158 – 168.
8. Callen, J.P.: Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351: s. 581 – 585.
9. Tsiamoulos, Z., Karamanolis, G., Polymeros, D., Triantafyllou, K., Oikonomopoulos, T.: Leukocytoclastic vasculitis as an onset symptom of Crohn's disease. *Case Rep Gastroenterol*, 2008; 2: s. 410 – 414.
10. Marcoux, B.S., De Bandt, M.: Vasculitides induced by TNF α antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006; 73: s. 710 – 713.
11. Lee, F., Bellary, S.V., Francis, C.: Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *AM J Gastroenterol* 1990; 85(8): s. 962 – 963.
12. Gisondi, P., Giglio, M.D., Cozzi, A., Girolomoni, G.: Psoriasis, the liver and the gastrointestinal tract. In *Dermatol Ther* 2010; 23(2): s. 155 – 159.
13. Van der Zee, H.H., de Winter, K., Van der Woude, C.J., Prens, E.P.: The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 2014; 26: doi: 10.1111/bjd.13002. [Epub ahead of print].
14. Van der Zee, H.H., de Ruiter, L., Van de Broecke, D.G., Dik, W.A., Laman, J.D., Prens, E.P.: Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- α and IL-1 β . *Br J Dermatol* 2011; 164: s. 1292 – 1298.
15. Van der Zee, H.H., Boer, J., Prens, E.P., Jemec, G.B.E.: The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009; 219: s. 143 – 147.
16. Revus, J.E.: Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol* 2009; 23: s. 985 – 998.
17. Richman, N.C., Yazdany, J., Graf, J., Chernitskiy, V., Imboden, J.B.: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis in a multiethnic cohort of predominantly Hispanic and Asian patients. *Medicine* 2013; 92(2): s. 92 – 97.
18. Stolwijk, C., Essers, I., Van Tubergen, A., Boonen, A., Bazelier, M.T., De Bruin, M.L., de Vries, F.: The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; Mar 21. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205253. [Epub ahead of print].

Jednoduché použitie:

- Aplikácia stlačením jedného tlačidla zjednodušuje podanie lieku Enbrel
- Vhodný aj pre ľudí s postihnutím alebo ťavákov

Bezpečnosť:

- Bezpečnostný kryt ochraňuje aplikačnú ihlu pred a po podaní lieku
- Poistný mechanizmus zabraňuje náhodnému, nechcenému podaniu

Istota:

- Zvukový efekt – klik, nezameniteľne označuje začiatok a koniec aplikácie injekčného roztoku
- Priehľadné okienko v tele pera zaručuje pacientovi možnosť overenia aplikácie celej dávky lieku

Pre pacientov s reumatoidnou artritídou (**RA**), polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (**JIA**), psoriatickou artritídou (**PsA**), ankylozujúcou spondylitídou (**AS**), axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu, psoriázou a pediatrickou psoriázou s plakmi (**Pso**)¹.



Referencie: 1. Upravené podľa Písomnej informácie pre používateľov.

MYCLIC[®]



SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie. **Terapeutické indikácie:** Reumatoidná artritída, juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu, psoriáza s plakmi, pediatricka psoriáza s plakmi. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Enbrel sa podáva subkutánne. Odporúčaná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne, v liečbe psoriázy možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov a následne 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná kontinuálna liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov. Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. **Deťi a dospievajúci:** juvenilná idiopatická artritída (vek ≥ 2 roky): 0,4 mg/kg (max. 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne, alebo 0,8 mg/kg (max. do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. 10 mg inj. liekovka môže byť vhodnejšia u deťi s telesnou hmotnosťou do 25 kg. Prerušenie liečby sa má zvažovať, ak nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby. Pediatricka psoriáza s plakmi (vek ≥ 6 rokov): 0,8 mg/kg (max. 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne do 24 týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Sepsa, riziko sepsy. Aktívna infekcia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pred začatím liečby sa má vyhodnotiť prítomnosť aktívnej, neaktívnej TBC a HBV infekcie. Po uvedení lieku na trh sa hlásili rôzne typy malignít. V kontrolovaných častiach klinických štúdií sa pozorovalo viac prípadov lymfómu v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov na liečbe TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných malignít. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s anamnézou malignít, alebo ak sa malignita rozvinula. V sledovaniach po uvedení lieku na trh u deťi a dospievajúcich boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica boli lymfómy. U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov. Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Odporúča sa, aby boli detskí pacienti imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami ešte pred začatím liečby. Hlásili sa zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie. U pacientov s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia a periférne demyelinizačné ochorenia. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa musí postupovať opatrne. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy. U pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukcii antidiabetických liekov. **Interakcie:** Neodporúča sa kombinovať Enbrel s anakinorou, abataceptom, opatrnosť sa vyžaduje v kombinácii so sulfasalazínom. **Gravidita a laktácia:** Ženy v reprodukčnom veku: Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť používať vhodnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby. Používanie Enbrelu u gravidných žien sa neodporúča. Laktácia sa musí počas liečby prerušiť alebo sa pozastaviť liečba. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: infekcie vrátane infekcií horných dýchacích ciest, bronchitídy, cystitídy, kožné infekcie, reakcie v mieste vpichu, vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa po rekonštitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rozpustený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania predchádzajúce použitiu zodpovedajú používateľ a normálne by nemali presiahnuť 6 hodín pri teplote do 25 °C, pokiaľ sa zariadenie vykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Informácia je určená pre odbornú verejnosť. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Dátum aktualizovania skráteného informácie o lieku: August 2014. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o. z., tel.: +421-2-3355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného EMA 28. 07. 2014**

www.reuma.sk, www.psoriaza.sk

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



Nežiaduce účinky liečby adalimumabom, etanerceptom a infliximabom (Adverse reactions of therapy with adalimumab, etanercept and infliximab)

Vorčáková, K.

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

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Biologická anti-TNF-alfa liečba stredne ťažkej a ťažkej formy chronickej ložiskovej psoriázy okrem nespochybniteľného obrovského benefitu pre pacienta nesie so sebou aj určité riziká a úskalia tejto liečby. Kožné nežiaduce účinky anti-TNF-alfa liečby môžeme rozdeliť na prejavy súvisiace s imunosupresiou – vírusové (predovšetkým vírusy ľudského papilómu - HPV a varicella zoster), bakteriálne (predovšetkým erysipelas s prechodom do celulitídy) a mykotické (závažné systémové mykózy), ďalej reakcie priamo súvisiace s podaním lieku (predovšetkým závažné anafylaktoidné až anafylaktické) a imunologicky mediovane reakcie (psoriáza, najčastejšie pustulózná palmoplantárna, „lupus like“ syndróm vaskulitída indukovaná TNF-alfa inhibítormi, pyoderma gangrenosum, sarkoidóza a ďalšie). Uvedené nežiaduce účinky tejto liečby majú svoje špecifiká ako nejasnú etiopatogenézu a problematickú liečbu. Z uvedených dôvodov je preto potrebné nežiaduce účinky anti-TNF-alfa liečby diagnostikovať v čo najskoršom štádiu vývoja, zvoliť čo najracionálnejšiu liečbu, ako aj prevenciu ich vzniku.

Kľúčové slová: tri skupiny nežiaducich účinkov anti-TNF-alfa liečby – prejavy súvisiace s imunosupresiou, reakcie priamo súvisiace s podaním liečby, imunologicky mediovane reakcie

Abstract

Biological anti-TNF-alpha treatment of the moderate and severe chronic plaque psoriasis apart from advantages brings also certain risks. The skin adverse reactions of anti-TNF-alpha treatment can be divided into the three main groups - the immunosuppression related manifestations, such as viral (mainly HPV and varicella zoster infections), bacterial (particularly erysipelas leading to the cellulitis) and mycotic (systemic mycotic infections) - the reactions directly linked to drug administration (anaphylactic and anaphylactoid), and immunologically mediated reactions (psoriasis, mostly pustular palmoplantar form, „lupus – like syndrome“, vasculitis, pyoderma gangraenousum, sarcoidosis and others). These special diseases and atypical paradoxal reactions have specifically uncertain etiopathogenesis and in some cases are problematically treatable. Due to these reasons it is essential to diagnose the anti-TNF-alpha adverse reactions as soon as possible to choose the most effective treatment and try to prevent their onset.

Key words: three groups of the anti-TNF-alpha adverse reactions – the immunosuppression related manifestations, the reactions directly linked to drug administration, immunologically mediated reactions

Kožné nežiaduce účinky anti-TNF-alfa liečby je možné rozdeliť do troch veľkých skupín: prejavy súvisiace s imunosupresiou, reakcie priamo súvisiace s podaním liečby, imunologicky mediovane reakcie.

Kožné prejavy súvisiace s imunosupresiou

V dennej praxi sa stretávame okrem vážnych aj s bežnými nezávažnými komplikáciami anti-TNF-alfa liečby, ktoré nemusia viesť k jej prerušeniu. Všetky infekčné komplikácie si však musíme všímať a zabezpečiť ich adekvátnu liečbu, prípadne profylaxiu. Kožné prejavy súvisiace s imunosupresiou môžeme rozdeliť na vírusové, bakteriálne a mykotické infekcie.

Najčastejšími kožnými vírusovými komplikáciami sú vírusové bradavice a herpetické infekcie. Klinická manifestácia HPV (human papillomavirus) infekcií počas anti-TNF-alfa liečby je častá. V prípade verruca vulgaris je klasická kryoterapia postačujúca. Z ostatných HPV infekcií sme sa stretli s prejavmi condylomata acuminata u troch pacientov (z celkového počtu 148 pacientov liečených biologikami na chronickú ložiskovú psoriázu), dvaja mali prejavy v perianálnej oblasti, jeden v oblasti penisu.

Herpetické vírusy HSV 1, 2 sú častými recidivujúcimi prejavmi u pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami. V prípade opakovaných infekcií pacientov liečime nielen perorálnou virostatickou liečbou, ale v liečbe pokračujeme aj profylakticky.



Obr. 1 • Prejavy verucae vulgares u pacientov na anti-TNF liečbe

Herpes zoster zaraďujeme medzi závažné infekčné komplikácie. Prejavy herpes zoster patria medzi najčastejšie infekcie biologickej anti-TNF-alfa liečby. Každý lekár vyšetrujúci pacienta liečeného anti-TNF-alfa molekulami by mal byť o imunosupresívnej liečbe informovaný, nakoľko to môže vysvetľovať príčinu recidív, ako aj o torpidnosti priebehu herpetickej infekcie. Najdôležitejšia je preto včasná diagnostika a zahájenie adekvátnej liečby, kde prvolíniovou liečbou sú perorálne podávané virostatiká. Pacientov s klinicky komplikovanými prejavmi herpetickej infekcie je nutné hospitalizovať a liečiť intravenózne virostatikom, za dočasného prerušenia biologickej liečby. V akútnej fáze ochorenia nikdy nepodávame ďalšiu dávku biologika. Po vyliečení akútnej herpetickej infekcie sa na základe klinického obrazu individuálne pokračuje v antivírusovej liečbe profylakticky niekoľko mesiacov, za pokračovania aplikácie biologika. Jednoznačné odporúčania

dávky a dĺžky antivírusovej liečby absentujú, preto sa vo všeobecnosti riadime liečebnými postupmi analogickými ako u pacientov po transplantácii alebo HIV pozitívnych pacientov. Skoré zahájenie liečby a správna diagnostika sú základom predchádzania komplikácií, ako sú herpetická meningoencefalitída, myozitída, pneumonitída, hepatitída, herpes zoster ophtalmicus. Najčastejšou komplikáciou je postherpetická neuralgia.

V prípade, že pacient doteraz neprekonal varicellu, je potrebné tento údaj zaznamenať, nakoľko anti-TNF-alfa liečbou a primoinfekciou vírusom varicella zoster je možné očakávať závažný priebeh ochorenia. Z uvedených dôvodov v prípade primoinfekcie vírusom varicella je indikované okamžité zahájenie antivírusovej liečby. Ako prevencia je vhodná vakcinácia proti vírusu varicella zoster ešte pred zahájením anti-TNF-alfa liečby [1].

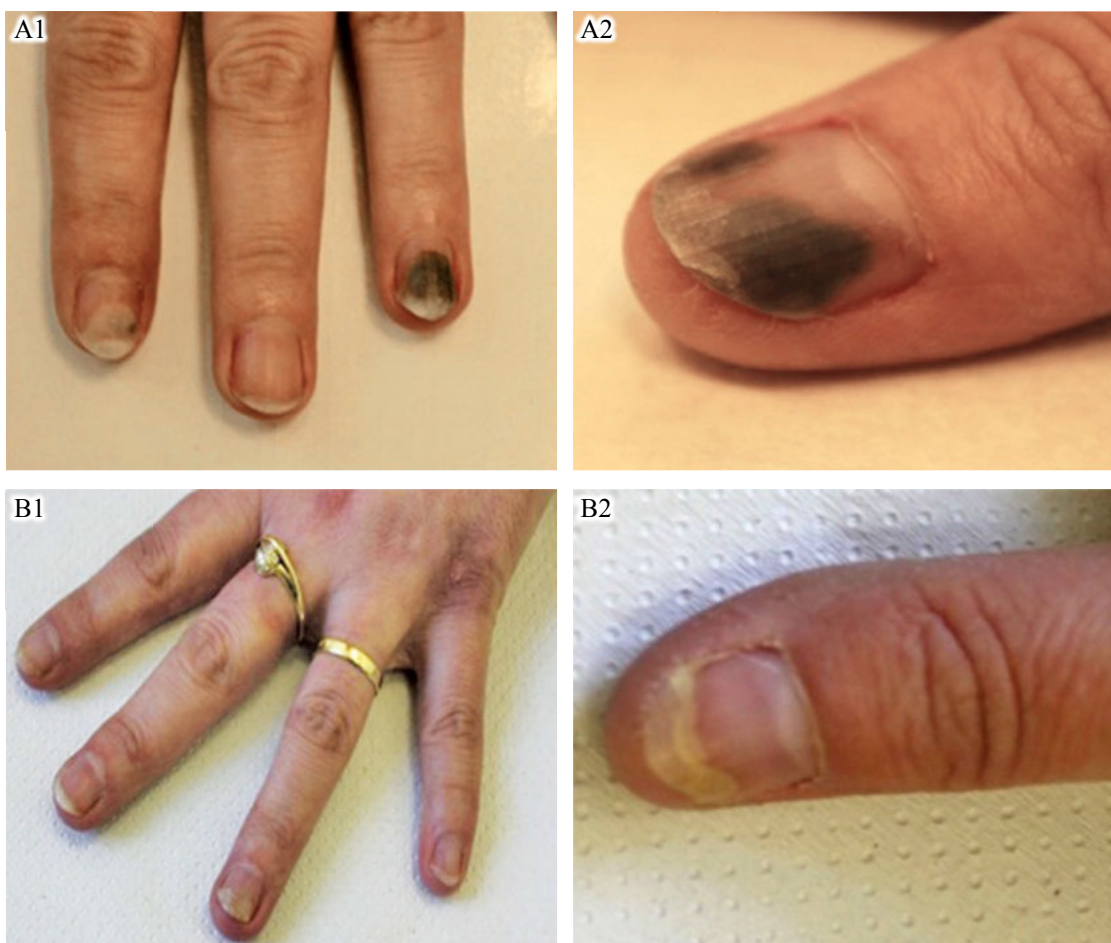


Obr. 2 • Pacientka liečená na séropozitívnu reumatoidnú artritídu (ďalej RA) kombinovanou liečbou: golimumab, metylprednisolon 4 mg denne, metotrexát 7,5 mg 1 krát týždenne, acidum folicum 10 mg denne okrem dňa podania metotrexátu. Akútne hospitalizovaná pre rozsiahly herpes zoster v oblasti dermatómu S2, S3 vľavo (až na 6. deň od prvých prejavov ochorenia). Prvý deň príznakov konzultovaný gynekológ, následne na 4. deň pacientka vyšetrená na pohotovostnej ambulancii pre retenciu moča, kde bol zavedený permanentný katéter a zahájená aj perorálna virostatická liečba (aciklovir 5 krát 800 mg denne), ktorá však bola neúčinná. Počas hospitalizácie liečená aciklovirom v dennej dávke 3 krát 500 mg i.v. po dobu 10 dní, profylakticky aciklovir 2 krát 800 mg denne nasledujúce 3 mesiace. Ochorenie komplikovali neuralgie a dočasná porucha defekácie. K recidíve doteraz nedošlo

Z bakteriálnych infekcií sa najčastejšie stretávame so stafylokokovou folikulitídou, u mužov často v oblasti kapilícia. Medzi najčastejšie závažné bakteriálne komplikácie patrí erysipelas s prechodom do celulitídy [2], preto je už pri prvých klinických prejavoch erysipelas nutná okamžitá intenzívna antibiotická liečba, ako najlepšia prevencia eventúálnych komplikácií, za prerušenia biologickej liečby. Po liečebnom zvládnutí akútnej fázy infekcie je potrebná dlhodobá antibiotická profylaxia.

Mykotické infekcie nepatria medzi také frekventované infekcie ako vírusové a bakteriálne, častejšie sú v prípadoch kombinovanej imunosupresie. S orálnou kandidózou sa stretávame iba v malom počte prípadov (menej ako 0,1

pacienta na 100/PR), s ezofageálnou kandidózou najmä u pacientov s m. Crohn (ďalej CD). Popísané boli aj ojedinelé prípady aspergilózy, kandidovej sepsy a coccidioidomykózy [2]. V bežnej klinickej praxi je to tinea pedis a onychomykóza, časté aj v bežnej populácii. U pacientov so závažným kĺbovým postihnutím a deformitami prstov dolných končatín sú interdigitálne mykózy častejšie. Pre možný vznik ragád ako vstupnej brány bakteriálnej infekcie, je potrebné tieto formy tinea pedis radikálne liečiť. O problematike vírusových, bakteriálnych a mykotických infekcií je potrebné pacienta ešte pred zahájením anti-TNF-alfa liečby informovať, aby v prípade vzniku prvých prejavov ochorenia navštívil svojho lekára, alebo lekára centra pre biologickú liečbu.



Obr. 3 • Pacientka pre psoriázu liečená adalimumabom, pracuje ako zdravotná sestra na psychiatrickom oddelení. Pri kontrolnom vyšetrení nález zelenohnedých sfarbení nechtov, ktoré sa vyvinuli v priebehu týždňa – obr. A1, A2. Zahájená cielená lokálna antibiotická liečba (gentamycin, ciprofloxacín) v kombinácii s antimykotickou liečbou (clotrimazol, ciklopirox). Kultivačný nález: *Pseudomonas aeruginosa* ++, *Klebsiella pneumoniae* +, *Kocuria kristinae* ++, *Candida albicans* ++, *Candida tropicalis* +. Klinický obraz po 6. týždňoch liečby – obr. B1, B2

Reakcie priamo súvisiace s podávaním liečby

Reakcie priamo súvisiace s podaním liečby môžeme rozdeliť na skoré a oneskorené hypersenzitívne reakcie.

Najčastejšími skorými reakciami v mieste vpichu sú reakcie, pozorované pri subkutánnom podávaní adalimumabu alebo etanerceptu. Štúdie imunologického mechanizmu,

vzniku reakcie v mieste vpichu sú stále nejednotné a nedoriešené [3]. Popísaná je úspešná desenzibilizácia u pacientov po reakciách v mieste vpichu.

Najviac reakcií priamo súvisiacich s podávaním liečby je po infliximabe, chimerickej monoklonálnej protilátke (myšia/ľudská) triedy IgG1 proti TNF-alfa. Pre chimerickú zložku sa

pred každým intravenóznym podaním infliximabu pacienti premedikujú 200 mg i.v. hydrocortisonu s antihistaminikom, niekedy aj analgetikami alebo iba antihistaminikami.

Akútna infúzna reakcia sa vyskytuje u 10 – 40% pacientov liečených infliximabom a zvyčajne začína už v priebehu podania, alebo do hodiny po podaní. Oneskorená infúzna reakcia sa vyskytuje 1 – 14 dní po podaní biologika a zvyčajne je asociovaná s myalgiami, artralgiami, bolesťami hlavy, exantémom a únavou. V niektorých prípadoch ide o „serum sickness like“ reakciu [4, 5].

Akútne reakcie priamo súvisiace s podávaním biologika môžeme rozdeliť na mierne, stredne ťažké a ťažké. Mierne a stredne ťažké sa dajú zvládnuť spomalením infúzie, prípadne na krátku dobu jej prerušením, kedy prejavy spontánne ustupujú. Klinická symptomatológia je sprevádzaná bolesťou hlavy, svrbením, nauzeou, erytémom [4, 5].

Ťažké formy akútnych reakcií priamo súvisiacich s podávaním biologika sú popisované v 5% prípadov a majú symptomatológiu ťažkej anafylaktickej reakcie [4]. Prerušenie liečby je nevyhnutné, opakované podávanie biologika sa neodporúča. Predpokladá sa, že reakcia nie je klasickou anafylaktickou, ale anafylaktoidnou. Tvorba protilátok proti biologikám sa nazýva imunogenicitá biologickej liečby a spája sa s akútnymi reakciami. Steenholdt a kol. [6] vyhodnocovali tvorbu protilátok proti infliximabu a tvorbu IgE protilátok pri akútnych reakciách. V práci potvrdili, že závažné akútne reakcie po infliximabe majú vysokú asociáciu ku tvorbe anti-infliximab IgG protilátok (ďalej anti-IFX IgG) a naopak nemajú vzťah ku anti-IFX IgE protilátkam. Preto sa reakcie neoznačujú ako anafylaktické, ale anafylaktoidné. V sledovanom súbore pacientov liečených infliximabom sa najčastejšie reakcie objavovali až pri druhom podaní. Nízke hladiny anti-IFX IgG pred ďalším podaním infliximabu nevylučujú vznik reakcie [6]. Naopak, niektoré informácie, ktoré potvrdili súvislosť vzniku akútnych reakcií vo vzťahu ku špecifickým IgE protilátkam proti biologiku [7, 8]. Rovnako sa môžeme stretnúť aj s informáciami, kedy bola realizovaná úspešná desenzibilizácia biologikom po akútnej urtikariálnej a anafylaktickej reakcii [9]. Prípady anafylaktických reakcií boli popísané aj po podaní etanerceptu a adalimumabu, a to najmä u pediatrických pacientov.

Presné patomechanizmy jednotlivých reakcií nie sú objasnené. Ukazuje sa, že sledovanie tvorby protilátok proti biologikám môže mať význam pri diferenciacii niektorých typov reakcií. V bežnej praxi sa zaužívalo podávanie biologika s nízkymi dávkami metotrexátu, alebo v prípade chronických zápalových ochorení čreva v kombinácii s azatioprinom. Kombinovaná supresia by mala redukovať tvorbu protilátok proti biologikám, a tým znížiť výskyt nežiaducich reakcií [10].

Imunologicky mediované reakcie

Imunologicky mediované nežiaduce účinky sú novou skupinou ochorení, ktoré vznikli počas anti-TNF-alfa liečby. Ich etiopatogenéza je v súčasnosti nejasná. Predpokladá sa súvislosť s výrazným zásahom do imunitného systému pacienta molekulami anti-TNF-alfa, s následným vyvolaním

imunologicky mediovanej reakcie, ale aj ako hypersenzitívna reakcia vzniknutá na báze tvorby protilátok proti biologikám. Individuálna genetická dispozícia jedinca môže byť zásadnou pri odhaľovaní etiológie imunologicky mediovanej reakcii.

Z pohľadu dermatológie ide o širokú skupinu imunologicky mediovanej ochorenia ako „lupus-like syndrome“, psoriáza a psoriatická artritída, sarkoidóza, dermatomyozitída, hepatitída, vaskulitída, neurologické demyelinizujúce ochorenia, pyoderma gangrenosum a iné. Najfrekvencovanejšie z nich bližšie charakterizujeme.

Paradoxná psoriáza

Niektoré lieky sú považované za významné spúšťacie faktory psoriázy, nakoľko môžu ochorenie zhoršiť, ale aj vyvolať. Prekvapením boli prvé prípady psoriázy pacientov doteraz na psoriázu neliečených, indukované anti-TNF-alfa molekulami, ináč používanými na liečbu samotnej psoriázy, ktorými sa liečilo ochorenie v inej indikácii. Preto sa vznik psoriázy indukovanej TNF-alfa inhibítormi nazýva aj paradoxná reakcia (paradoxná psoriáza). Všetky zo spomínaných TNF-alfa antagonistov, ako sú adalimumab, infliximab a etanercept, ktoré sa používajú v liečbe stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy, dokonca ako liek poslednej voľby, môžu indukovať u pacienta liečeného týmito molekulami na inú diagnózu, doteraz nepoznanú psoriázu. Takéto prípady boli referované vo všetkých indikáciách, kde sa anti-TNF-alfa liečba podáva. Vznik paradoxnej psoriázy nie je viazaný ani na vek, ani na pohlavie, môže vzniknúť v ktoromkoľvek časovom období liečby molekulami anti-TNF-alfa, priemerne za 10 mesiacov [11, 12].

Ochorenie sa najčastejšie manifestuje na dlaniach a na stupajách vo forme palmoplantárnej pustulózy (56% prípadov). Medzi ďalšie formy (podľa frekvencie výskytu) patrí chronická ložisková forma (50% pacientov) a guttátna psoriáza (12% pacientov). Súčasný výskyt viacerých foriem psoriázy má asi 15% chorých [13].

Etiopatogenéza vzniku paradoxnej psoriázy je nejasná. Na vznik takejto formy psoriázy existujú viaceré názory. V súvislosti so zvýšenou produkciou protilátok proti anti-TNF-alfa biologikám sa popisujú prejavy indukovanej generalizovanej pustulózy, ktorá by mohla spadať do spektra hypersenzitívnych reakcií, na základe čoho sa uvažuje, že prejavy tzv. paradoxnej psoriázy sú hypersenzitívnou reakciou na liek, a nie klasickým novovzniknutým ochorením. Výskyt palmoplantárnej pustulóznej psoriázy v populácii pacientov so psoriázou je výrazne nižší (1,7% prípadov) v porovnaní so 46,2% – 56% prípadov výskytu u pacientov s paradoxnou reakciou. Aj tento fakt podporuje názor, že v prípadoch vzniku tzv. paradoxnej psoriázy by sa nemalo jednať o novovzniknutú klasickú formu ochorenia [13, 14].

Genetická dispozícia u pacientov s paradoxnými reakciami takisto nie je úplne objasnená. Ochorenia asociované so psoriázou, ktoré sa navzájom vyskytujú častejšie ako v bežnej populácii nazývame komorbiditu. Medzi komorbiditu psoriázy patrí aj veľká skupina ochorení liečených anti-TNF-alfa molekulami. Existuje veľká skupina tzv.

kandidátnych génov, ktoré sú navzájom charakteristické pre viaceré ochorenia a kódujú spoločné zápalové cesty (Tabuľka č. 1). Veľmi dobrým príkladom je gén pre receptor IL 23, ktorý vysvetľuje zvýšenú incidenciu psoriázy u pacientov

s ankylozujúcou spondylitídou, CD a ulceróznou kolitídou (ďalej UC). Na objasnenie presných patomechanizmov vzniku paradoxných reakcií sú nutné ďalšie podrobné genetické a imunologické poznatky.

Tabuľka č. 1 • Kandidátne gény mimo HLA asociované so psoriázou (upravené podľa Duffin a kol.) [15]

Kandidátne gény	Chromozomálna lokalizácia	Funkcia	Pleyotropizmus
IL23R	1p31.3 (PSORS7)	Kóduje receptor pre IL-23	Psoriáza Crohnova choroba Ulcerózna kolitída Ankylozujúca spondylitída
IL12B	5q33.3	Kóduje p40 pod jednotku IL-12 a 23	Psoriáza Psoriatická artritída
IL13	5q31.1	Kóduje IL-13 a Th2 cytokín susedný s IL-4, IL-5 a RAD50 komplex	Psoriáza Psoriatická artritída Astma a atopia COPD
IL23A	12q13.2	Kóduje p19 pod jednotku pre IL-23	Psoriáza Psoriatická artritída
TNFAIP3	6q23	Kóduje ubiquitín pridaním proteínu A20, ktorý tlmí TNF - indukovaný NF-κB aktiváciu, inhibíciu, zápal	Psoriáza Psoriatická artritída Crohnova choroba Reumatoidná artritída SLE Diabetes mellitus typ I Celiakia CAD
TNIP1	5q33.1	Kóduje ABIN-1, znižuje reguláciu TNF - indukovaný NF-κB aktiváciu	Psoriáza Psoriatická artritída
ZNF313	20q13	Kóduje ubiquitínligázu v koži	Psoriáza
ADAM33	20p13	Disintegrin a metaloproteáza 33	Psoriáza Astma
PTPN22	1p13.2 (PSORS7)	Intracelulárny proteín tirozínfosfatáza, primárne v lymfatickom tkanive, navodzuje signalizáciu receptorov T – buniek	Psoriáza Reumatoidná artritída SLE
CDKAL1	6p22	579-residuum, 65-kD proteín a aminokyselina homológna s CDK5RAP1, inhibítor CDK5, mRNA v pankreatických ostrovcích a v kostrovom svalstve	Psoriáza Diabetes mellitus typ II Crohnova choroba
KIR2DS1, KIR2DL1, KIR2DL5	19q34	Zabíjače podobné imunoglobulínovým receptorom, ligand je HLA-C regulátor NK bunkovej odpovede	Psoriáza Psoriatická artritída
LCE3D/LCE3A	1q21 (PSORS4)	Kóduje neskoré rohovatenie povrchu	Psoriáza
LCE3C_LCE3B_del		LCE3C a LCE3B vysoká expresia u psoriázy	
DEFB	8p23.1	Kóduje gény pre humánny beta-defensin, antimikrobiálne peptidy	Psoriáza
IL15	4q31.2-q32.1 (PSORS9)	Cytokín, ktorý vplyva na aktiváciu a proliferáciu T-buniek	Psoriáza
IL2, IL21	4q27		Psoriatická artritída Reumatoidná artritída Diabetes mellitus Ulcerózna kolitída

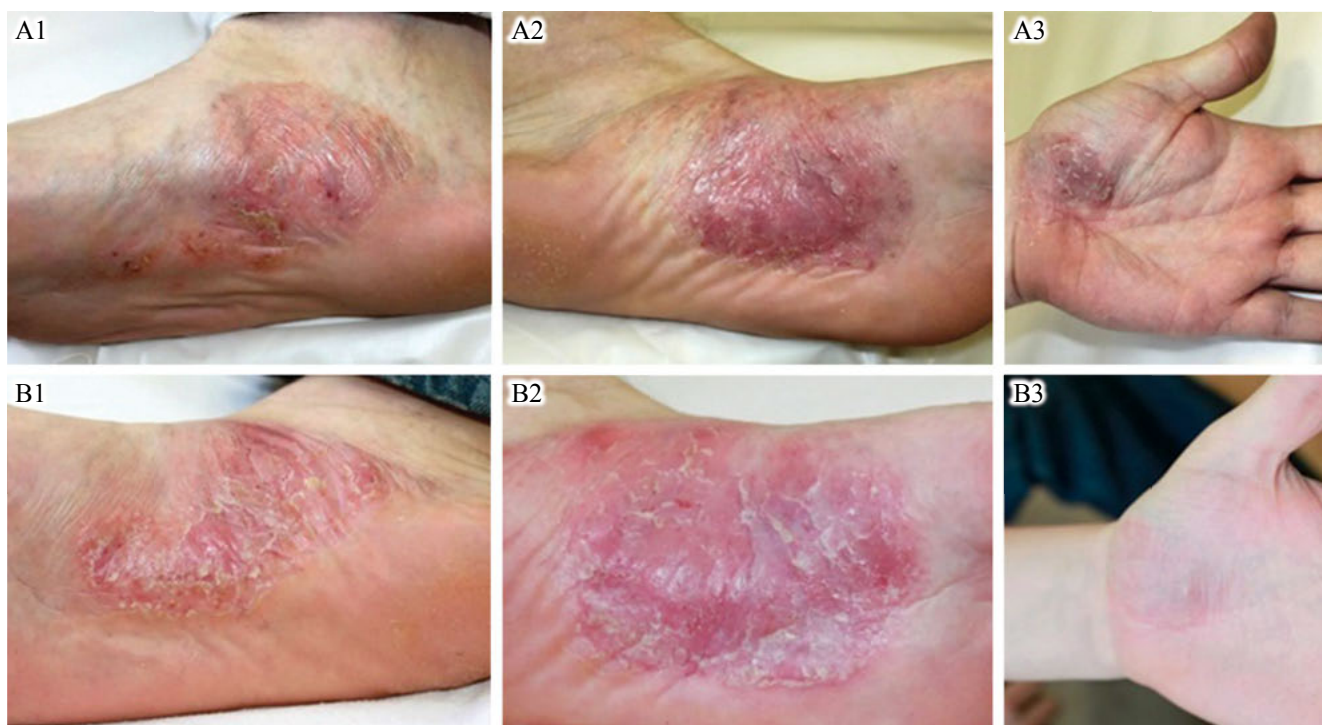
Najrozšírenejšia teória spája vzťah medzi TNF-alfa a interferénom alfa (ďalej INF-alfa) typ 1. Za normálnych okolností TNF alfa inhibuje produkciu INF alfa, ktorý je produkovaný dendritickými bunkami. Po liečbe inhibítorami TNF-alfa dochádza k dysregulácii cytokínov s následnou produkciou INF-alfa, a teda k spusteniu psoriatického procesu. V informáciách, ktoré túto teóriu potvrdzujú, bola v biopsiách kožných lézií pacientov s paradoxnou psoriázou dokázaná zvýšená expresia interferónu oproti nálezom v bežných psoriatických léziách [16].

Liečba paradoxnej psoriázy

Liečebný postup pri psoriáze indukovanej anti-TNF-alfa molekulami je u každého pacienta individuálny. Veľmi dôležitým faktorom je stav základného ochorenia, pre ktoré bola liečba indikovaná. V prípade závažného stavu paradoxnej reakcie, ktorý sa na liečbe stabilizoval, snažíme sa biologikum udržať čo najdlhšie. Dôležité sú však aj ďalšie liečebné možnosti. Napríklad v reumatológii máme vo väčšine indikácii širokú paletu biologík, a teda aj iných molekúl, ako sú anti-TNF-alfa inhibítory. Žiaľ, situácia v gastroenterológii je zložitejšia, pretože na liečbu CD a UC sú v súčasnosti registrované iba dve biologiká – adalimumab a infliximab.

Literárne zdroje udávajú nasledujúce postupy liečby paradoxnej psoriázy, pri postihnutí do 5% povrchu tela prvolíniovou by mala byť topická liečba (kortikosteroidná,

keratolytická, liečba derivátmi vitamínu D), následne fototerapia; v prípade refraktérnosti psoriázy na uvedenú liečbu nastavenie pacienta na metotrexát. V prípade rozsahu paradoxnej psoriázy nad 5% je odporúčaná topická kortikosteroidná liečba a fototerapia v prvej línii, následne systémová liečba – metotrexát, cyklosporín a retinoidy [13]. Pri kombinovanej supresívnej liečbe sú veľmi dôležité komorbidity pacienta. Väčšina pacientov so základným reumatologickým ochorením bola už v minulosti liečená metotrexátom. Naopak, v indikáciách chronickými zápalovými ochoreniami hrubého čreva (ďalej IBD) metotrexát nie je na Slovensku registrovaný, na rozdiel od iných krajín Európy, kde sa v liečbe IBD bežne používa. U pacientov s IBD pre problematickú rezorpciu metotrexátu sliznicou gastrointestinálneho traktu je v liečbe preferovaná injekčná forma metotrexátu. V prípade refraktérnosti klinických prejavov ochorenia a kontraindikácii kombinovanej systémovej liečby zvažujeme vysadenie anti-TNF-alfa preparátu. Veľmi dôležitá je interdisciplinárna spolupráca, zohľadnenie základného ochorenia a prehodnotenie ďalšieho liečebného postupu. V prípade IBD a ankylozujúcej spondylitídy sa ukazuje ako liek voľby antagonist IL 12/23 ustekinumab, ktorý je registrovaný na liečbu chronickej ložiskovej psoriázy a psoriatickej artritídy. Výsledky klinických štúdií, ako aj jednotlivé kauzistické informácie potvrdzujú účinnosť ustekinumabu aj na liečbu IBD ako aj na liečbu ankylozujúcej spondylitídy.



Obr. 4 • Pacient s ankylozujúcou spondylitídou liečený adalimumabom. Po 18. mesiacoch liečby došlo k vzniku palmoplantárnych lézií imponujúcich ako palmoplantárna pustulózná psoriáza. V mieste bydliska mesiac p.o. liečený terbinafinom bez objektivizácie mykotickej infekcie. Vzhľadom na vynikajúci liečebný efekt biologika na základné ochorenie a pre v.s. poliekovú indikovaná len topická kortikosteroidná liečba v kombinácii s lokálnym imunomodulátorom (tacrolimus 0,1%) – obr. A1, A2, A3, s veľmi dobrým liečebným efektom na dlaniach, na chodidlách mierna progresia lézií – obr. B1, B2, B3. Pacient chce naďalej pokračovať iba v lokálnej liečbe, je stomatológ a celý deň stojí na nohách, perspektívne zvažujeme fototerapiu. Biologická liečba u pacienta pokračuje bez prerušenia s veľmi dobrým efektom na základné ochorenie



Obr. 5 • Pacientka s UC, počas liečby infliximabom došlo ku vzniku palmoplantárnych lézií – obr. A1, A2, následne ku vzniku psoriaziformných lézií aj na stehnách. Pacientka okrem infliximabu liečená aj azatioprinom. Vzhľadom na vynikajúci efekt biologika na UC po konzíliu s gastroenterológom azatioprin nahradený 7,5 mg metojectom podávaným i.m. 1 krát týždenne v kombinácii s acidum folicum 10 mg denne okrem dňa podania metojectu, za postupného zvyšovania dávky až na súčasných 15,0 mg podávaných 1 krát týždenne i.m. v kombinácii s acidum folicum 10 mg denne okrem dňa podania metojectu. Po mesiaci liečby dochádza k postupnej regresii palmoplantárnych lézií – obr. B1, B2. Liečba infliximabom pokračuje bez prerušenia

„Lupus-like“ syndróm

Asi 10% prípadov klinicky závažného autoimunitného ochorenia – systémového lupus erythematosus (ďalej SLE), je indukovaných liekmi. Liekmi indukovaná autoimunitná reakcia je idiosynkratická, ovplyvnená mnohými faktormi, ako je genetika, komorbidity, interakcia s inými liekmi a faktormi vonkajšieho prostredia [17]. Liekmi indukovaný lupus erythematosus (Drug-induced lupus erythematosus – DILE) je definovaný ako lupusu podobné ochorenie, časovo súvisiace s užívaním exponovaného lieku (od jedného mesiaca od začatia užívania až po viac ako 10 rokov) a ustúpi po jeho vysadení [18].

DILE nemusí spĺňať všetky kritériá SLE. Najčastejšími prejavmi DILE sú artritída, serozitída, prítomnosť ANA a anti-histónových protilátok, s najdôležitejším diagnostickým ústupom klinických prejavov ochorenia po vysadení suspektného lieku [19].

DILE indukovaný TNF-alfa inhibítormi bol častejšie pozorovaný pri liečbe infliximabom a etanerceptom ako adalimumabom. Zvýšenie ANA alebo anti-dsDNA protilátok pacientov liečených molekulami anti-TNF-alfa je časté [20], frekventovanejšie pri liečbe infliximabom ako etanerceptom. DILE indukované TNF-alfa inhibítormi sa ukazuje byť samostatnou skupinou, s rozdielnymi znakmi oproti klasickému DILE. Ženy sú častejšie postihnuté ako muži, priemerný vek je medzi 46,2 až 50,9 rokov. Symptómy sa prejavujú v priemere po 40,6 týždňoch užívania lieku. Kožné prejavy, ako je motýľový erytém, fotosenzitivita a ďalšie kožné lézie subakútneho a systémového lupusu v prípade liekmi indukovaného DILE sa vyskytujú častejšie

oproti klasickému. Často boli popísané aj systémové prejavy ochorenia. Prítomnosť protilátok anti ds DNA bola častejšie pozorovaná ako pri klasickom DILE, naopak, anti-histónové protilátky boli pozorované častejšie pri klasickom DILE [20].

Základným liečebným postupom DILE je ukončenie podávania lieku, ktorý prejavy indukoval. V závažnejších prípadoch je indikovaná imunosupresia – kortikosteroidmi, azatioprinom, cyklosporínom, metotrexátom a pod., a je zvolená podľa klinického stavu základného ochorenia a komorbidít pacienta. V prípade psoriázy a DILE sa snažíme vyhýbať podávaniu systémových kortikosteroidov pre možný „rebound“ fenomén. V prípade izolovanej pozitivita ANA protilátok a miernych klinických prejavov DILE nie je nutné liečbu molekulami inhibítorov anti-TNF-alfa prerušiť [20]. V literatúre sú len obmedzené údaje zmeny liečby z jednej anti-TNF-alfa molekuly na inú, predpokladá sa však, že DILE môže vyvolať akákoľvek molekula anti-TNF-alfa, a preto takáto zmena liečby je riskantná [22].

Vaskulitída indukovaná TNF-alfa inhibítormi

Vaskulitída je ďalším ochorením, spájajúcim sa s anti-TNF-alfa liečbou. Takmer u polovice prípadov bola histologicky verifikovaná leukocytoklastická vaskulitída [23].

Súborná práca 118 prípadov vaskulitíd novovzniknutých na liečbe anti-TNF-alfa (99 prípadov RA, 8 prípadov CD, 5 prípadov juvenilnej reumatoidnej artritídy, 3 prípady ankylozujúcej spondylitídy, 3 prípady psoriázy) prezentovala kožné manifestácie u 86% pacientov [24]. Purpuru malo 63%

pacientov, ostatní mali iné kožné prejavy vaskulitídy, ako ulcerácie, nodozity, makulopapulózne lézie a iné, systémové postihnutie malo 24% pacientov. Antinukleárne protilátky – ANA boli pozitívne u 27 pacientov, antineutrofilné cytoplazmatické protilátky ANCA u 11 pacientov (pANCA 5 pacientov a cANCA 1 pacient). Liečbu anti-TNF-alfa ukončilo 111 pacientov, z toho 71 bolo kompletne sanovaných (41% z nich malo pridanú imunosupresívnu liečbu) [24, 25]. Mohan a kol. [25] popisujú v súbornej práci 50 pacientov, v prípade takmer 63% pacientov úplnú sanáciu prejavov po ukončení anti-TNF-alfa liečby [25].

Diskutabilné sú prejavy vaskulitídy u pacientov s ťažkou séropozitívnou RA, nakoľko môžu byť hodnotené ako reumatická vaskulitída, ktorá je extra artikulárnym prejavom RA a nie liekom indukovanou vaskulitídou. V takýchto prípadoch niektorí autori odporúčajú prechodné prerušenie liečby anti-TNF-alfa molekulou s prípadným následným opakovaným nastavením pacienta na pôvodnú liečbu [23]. Rovnaká situácia je aj u pacientov s IBD, kde môže byť výskyt leukocytoklastickej vaskulitídy asociovaný so samotným ochorením [26].



Obr. 6 • Pacientka liečená infliximabom pre CD. Počas liečby došlo ku vzniku výrazného erytému tváre, celkovej slabosti, laboratórne zvýšeným hodnotám ANA. Po skončení biologickej liečby postupná regresia kožných prejavov a normalizácia ANA protilátok. Klinický obraz klasifikovaný ako DILE po infliximabe

Pyoderma gangrenosum

Napriek skutočnosti, že adalimumab je vysoko účinný v liečbe pyoderma gangrenosum napríklad u pacientov s CD,

paradoxne, síce zriedkavo, môže adalimumab navodiť vznik pyoderma gangrenosum, ako tzv. imunologicky mediovanú reakciu.



Obr. 7 • Pacientka so séropozitívnou RA, 5 rokov liečená adalimumabom za vzniku ulcerácie na pravej dolnej končatine – obr. A. Pre podozrenie na pyoderma gangrenosum bol ordinovaný prednison v dennej dávke 20 mg, za ďalšej progresie ochorenia a tvorby nových ulcerácií. Vyšetreniami vylúčená arteriálna obliterácia a venózna insuficiencia dolných končatín. Zrealizovaná biopsia z lézie, s histologicky verifikovanou pyoderma gangrenosum. Ukončená liečba adalimumabom s ordináciou cyklosporínu v dennej dávke 3 mg/kg hmotnosti s úplnou sanáciou defektov – obr. B

Sarkoidóza

Medzi tzv. paradoxné reakcie molekulami anti-TNF-alfa môžeme zaradiť aj novovzniknutú sarkoidózu. Anti-TNF-alfa liečba bola popísaná ako možná úspešná terapeutická modalita závažných prejavov sarkoidózy. Naopak, pribúdajú kauzistické informácie o prípadoch sarkoidózy, ktoré daná liečba vyvolala. V klinickom obraze anti-TNF-alfa indukovanej sarkoidózy dominuje pľúcna a kožná forma ochorenia. V súbornej práci 38 pacientov malo 74% pľúcnu formu a 29% kožné prejavy sarkoidózy, aj s 2 prípadmi erythema nodosum. Literárne zdroje udávajú výskyt sarkoidózy u 0,04% pacientov liečených TNF-alfa inhibítormi [27].

Alopetia areata

Patogenéza areátnej alopécie je spojená s TNF-alfa, ktorý, ako bolo dokázané na štúdiách in vitro, inhibuje rast vlasového folikulu. V klinických štúdiách s etanerceptom nebola potvrdená efektivita anti-TNF-alfa liečby areátnej alopécie. V literatúre sú však popísané prípady novovzniknutých

prejavov areátnej, totálnej a univerzálnej alopécie u pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami [28, 29]. Etiopatogenézu vzniku areátnej alopécie si niektorí autori vysvetľujú, podobne ako u TNF-alfa indukovanej psoriázy. Pri tlmení účinkov TNF-alfa dôjde k dysregulácii cytokínov a následnej produkcii TNF-alfa, ktorý má za následok spustenie patologického procesu [29]. Na lepšie pochopenie etiopatogenézy vzniku areátnej alopécie pri anti-TNF-alfa liečbe je potrebný ďalší výskum danej problematiky.

Iné kožné prejavy

Prípady novovzniknutej dermatomyozitídy a polymyozitídy u pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami boli popísané vo viacerých prácach. Väčšina pacientov mala reumatické ochorenie. Autori predpokladajú možný súvis prítomnosti anti-Jo-1 protilátok a anti-TNF-alfa liečby vo vzťahu k novovzniknutej dermatomyozitíde a polymyozitíde u pacientov s RA [30]. Medzi ďalšie kožné prejavy imunitne mediovanej reakcií patria prejavy vitiliga, lokalizovaná morfea, lichenoidné prejavy a granuloma annulare.

Literatúra

1. Nordgaard-Lassen, I., Dahlerup, J.F., Belard, E., Gerstoft, J., Kjeldsen, J., Kragballe, K., Ravn, P., Sørensen, I.J., Theede, K., Tjellesen, L.: Danish Society for Gastroenterology. 2012. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan Med J* 2012; 59(7): C4480.
2. Burmester, G.R., Panaccione, R., Gordon, K.B., McIlraith, M.J., Lacerda, A.P.: Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72(4): s. 517 – 524.
3. Zeltser, R., Valle, L., Tanck, C., Holyst, M.M., Ritchlin, C., Gaspari, A.A.: Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha-receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol* 2001; 137(7): s. 893 – 899.
4. Vermeire, S., Van, A.G., Rutgeerts, P.: Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: s. 101 – 112.
5. Miehsler, W., Novacek, G., Wenzl, H. et al.: A decade of infliximab: the Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: s. 221 – 256.
6. Steenholdt, C., Svenson, M., Bendtzen, K., Thomsen, O., Brynskov, J., Ainsworth, M.A.: Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(1): s. 51 – 58.
7. Candon, S., Mosca, A., Ruemmele, F., Goulet, O., Chatenoud, L., Cezard, J.P.: Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clin Immunol* 2006; 118: s. 11 – 19.
8. Vultaggio, A., Matucci, A., Nencini, F. et al.: Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy* 2010; 65: s. 657 – 661.
9. Quercia, O., Emiliani, F., Foschi, F.G., Stefanini, G.F.: Adalimumab desensitization after anaphylactic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(6): s. 547 – 548.
10. Krieckaert, C.L., Bartelds, G.M., Lems, W.F., Wolbink, G.J.: The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther* 2010;12(5): s. 217.
11. Wollina, U., Hansel, G., Koch, A., Schonlebe, J., Kostler, E., Haroske, G.: Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthema: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: s. 1 – 14.
12. Ko, J.M., Gottlieb, A.B., Kerbleski, J.F.: Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatol Treat* 2009; 20: s. 100 – 108.
13. Collamer, A.N., Battafarano, D.F.: Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: s. 233 – 240.

14. Joyau, C., Veyrac, G., Dixneuf, V., Jolliet, P.: Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(5): s. 700 – 706.
15. Duffin, K.C., Woodcock, J., Kreuger, G.G.: Genetic variations asociated with psoriasis and arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 101-113.
16. De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007; 143: s. 223 – 231.
17. Chang, C., Gershwin, M.E.: Drug-induced lupus erythematosus. Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2011; 34: s. 357 – 374.
18. Marzano, A.V., Vezzoli, P., Crosti, C.: Drug induced lupus: an update on its dermatological aspects. *Lupus* 2009; 18: s. 935 – 940.
19. Antonov, D., Kazandjieva, J., Etugov, D., Gospodinov, D., Tsankov, N.: Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004; 22: s. 157 – 166.
20. Vedove, C.D., Simon, J.C., Girolomoni, G.: Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF α agents . *JDDG* 2012; 10: s. 889 – 897.
21. Atzeni, F., Turiel, M., Capsoni, F., Doria, A., Meroni, P., Sarzi-Puttini, P.: Autoimmunity and anti-TNF- α agents. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: s. 559 – 569.
22. Williams, V.L., Cohen, P.R.: TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol* 2011; 50: s. 619 – 625.
23. Marcoux, B.S., De Bandt, M.: Vasculitides induced by TNF α antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006; 73: s.710 – 713.
24. Ramos-Casals, M., Perez-Alvarez, R., Diaz-Lagares, C., Cuadrado, M.J., Khamashta, M.A.: Autoimmune diseases induced by biological agents. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9: s. 188 – 193.
25. Mohan, N., Edwards, E.T., Cupps, T.R., Slifman, N., Lee, J.H., Siegel, J.N.: Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *J Rheumatol* 2004; 31: s. 1955 – 1958.
26. Tsiamoulos, Z., Karamanolis, G., Polymeros, D., Triantafyllou, K., Oikonomopoulos, T.: Leukocytoclastic vasculitis as an onset symptom of Crohn's dis ease. *Case Rep Gastroenterol* 2008; 2: s. 410 – 414.
27. Daïen, C.I., Monnier, A., Claudepierre, P., Constantin, A., Eschard, J.P., Houvenagel, E.: Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology* 2009; 48: s. 883 – 886.
28. Beccastrini, E., Squatrito, D., Emmi, G., Fabbri, P., Emmi, L.: Alopecia areata universalis during off-label treatment with Infliximab in a patient with Behçet disease. *Dermatol Online J* 2010; 16(9): s. 256 – 259.
29. Hernández, M.V., Meineri, M., Sanmartí, R.: Skin lesions and treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Reumatol Clin* 2013; 9(1): s. 53 – 61.
30. Ishikawa, Y., Yukawa, N., Ohmura, K., Hosono, Y., Imura, Y., Kawabata, D.: Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2010; 29: s. 563 – 566.

Aktuálne požadovaná potreba registrov biologickej liečby psoriázy v podmienkach Slovenska, prehľad situácie v krajinách EÚ (The current required need of the registries of the biological treatment of psoriasis in the conditions of Slovakia; the survey of the situation in the EU countries)

Šutka, R., Pěč, J.,

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

Súhrn

Zavedenie nových farmakoterapeutických postupov v poslednej dekáde kladie vo zvýšenej miere dôraz na vytvorenie nových odporúčaní pre liečbu založenú na dôkazoch z reálnej praxe. Zaviedli sa obrovské databázy vo všeobecnosti nazývané liečebné registre boli zavedené na zbieranie údajov o efektívnosti liečby vyjadrenej účinkom, bezpečnosťou a dlhodobým prežívaním liečeného pacienta. Dôležitosť registrov vzrástla spolu so zavedením biologickej liečby. Nové molekuly vo svojej triede boli uvádzané na trh podmienene, s povinnosťou doložiť dodatočne napríklad údaje o bezpečnosti. Na zber týchto údajov boli lekármi distribuované namiesto papierových formulárov elektronické formuláre Technológie eHealth poskytli lekármi centralizované a viac užívateľsky „prívetivé“ aplikácie. Napriek snahe zosúladiť štruktúru registrov v jednotlivých krajinách existuje medzi nimi veľká variabilita. Hlavným cieľom tohto článku je poskytnúť zdravotníckym autoritám súhrnné porovnanie aktuálnej situácie v oblasti registrov biologickej liečby, ktoré už boli spustené v mnohých krajinách sveta.

Kľúčové slová: liečebný register, ložisková psoriáza, biologická liečba, účinnosť, bezpečnosť, eHealth, HTA – hodnotenie zdravotníckych technológií

Abstract

The introduction of new pharmacotherapeutic entities in the last decade accentuates the necessity to set up treatment guidelines based on a real life evidence. Large databases commonly called therapy registries are implemented to collect data on therapy effectiveness in terms of effectiveness, safety and long-term survival of the patient undergoing the therapy. The importance of registries was raised together with the introduction of biological therapies. New molecules in their class were introduced to the market conditionally, with the obligation to provide additional data, e.g. data about safety. For the collection of these data the physicians distributed electronic forms instead of paper forms. The eHealth technologies provided physicians with centralized, more user-friendly applications. Despite tremendous effort to synchronize the structure of registries among many different countries, great differences are visible. The main objective of this article is to provide healthcare authorities with comprehensive comparison and up-to-date information regarding plaque psoriasis registries which were launched throughout the world.

Key words: therapy registry, register, plaque psoriasis, biology therapy, effectiveness, safety, eHealth, HTA – health technology assessment

V posledných rokoch začali hrať významnú úlohu v liečbe psoriázy viaceré molekuly pôsobiace na rôznych úrovniach zápalového procesu. Očakáva sa od nich vyššia účinnosť a menšia toxicita [1]. Lieky sa všeobecne nazývajú biologikami, pretože sú získané zo živých organizmov alebo ako produkty ich metabolizmu. Adalimumab, etanercept, infliximab a ustekinumab boli Európskou agentúrou pre lieky (EMA) zaregistrované na liečbu dospelých so stredne ťažkou až závažnou psoriázou s plakmi u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú, alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu a UVA svetlom (PUVA). Pred schvaľovacím procesom prešli všetky registračnými

klinickými skúšaniami, ktoré hodnotili bezpečnosť a efektívnosť, väčšinou iba v porovnaní voči placebo a počas krátkoho obdobia.

Výrobný proces, pri ktorom sa biologiká získavajú, je výrazne komplexnejší ako pri produkcii konvenčných liekov. Výrazný je aj rozdiel v celkových nákladoch na jednotku získanej purifikovanej účinnej látky. Zavedenie týchto liekov do klinickej praxe môže preto predstavovať aj podstatné zvýšenie nárokov na finančné zdroje pre zdravotné systémy jednotlivých členských krajín.

Zdravotný systém a jeho jednotlivé subjekty sa čoraz častejšie stretávajú s potrebou dostupnosti dát z reálnej klinickej praxe. Nevyhnutnými sa stávajú najmä pri vstupe

nových terapeutických, resp. diagnostických modalít do klinickej praxe, keď existuje značná neistota ohľadom naplnenia očakávaní vyplývajúcich z výsledkov klinických štúdií. Z tohto dôvodu stále viac rezonuje potreba existencie dát z reálnej klinickej praxe, ktoré by pomohli posúdiť klinický prínos a bezpečnosť lieku v bežných podmienkach, a tým pomohli posúdiť aj jeho nákladovú účinnosť a dopad na finančné zdroje zdravotného systému [2].

Na sledovanie a zaznamenávanie všetkých zmien objektivných parametrov sú v priebehu času navrhované sofistikované modely sledovania účinnosti, dlhodobej bezpečnosti a nákladovosti liečby v klinickej praxi. Tieto sa všeobecne nazývajú registrami biologickej liečby.

Biologická liečba

Biologická liečba (biologiká) spôsobila revolúciu v manažmente psoriázy. Systémová liečba nedokáže vždy naplniť očakávania lekára a ani pacienta. V stredoeurópskom priestore neboli lekári spokojní s výsledkami štandardnej systémovej liečby až u 53% pacientov. Nízka adhérenca a spolupráca pacienta je aj pri použití lokálnej liečby. Biologiká sú rekombinantné bielkoviny (monoklonové protilátky, fúzne proteíny) používané na modifikáciu biologickej odpovede, aplikované subkutánne alebo intravenózne. Ich účinok sa prejavuje na molekulárnej úrovni, extracelulárne, napr. blokádou receptorov alebo inaktíváciou ligandov cez permanentnú alebo dočasnú väzbu. Tri inhibítory TNF- α (adalimumab, etanercept, infliximab) a monoklonová protilátka proti IL12/23 (ustekinumab) sú registrované v indikácii na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou s ložiskami u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú, alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu s UVA svetlom (PUVA). Tak z medicínskeho, ako aj etického hľadiska je otázne, či by sa malo naďalej postupovať podľa zaužívanej liečebnej stratégie, kde pacient po zlyhaní lokálnej liečby podstúpi fototerapiu, prípadne najstaršiu liečbu retinoidmi a metotrexátom. Následne sa pacient lieči cyklosporínom a nakoniec biologikami. Podľa aktuálnej praxe by rozhodnutie o najvhodnejšej liečbe malo vychádzať z posúdenia individuálneho prípadu na základe veku, pohlavia, aktivity ochorenia, predchádzajúcej liečby, pridružených ochorení, vplyvu na kvalitu života a prítomnosť psoriatickej artritídy. Širšiemu použitiu bráni nízka penetrácia systémovej liečby medzi pacientmi s ťažším stavom ochorenia. Vysoká nákladovosť liečby zase obmedzuje jej využitie v prvej línii liečby [3, 4, 5, 6, 7, 8].

Biologiká sú extrémne účinné; 25% pacientov dosiahne zlepšenie PASI 75 do 3,5 týždňa v prípade infliximabu a do 6,6 týždňa v prípade etanerceptu. Z údajov randomizovaných klinických skúšaní sú na základe krátkodobej účinnosti a bezpečnosti považované za rovnocenné. Rozdiely v dlhodobom prežívaní na liečbe bolo možné odhaliť až analýzou výsledkov zo štúdií 4. fázy alebo registrov biologickej liečby. Počas užívania anti-TNF dochádza u pacientov k progresii non-adherencie k liečbe. Hlavnou príčinou je strata účinnosti liečby, nasledovaná prejavom nežiaducich účinkov [9, 10, 11].

Skúsenosti z reumatológie naznačujú, že v priebehu dlhodobej liečby sa môžu u niektorých pacientov vytvárať neutralizujúce protilátky, ktoré majú potenciál znižovať terapeutickú odpoveď [12].

Z pohľadu bezpečnosti boli definované základné pravidlá použitia anti-TNF nasledovne:

1. anti-TNF liečba je kontraindikovaná u pacientov s akútnymi, vážnymi infekciami. Riziko vážnych infekcií je najsledovanejší bezpečnostný parameter [13];
2. každý pacient by mal byť pred liečbou testovaný na prítomnosť latentnej tuberkulózy infekcie; všeobecne nazývaný IGRA test [14, 15];
3. nepoužívať súbežne s vakcináciou živými vakcínami;
4. liečba by sa nemala používať u pacientov s demyelinizačným ochorením, napr. skleróza multiplex, ani u prvostupňových príbuzných týchto pacientov;
5. na základe informácií o rozvinutí nového alebo zhoršovania chronického kongestívneho srdcového zlyhania sa u tejto skupiny pacientov odporúča opatrnosť;
6. pacienti by mali byť pravidelne skrínovaní kvôli riziku reaktívacie hepatitídy B [16].

V ostatnom čase sa na základe analýz údajov z obrovských databáz – registrov pacientov začína klásť dôraz aj na ďalšie potenciálne riziká súvisiace s používaním biologickej liečby.

Použitie monoklonových protilátok anti-TNF môže spôsobiť zvýšené riziko výskytu herpes zoster. Imunosupresia môže byť zodpovedná aj za reaktíváciu cytomegalovírusu [17, 18].

Potenciálne riziko onkologických ochorení (lymfómov alebo solidných tumorov) sa zmieňuje v meta-analýzach v súvislosti s použitím anti-TNF liečby v závislosti od použitej dávky. Analýza dát z registrov nepotvrdila tento fakt, ale ukázala súvis medzi zvýšeným rizikom nemelanómových nádorov kože u pacientov liečených anti-TNF. U melanómových sa nedosiahla štatistická významnosť. Nedá sa vylúčiť ani vplyv predchádzajúcej liečby, hlavne fototerapie. Riziko lymfómov bolo zvýšené oproti bežnej populácii, ale je štatisticky nevýznamné, ak vieme, že samotné ochorenie PsO zvyšuje riziko výskytu Hodgkinových a kožných T-bunkových lymfómov [19, 20, 21, 22, 23, 24].

Hepatotoxicita, ktorá sa pri použití monoklonových protilátok klinicky prejavovala signifikantným zvýšením pečeňových testov, vymizla po zmene liečby na fúzny receptor etanercept, hoci aj pri ňom boli hlásené podobné prípady [25].

Rovnako by sa mala opatrnosť dodržiavať pri hematologických komplikáciách, kde trombocytopenia u anti-TNF liečených pacientov môže byť prejavom nežiaduceho účinku liečby [26].

Bežnými nežiaducimi účinkami sú reakcie v mieste vpichu. Tieto sa vyskytujú v 15% prípadov pacientov liečených adalimumabom alebo infliximabom a až u 35% pacientov liečených etanerceptom. Dáta z klinických skúšaní

naznačujú, že podobne, ale v nižšej frekvencii sa budú aplikačné reakcie vyskytovať aj pri ustekinumabe. Reakcie majú zvyčajne ľahký priebeh a odoznejú spontánne alebo sa manažujú podaním kortikosteroidov. Ďalšie pokračovanie liečby môže byť podmienené kožnými testami [16, 27, 28].

V roku 2007 boli publikované odporúčania ako postupovať s liečbou psoriázy v prípade tehotenstva. Medzitým sa objavilo množstvo kontroverzných výsledkov, hlavne z oblasti reumatológie a gastroenterológie. FDA klasifikuje anti-TNF lieky na liečbu psoriázy ako kategóriu B (bez dôkazov o rizikách pre ľudí). Napriek pozitívnym informáciám z poslednej doby sa ženám vo fertilnom veku, podľa SPC jednotlivých biologických liekov, striktne odporúča používať primeranú antikoncepciu, aby sa predišlo gravidite a pokračovať v jej používaní od 3 týždňov do 6 mesiacov po ukončení liečby [29, 30, 31, 32, 33, 34].

Použitie biologickej liečby pri starších ľuďoch je ovplyvnené vysokou frekvenciou výskytu komorbidít, t.j. kardiovaskulárne a renálne ochorenia, diabetes. Terapia súbežných ochorení často zhoršuje samotnú psoriázu (napr. β -blokátory, NSAID, ACE-inhibitory, atď.), alebo dochádza k liekovým interakciám. Použitie anti-TNF u starších pacientov si zvyčajne nevyžaduje zmenu dávkovania, aby nedochádzalo k „podliečeniu“, iba z dôvodu aplikácie šetrnejšieho režimu. Účinnosť a bezpečnosť jednotlivých biologík je v tejto populácii podobná. Na rozdiel od systémovej liečby sú biologiká účinnejšie; napríklad etanercept má menej vedľajších účinkov [35, 36, 37, 38].

Jediná biologická liečba s indikáciou pediatrická psoriáza s ložiskami je etanercept. Používa sa u detí od 6 rokov v dávke závislej od hmotnosti (0,8 mg/kg/týždeň, max. 50 mg/týždeň). Má potvrdenú dlhodobú účinnosť a bezpečnostný profil [39, 40].

Pacientské registre

Pacientské registre sú prospektívne, observačné sledovania pacientov s rovnakým ochorením, ktoré zahŕňajú prospektívny zber vopred zadefinovaných klinických, ekonomických, alebo pacientmi uvádzaných údajov. Väčšinou ide o informácie popisujúce klinický stav pacienta (história, vyšetrenia, laboratórne testy, údaje uvádzané pacientom a pod.) a údaje, ktoré lekári používajú na diagnostiku a liečbu pacienta, ale aj údaje hodnotiace úroveň starostlivosti či nákladovosť liečby. Aspoň jeden zbieraný parameter je aktívny, čo značí, že je zbieraný v súlade s cieľom registra. Pacientske registre v ideálnom prípade zahŕňajú širokú, neselektovanú patientsku populáciu, a preto v porovnaní s klinickými skúšaniami poskytujú údaje o reálnom manažmente pacientov a o výsledkoch liečby. Sledovania väčšinou nie sú časovo limitované a poskytujú dlhodobé údaje o manažmente pacientov [2].

Zatiaľ čo klinické skúšania poskytujú údaje o liečebnom efekte v prísne kontrolovaných podmienkach, výsledky sa často rozchádzajú s dátami získanými pri sledovaní bežnej populácie, ktorej je intervencia poskytovaná v období po registrácii lieku. Chýbajú tiež údaje o dlhodobom prospechu z liečby. Naopak, v registroch sa zhromažďujú dáta so širokým populačným záberom a hodnotí sa starostlivosť

tak, ako je aktuálne poskytovaná. V podmienkach reálneho života pacienta sú údaje z registrov reprezentatívnejšie. Registre rovnako zhromažďujú post-marketingové údaje o bezpečnosti pri odhalení vedľajších účinkov, nezachytených vo fáze klinického skúšania. Prispieva to k prevencii potenciálnych skrytých rizík ako aj k podpore tzv. dvojstupňového procesu registrácie s využitím statusu podmienenej registrácie, keďže by sa niektoré inovatívne lieky mohli dostať k pacientom skôr. Účinnosť a bezpečnosť sú v registroch najčastejšie sledované parametre. Využívajú ich však stále častejšie aj napr. poskytovatelia, sledujúci kvalitu poskytovanej starostlivosti (adherencia ku klinickým odporúčaniam a hodnotenie zdravotníckych výkonov) a platcovia, vyžadujúci farmakoeconomické výstupy o nákladovej efektívnosti (HRQoL, využívanie zdrojov v systéme zdravotníctva a spokojnosť pacienta) [41, 42, 43].

Pri klinických skúšaníach a patientských registroch sa stretávajú dva odlišné pohľady. „Hodnotiaci“, postavený na randomizovaných kontrolovaných skúšaníach a „observačno-vysvetľujúci“, ktorý sa snaží napr. analýzou kauzistických informácií objaviť nové súvislosti a podporiť ďalší vývoj v terapeutickú praxi. Obe sú postavené na iných základoch, vyznávajú inú hierarchiu posudzovania zdrojov validovaných informácií, a napriek tomu sú navzájom neoddeliteľne prepojené [44].

Výsledky získané v klinických skúšaníach sú stále považované za zlatý štandard klinických dôkazov, ale majú aj svoje limity:

- obmedzený počet sledovaných pacientov [45];
- obmedzená doba expozície pacienta [45, 46];
- obmedzenia v zaraďovaní určitých skupín pacientov s komorbiditami [46, 47];
- obmedzené možnosti sledovať dlhodobý bezpečnostný profil, najmä vzhľadom na prirodzene zvýšené riziko výskytu infekcií alebo malignít v populácii psoriatikov [47, 48, 49].

Pacientské registre sa stali dôležitým nástrojom v epidemiologických štúdiách chronických ochorení. Rozdeľujeme ich podľa účelu na:

1. Administratívne – na identifikáciu pacientov s konkrétnou diagnózou, ktorí sa potom v rámci epidemiologických štúdií využívajú pri odhade prevalencie diagnózy. Údaje sa obmedzujú na základné demografické fakty o pacientovi. Pomocou nich sa môže zistiť asociácia medzi základným a sprievodným ochorením, napr. malignita u psoriatika [50];
2. Klinické – slúžia špecificky v sledovaniach jedného lieku, alebo skupiny liekov. Evidujú napríklad všetkých pacientov s určitým ochorením, ktorým bola predpísaná konkrétna liečba, na posúdenie krátkodobého a dlhodobého zdravotného rizika [51].
3. Dlhodobé observačné – sú náročné na množstvo zbieraných dát. Okrem demografických údajov a údajov o lieku sa zapisujú aj informácie o ochorení a jeho priebehu. To umožňuje sledovať progresiu ochorenia, potenciálne vedľajšie účinky alebo liekové interakcie.

Sú to veľké klinické databázy využívajúce rozsiahlu IT infraštruktúru. Verejnosti sú známe ako napr. registre biologickej liečby v reumatológii. Vďaka nim je možné získať:

- dôkazy o účinnosti a bezpečnosti biologickej liečby v reálnom živote pacienta;
- informácie o udalostiach vyžadujúcich prísnejší dohľad, vrátane rizika vzniku infekcií a malignít;
- porovnanie ku kontrolnej skupine alebo údajom v iných národných registroch;
- informácie o dĺžke zotrvania pacienta na liečbe (adherencia a spolupráca pacienta pri liečbe), ktoré môže byť časovo ohraničené, ale aj neobmedzené.

Sledovanie by malo byť regulované prísnyimi pravidlami a spĺňať kritériá systému [46, 45, 52].

4. Genetické – obsahujú záznamy nielen od pacientov, ale aj od ich rodinných príslušníkov. Sú náročné z pohľadu zberu nielen klinického, ale aj biologického materiálu [50].

História registrov

História patientských registrov siaha až do biblických čias, kde sa v 3. knihe Mojžišovej „Leviticus“ píše o zaznamenávaní prípadov lepy (povrchovo sa prejavujúceho trestu za hriech), ako jedného z najväčších ochorení danej doby. Prvý onkologický register bol zriadený v roku 1728 v Londýne. Sir Percival Potts vo svojej práci z roku 1775 o nádore semenníkov (spinocelulárnom karcinóme) u kominárov pravdepodobne našiel kauzálny súvis medzi ochorením a profesionálnou expozíciou práve v údajoch o pacientoch. Všeobecné údaje o prevalencii nádorových ochorení sa začali po prvý raz hlásiť pre štatistické zisťovanie v roku 1904 v Nemecku. Následne začali vznikať najmä popri nemocniciach lokálne a regionálne registre. Prvý celoštátny onkologický register bol zriadený v Nórsku a Dánsku hneď po II. svetovej vojne [53].

Povinné hlásenie zhubných nádorov sa v bývalom Československu zaviedlo v roku 1952. V roku 1976 vznikol Národný onkologický register Slovenskej socialistickej republiky. Neskôr sa rozšíril na územie celého štátu a údaje sa retrospektívne doplnili až do roku 1968. Register založil, odborne a metodicky viedol až do roku 2005 doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc. [54].

Koniec 90. rokov dvadsiateho storočia priniesol vďaka pokroku v biotechnológiách výraznú zmenu do štandardných liečebných postupov, založených na používaní liekov odvodených od chemických zlúčenín. Nové prístupy využívajúce in vitro syntetizované molekuly bielkovín boli zavedené do armamentária systémovej liečby autoimunitných zápalových ochorení. Situácia v liečbe reumatických ochorení, psoriázy a IBD však priniesla aj nové výzvy z pohľadu sledovania krátkodobej a dlhodobej účinnosti a bezpečnosti. Imunosupresívna terapia je potenciálnym rizikovým faktorom vzniku lymfoproliferatívnych malignít

a závažných život ohrozujúcich infekcií. Prvé biologické lieky boli registrované na liečbu reumatoidnej artritídy. Na dohľad nad ich správnym používaním zaviedli európske krajiny patientské registre. Prvé vznikli v škandinávskych krajinách a boli postavené na regionálnych klinických databázach reumatických pacientov liečených systémovou liečbou. V roku 2000 bol na pôde EULAR navrhnutý systém epidemiologického dozoru nad dlhodobým rizikom liečby biologikami. Zapojené boli 3 krajiny: Švédsko, Holandsko a Veľká Británia, nakoľko mali zavedený centralizovaný systém zdravotníctva a národné mortalitné a onkologické databázové registre. Projekt bol financovaný zo zdrojov farmaceutického priemyslu, ale výstupy boli hodnotené nezávislým výborom pre dohľad nad údajmi a štatistikou. Informácie sa získavali formou dotazníkov pacientov, kontrolou zdravotnej dokumentácie a skenovaním prepojení na spomínané databázové registre [55, 56, 57].

Nie všetky európske krajiny mali rovnakú potrebu zaviesť registre biologickej liečby hneď pri jej príchode. Avšak už okolo roku 2003 začali prichádzať signály z prvotných analýz, potvrdzujúce dôležitosť sledovania bezpečnostných rizík. Napríklad v Dánskej databáze biologickej liečby v reumatológii (DANBIO), kde je evidovaných približne 90% všetkých pacientov liečených biologikami, bol analýzou údajov zaznamenaný nárast výskytu vedľajších účinkov o 20% oproti štandardnej evidencii dánskej medicínskej agentúry. Po celom kontinente tak v ďalšej dekáde vznikali reumatologické registre: SCQM-RA (Švajčiarsko), 1997; ROB-FIN (Fínsko), 1999; ARTIS (Švédsko), 1999; BSRBR (Spojené Kráľovstvo), 1999; DANBIO (Dánsko), 2000; BIOBADASER (Španielsko), 2000; NOR-DMARD (Nórsko), 2000; RABBIT (Nemecko), 2001; ATTRA (Česká republika), 2002; RATIO (Francúzsko), 2003; DREAM (Holandsko), 2003; GISEA (Taliansko), 2008. Najznámejší register v Spojených štátoch CORRONA bol zriadený v roku 2001 [58, 59, 60].

S pribúdajúcimi indikáciami jednotlivých biologík v oblasti liečby reumatických ochorení sa registre rozrastali o ďalšie populácie pacientov a pribúdali nové skupiny sledovaných parametrov. Lepšie pochopenie komplexných ochorení, akým je napríklad psoriatická artritída, si vyžiadalo a stále vyžaduje zber obrovského množstva informácií o klinickom stave, laboratórnych a rádiologických hodnotách v priebehu dlhého časového obdobia. Kvôli manifestácii ochorenia na kĺboch a koži sú pacienti sledovaní u reumatológa aj dermatológa, čo si vyžaduje úzku spoluprácu a koordináciu postupov. Riešením bolo rozšírenie existujúcich alebo vytvorenie nových samostatných registrov. Vzniklo aj množstvo registrov spravovaných farmaceutickými spoločnosťami z nariadenia regulačných orgánov. Tie pri schvaľovaní niektorých inovatívnych liekov na trh začali vyžadovať tzv. PASS (post-registračné štúdie bezpečnosti). Vedecká hodnota týchto databáz je však kvôli obmedzenému prístupu pre tretie strany nízka. Iba približne 1/3 post-marketingových sledovaní býva ukončená a niektoré sa vôbec nezačnú [61, 62, 63, 64, 65].

Najväčšou výhodou registrov v porovnaní s observačnými post-marketingovými štúdiami pod kontrolou farmaceutických firiem je, že v registroch sú pacienti sledovaní bez ohľadu na liek, ktorý užívajú. Do registra sú zaradení spravidla po predpísaní lieku a sledovanie pokračuje, aj keď je liečba ukončená alebo zmenená [46].

Na základe skúseností z iných diagnóz bolo zrejmé, že prípadné zavedenie registra v dermatológii by pri dlhodobom sledovaní bezpečnosti a účinnosti prispelo k:

- zisteniu klinickej účinnosti systémovej liečby psoriázy v kontexte celej populácie pacientov;
- identifikácii prognostických faktorov liečebnej odpovede alebo potenciálnych vedľajších účinkov;
- monitoringu systémovej liečby s dôrazom na dlhodobé a zriedkavé nežiaduce účinky, napr. infekcie, lymfómy a iné nádorové ochorenia;
- vytvoreniu štandardizovaného súboru dát na porovnanie systémovej kvality poskytovanej starostlivosti;
- zabezpečeniu dôkazov na vyvážené posúdenie prínosov a rizík intervencie v reálnej praxi a v dlhodobom meradle [66].

V súčasnosti sú uvedené do reálnej klinickej praxe nasledujúce registre biologickej liečby psoriázy :

Európske národné projekty

Holandsko

(AMC psoriasis registry) – 2005, prvý register psoriázy – regionálny; elektronická forma (offline); zameraný na biologickú liečbu; financované a pod záštitou Dermatologického oddelenia AMC (Academic medical center) – univerzitná nemocnica; 1 centrum; 150 pacientov (do roku 2009); [67]

<http://www.amc.nl/web/Research/ResearchAMC/AMC-a-glance.htm>

Inklúzne kritériá: pacient s novou alebo aj s predchádzajúcou predpísanou biologickou liečbou. Bez obmedzenia veku a bez informovaného súhlasu [68].

V Holandsku je aj ďalší register CAPTURE pri Radboud univerzite v Nijmegene (Medicínske centrum – odd. Dermatológie – poliklinika). Zriadený bol v roku 2005. Má regionálny charakter; 1 centrum; 173 pacientov (do roku 2011).

V populácii pacientov s detskou psoriázou existuje analógia CHILD-CAPTURE, ktorá zahŕňa pacientov vo veku 6 až 18 rokov [69, 70, 71].

Taliansko

(PSOCARE premenovaný na PSODIT) – 2005, celonárodný; elektronická forma (online); zameraný na účinnosť a dlhodobú bezpečnosť biologickej a systémovej liečby; financované Talianskou medicínskou agentúrou AIFA, pod záštitou neziskovej organizácie GISED (skupina na epidemiologický výskum v dermatológii), AIFA a patientskej organizácie

ADIPSO; 164 centier; viac ako 20170 (z toho približne 1/2 na biologikách, do roku 2010) pacientov [72, 67, 73].

<http://www.centrostudigised.it/psodit.html>

Inklúzne kritériá: pacienti s predpísanou novou alebo predchádzajúcou systémovou liečbou a pacienti s predpísanou biologickou liečbou. Vek ≥ 18 rokov. Podpísaný informovaný súhlas. Pacienti z RCT vylúčení [68].

Švédsko

(PSOREG) – 2006, celonárodný; elektronická forma (online), funkcionálna vo forme pomôcky pre klinickú prax; zameraný na dlhodobú bezpečnosť a účinnosť biologickej a systémovej liečby a identifikáciu cieľových fenotypov umožňujúcich individualizovanú liečbu; financovaný z grantov verejných inštitúcií a farmaceutických firiem, pod záštitou Rady pre zdravotníctvo a sociálnu starostlivosť; 50 centier; 3127 pacientov (do roku 2011) [74, 75, 67].

<http://www.psoreg.com/>

Inklúzne kritériá: pacienti s biologickou alebo systémovou liečbou. Podpísaný informovaný súhlas. Bez vekového obmedzenia [68].

Dánsko

(DERMBIO) – 2007, celonárodný; elektronická forma (online) postavená na „opensource“ softvéri; zameraný na účinnosť a bezpečnosť biologickej liečby a kontrolu kvality liečby v jednotlivých centrách; financovaný z účelovo neviazaných grantov farmaceutických spoločností rovným dielom pod záštitou a správou riadiaceho výboru pozostávajúceho z dermatologických špecialistov zastupujúcich 5 univerzitných oddelení a súkromné ambulancie; 5 nemocníc, 10 súkromných ambulancií, 1200 pacientov (do roku 2010) [11].

<https://dermbio.dk/>

Inklúzne kritériá: všetci pacienti s biologickou liečbou psoriázy sú povinne zaregistrovaní do národného registra [68].

Spojené kráľovstvo

(BADBIR) – 2007, celonárodný; elektronická forma; zameraný na dlhodobú bezpečnosť biologickej liečby v porovnaní so systémovou liečbou; financovaný účelovo viazanými prostriedkami od farmaceutických spoločností, pod záštitou Britskej asociácie dermatológov; 145 centier, 3176 pacientov (z toho 2193 na biologickej liečbe (do roku 2011)).

<http://www.badbir.org>

Inklúzne kritériá: pre biologickú liečbu – všetci začínajúci aj pokračujúci pacienti, ktorí dostali liečbu za posledných 6 mesiacov, ≥ 16 rokov, poskytnú informovaný súhlas; pre systémovú liečbu – všetci začínajúci aj pokračujúci pacienti, ktorí dostali liečbu za posledných 6 mesiacov, ≥ 16 rokov, poskytnú informovaný súhlas, PASI ≥ 10 a DLQI ≥ 10 , bez predchádzajúcej biologickej liečby [76].

Španielsko

(BIOBADADERM) – 2008, celonárodný; elektronická forma (online); zameraný na dlhodobú bezpečnosť biologickej liečby v porovnaní so systémovou liečbou, kvôli neskoršiemu zavedeniu registra bola časť dát získaná retrospektívne; financovaný zo zdrojov Španielskej akadémie dermatológie a venerológie (AEDV), Španielskej agentúry pre lieky a zdravotnícke pomôcky a rovným dielom od farmaceutického priemyslu, pod záštitou pracovnej skupiny pre psoriázu pri AEDV; 13 centier; 1793 pacientov (do roku 2012) [77, 78].

<https://biobadaser.ser.es/biobadaderm/>

Inklúzne kritériá: pre biologickú liečbu – všetci pacienti, ktorí chcú nastúpiť alebo skoro nastúpia na liečbu a chcú sa zapojiť do dlhodobého sledovania; pre systémovú liečbu – za každého pacienta na biologickej liečbe zaradený jeden pacient užívajúci MTX alebo CyA, nikdy neužívajúci biologickú liečbu [68].

Nemecko

(PSOBEST) – 2008, celonárodný; papierová forma (CRF) a od 2011 aj elektronická forma (online) využíva Med-DRA systém, ktorý je zameraný na dlhodobú účinnosť, bezpečnosť, prínos pre pacienta a liečebné režimy pri biologickej alebo systémovej liečbe psoriázy; financovaný je farmaceutickým priemyslom pod záštitou Nemeckej dermatologickej spoločnosti a Profesionálneho zväzu nemeckých dermatológov; 561 centier (458 ambulancií, 103 kliník); 2556 pacientov (z toho 808 na biologickej liečbe) (do roku 2012) [79].

<http://www.psobest.de>

Inklúzne kritériá: dospelí pacienti so stredne závažnou a závažnou PsO podľa Európskych odporúčaní, s artritídou alebo bez, vhodní na liečbu biologikom alebo systémovou liečbou. Podpísaný informovaný súhlas [68].

Česká republika

(BIOREP) – 2005 (zmodernizovaný v r. 2011, prvý register vo východnej Európe), celonárodný; elektronická forma (online); zameraný na dlhodobú účinnosť a bezpečnosť biologickej liečby; financovanie nie je úplne vyriešené, jeden rok prevádzky napr. sponzoroval aj sám predseda Českej dermatologickej spoločnosti (ČDS) z vlastných zdrojov, v súčasnosti je financovanie zabezpečené formou grantov farmaceutických spoločností a čiastočne príspevkov zdravotných poisťovní, ktoré údaje výročne využívajú. Software patrí súkromnej spoločnosti, ktorej ČDS platí ročný poplatok. Náklady na prevádzku v minimalistickej verzii sa odhadujú na 72 tis. Kč (r. 2010). Register je v správe ČDS ČLS JEP; 18 centier; viac ako 1000 pacientov (do roku 2012) [80, 81, 82, 83].

<https://www.biorep.cz/Login.aspx?ReturnUrl=%2f>

Inklúzne kritériá: údaje sú zapisované o všetkých pacientoch, ktorí vyhovujú indikačným kritériám (postavených na liekových indikáciách a medzinárodných odporúčaní) na začatie biologickej liečby [84].

Švajčiarsko

(SDNTT) – 2011, celonárodný; papierová a elektronická forma (online), postavený na základe PSOBEST (Nemecko); zameraný na sledovanie dlhodobého prínosu a bezpečnosti biologickej a systémovej liečby; financované z grantov farmaceutických firiem, pod záštitou Švajčiarskej dermatologickej spoločnosti pre dermatológiu a venerológiu; plán 50 centier (11 do roku 2014); 259 pacientov (do roku 2014, z toho 125 na biologickej liečbe).

<http://www.derma.ch/spec/SDNTT.html>

Inklúzne kritériá: dospelí pacienti s ložiskovou psoriázou alebo psoriatickou artritídou začínajúci biologickú alebo systémovú liečbu. Podpísaný informovaný súhlas. Pacient nesmie byť zaradený, ak sa zároveň participuje na klinickej štúdii [85].

Francúzsko

(PSOBIOTEQ) – 2012, celonárodný; elektronická forma (online); vznikol fúziou dvoch registrov: PSOBIO – akademický, vyvinutý v spolupráci dermatológov a epidemiológov, pod záštitou Národnej liekovej agentúry a Ministerstva zdravotníctva, zameraný na porovnanie účinnosti a bezpečnosti biologickej liečby voči konvenčnej systémovej liečbe. PSOTEQ – vytvorený farmaceutickými firmami na základe požiadavky od Francúzskej komisie pre transparentnosť, zameraný na sledovanie liečebných postupov pri biologickej liečbe v podmienkach reálneho života a na dlhodobý prínos liečby; predpoklad zapojenia 40 centier, 3000 pacientov (1:1) [86].

Odkaz na web stránku neexistuje.

Inklúzne kritériá: dospelí pacienti; skupina I. – liečení biologickou liečbou, skupina II. – liečení systémovou liečbou (MTX, CyA). Nemôžu byť zaradení pacienti, ktorí majú PsO ako sekundárne autoimunitné ochorenie. Podpísaný informovaný súhlas [68].

Rakúsko

(PSORA) – 2010, celonárodný; elektronická forma (online); zameraný na sledovanie dlhodobého prínosu, účinnosti a bezpečnosti biologickej a systémovej liečby; financovaný z grantu spoločnosti Pfizer, pod záštitou Rakúskej spoločnosti pre dermatológiu a venerológiu a Univerzity medicíny v Gratz; 15 centier; viac ako 1000 pacientov [87].

<http://www.meduni-graz.at/13818>

Inklúzne kritériá: neznáme

Európske nadnárodné projekty

PSONET – 2007,

európska sieť pre dozor nad dlhodobou účinnosťou a bezpečnosťou systémovej liečby psoriázy (European surveillance network to monitor the long term effectiveness and safety of systemic agents in the treatment of psoriasis).

Je to zoskupenie nezávislých európskych populačných patientskych registrov psoriázy a psoriatickej artritídy, liečených systémovou liečbou, vrátane biologickej; zameraný na klinickú účinnosť systémovej liečby v kontexte celej populácie, na identifikáciu prognostických faktorov, na základe ktorých bude možné predpovedať odpoveď na systémovú liečbu, monitorovanie vedľajších účinkov s dôrazom na neskoré alebo zriedkavé nežiaduce účinky; každý participujúci register je financovaný samostatne na národnej úrovni. Do roku 2010 bol projekt podporovaný z grantu Talianskej liekovej agentúry. Následne z grantu Európskej akadémie pre dermatovenerológiu a zo zdrojov Európskych rámcových programov. Na projekte spolupracuje 12 krajín (do roku 2013) [67].

<http://www.psonet.eu/cms/>

Mimoeurópske národné projekty

Izrael

(Clalit Health Services medical database) – 1997, celonárodný; elektronická forma (online, v reálnom čase); zameraný na 162 chronických ochorení, jednou z nich psoriáza vo všeobecnosti (od januára 2007); financovaný zo zdrojov zdravotného poistenia alokovaného najväčšiemu poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti v krajine. Clalit je neštátna, nezisková organizácia; 3500 centier; 506 pacientov (do roku 2010) [88].

<http://www.clalit-global.co.il/en/>

Inklúzne kritériá: všetci pacienti s novou alebo pokračujúcou biologickou alebo systémovou liečbou [68].

Austrália

(APR) – 2008, celonárodný; elektronická forma (online); zameraný na dlhodobú bezpečnosť a účinnosť zavedenej a novo prichádzajúcej biologickej liečby a jej vplyv na kvalitu života so psoriázou; financovaný z grantov súkromnej spoločnosti Epiderm a neziskovej nadácie Skin and cancer foundation. Zvyšok financií je z grantov farmaceutických spoločností, pod záštitou Austrálsko-ázijskej fakulty dermatológov; 9 centier; 500 pacientov (do roku 2012) [89].

<https://www.psoriasis.asn.au>

Inklúzne kritériá: dospelí pacienti so začínajúcou alebo pokračujúcou biologickou alebo systémovou liečbou. Podpísaný informovaný súhlas [68].

Malajzia

(DERMREG) – 2007, celonárodný; elektronická forma (online); zameraný na široké spektrum aspektov psoriázy s dôrazom na epidemiológiu ochorenia; financovaný Ministerstvom zdravotníctva Malajzie, Klinicko-výskumným centrom pri nemocnici v Kuala Lumpur a z grantov farmaceutického priemyslu pod záštitou Dermatologickej spoločnosti Malajzie; 14 centier; 6985 pacientov (do roku 2011) [90, 91].

<http://www.acrm.org.my/dermreg>

Inklúzne kritériá: všetci pacienti s dermatológom potvrdenou diagnózou psoriáza [92].

Egypt

(Egyptian Psoriasis Network) – 2012, celonárodný; elektronická forma (online); zameraním podobný registru v Malajzii; nie sú dostupné ďalšie detailné informácie.

<http://egyptianpsoriasisnetwork.com/>

USA

(CORRONA) – Národná nadácia pre psoriázu (National Psoriasis Foundation) a Konzorcium severoamerických reumatologických výskumníkov (Corrona, Inc.) sa v januári 2014 dohodli, že spoločne vytvoria patientský register najbežnejšieho autoimunitného ochorenia v Spojených štátoch [93].

<http://www.psoriasis.org>

Medzinárodné a priemyslom kontrolované projekty

PSOLAR – 2007, medzinárodný; Register dlhodobého hodnotenia psoriázy (Psoriasis longitudinal assessment and registry), zameraný na hodnotenie bezpečnosti liečby psoriázy a psoriatickej artritídy ustekinumabom a infliximabom v porovnaní so štandardnou liečbou (inou biologickou, systémovou aj lokálnou); financovaný spoločnosťou CentocorOrthoBiotechservices ako IV. fáza – observačná štúdia; 266 centier vo viacerých krajinách sveta; 12.097 pacientov (do roku 2014).

Odkaz na web stránku neexistuje.

Inklúzne kritériá: dospelí pacienti liečení lokálnou, systémovou alebo biologickou liečbou psoriázy a psoriatickej artritídy, ak je pacient postihnutý súbežne. Podpísaný informovaný súhlas [94, 95].

Budúcnosť a limity patientskych registrov

Mnohé z vyššie uvedených registrov majú vo svojich stanovách uvedený začiatok a koniec sledovania, s možnosťou predĺženia. Je pravdepodobné, že v blízkej budúcnosti sa bude portfólio nielen biologických liekov, ale aj liekov označených ako malé molekuly ďalej rozširovať, bez možnosti priameho porovnania v „head to head“ klinických skúšaní (Tabuľka č. 1). Opodstatnenie dlhodobého pokračovania existujúcich ako aj vzniku nových databáz je preto zrejmé [96].

Údaje z reálneho života získané na reprezentatívnej vzorke populácie pacientov sa javia ako dostatočné pre posúdenie väčšiny sledovaných klinických parametrov. Dôležité je však zobrať do úvahy aj limity patientskych registrov.

Najdôležitejším je, že nový liek nemôže byť zaregistrovaný, pokiaľ nedoloží výsledky z klinických skúšaní. Druhým, veľmi podstatným obmedzením, je potenciálna zmatečnosť, ktorá vyplýva z podstaty observačných štúdií:

- nemajú tak prísne inklúzne kritériá a protokoly ako randomizované klinické skúšania;
- výskumné metódy a kvalita dát záleží od individuálneho prístupu zadávajúceho;
- z dôvodu dlhodobého sledovania má adherencia k liečbe u pacientov a u samotného lekára výrazný vplyv na celkový výsledok;
- návrh, príprava, realizácia a prezentácia projektu sa neradia jednotnými pravidlami.

Prvé tri obmedzenia sú dané prostredím a možnosť ich ovplyvnenia je minimálna. Posledné obmedzenie sa v poslednej dobe stalo predmetom diskusií. Existujú iniciatívy medzinárodných pracovných skupín vytvoriť jednotné odporúčania pre správne reportovanie observačných štúdií, napr. STROBE. Pacientské registre nám dnes nedokážu zodpovedať otázku, ktorý liek je najefektívnejší alebo najbezpečnejší, hoci množstvo získaných dát môže evokovať superioritu určitého biologika. Predpoklad musí byť najskôr potvrdený randomizovaným porovnávacím klinickým skúšaním a za prísnych podmienok daných protokolom [97, 98, 99].

Tabuľka č. 1

Cieľová molekula	Mechanizmus účinku	Liečba	Liek
IL-17	Produkovaný Th17	Protilátky proti IL-17 a jeho receptoru	Secukinumab (Novartis)
	Pozitívne reguluje tvorbu zápalových chemokínov		LY-2439821 (Eli Lilly)
			AMG-827 (Amgen)
IL-22	Produkovaný Th22	Protilátky proti IL-22	Fezakinumab (Pfizer)
	Indukuje epidermálnu hyperpláziu a akantózu Zabraňuje epidermálnej terminálnej diferenciácii		
JAK	Iniciuje transdukcii kľúčových zápalových cytokínov Indukuje diferenciáciu Th17	Inhibitory JAK	Tofacitinib (Pfizer) VX-509 (VertexPharma)
			Fostamatinib (Rigel)
			INCB-018424 (IncyteCorp.)
P38 kináza	Aktivuje produkciu cytokínov	Inhibitor P38 kinázy	BMS-582949 (Bristol-MyersSquibb)
Proteinkináza C	Aktivácia T buniek	Inhibitor PK-C	Sotrastaurin (Novartis)
Kalcineurín	Aktivácia T buniek	Inhibitor kalcineurínu	Voclosporín (IsotechnikaPharma)
Adenosín	Podporuje produkciu zápalových buniek a cytokínov	Inhibitor receptoru pre Adenosín A3	CF-101 (Can-Fite)
PDE4	Signálna dráha produkuje zápalové cytokíny	Inhibitor PDE4	Apremilast (Celgene)

Záver

Od svojho uvedenia do therapeutickej praxe v liečbe stredne ťažkej a ťažkej psoriázy s ložiskami ukázali publikované výsledky randomizovaných klinických skúšaní s biologikami, ich výrazný prínos v krátkodobom horizonte. Niektoré práce naznačujú, že efekt vybraných zástupcov z triedy systémovej liečby, s výnimkou infliximabu, je v prvých 12 týždňoch výraznejší. Z analýzy údajov švédskeho registra PSOREG vyplýva, že pacienti zo zmeny systémovej liečby na biologickú jednoznačne profitujú [100, 101]. Informácie o dlhodobom klinickom účinku a bezpečnosti v podmienkach reálneho života sú však nekonzistentné. Pretože vzájomné porovnania (head to head) jednotlivých zástupcov biologického portfólia v RCT sú iba ojedinelé, nedajú sa výsledky získané v rôznych podmienkach extrapolovať na bežnú populáciu. Hlavne dlhodobá bezpečnosť bola dôvodom na zavádzanie národných registrov biologickej liečby v dermatológii. Z talianskeho registra PSOCARE napríklad vyplynulo, že zmena jedného anti-TNF na druhý pri nedostatočnom efekte alebo výskyte nežiaduceho účinku môže byť pre pacienta prospešná [102].

Na základe skúseností v reumatológii začali na území Európskej únie vznikať, väčšinou z iniciatívy odborných spoločností, pracovné skupiny, združujúce odborníkov z rôznych oblastí. Výsledkom ich práce bolo vytvorenie databázových nástrojov na sledovanie dlhodobého prínosu biologickej liečby. Napriek čiastočnej podobnosti sú socio-ekonomické a politické rozdiely v zdravotných systémoch rôznych krajín využívajúcich registre dôvodom na zavedenie registra v každej jednotlivkej krajine s tým, že sledované parametre by mali byť podobné, aby ich bolo možné navzájom porovnávať [103].

Napriek oneskoreniu spustenia registra v Slovenskej republike je jeho potreba nepopierateľná. Nielen chýbajúce národné dáta o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti na hodnotenie aktuálne dostupnej liečby, ale ich porovnanie s novo prichádzajúcimi liekmi vytvára akútnu potrebu spustenia databázy. Odhalenie, že molekuly IL23 a IL17 majú v patogenéze psoriázy kľúčovú úlohu naznačuje, že lieky – „kandidáti“ secukinumab, brodalumab alebo tildrakizumab by kvôli lepšej účinnosti a bezpečnosti mohli rozšíriť paletu dostupnej biologickej liečby a tým aj potrebu nových údajov [104].

Literatúra

1. Stern, R.: A promising step forward in psoriasis therapy. *JAMA*, zv. 290, s. 3133 – 3135, 2003.
2. Tomek, D., Pšenková M., Balvan B.: Pacientské registre - potreba reálnych dát v hodnotení účinnosti, bezpečnosti a nákladovej efektivity onkologických liekov. *Onkológia (Bratislava)*, zv. 5, vyd.2., s. 85 – 88, 2010.
3. Palotai, T., Szepletowski J., Péč, J., Arenberger, P. et al.: A Survey of Disease Severity, Quality of Life, and Treatment Patterns of Biologically Naive Patients with Psoriasis in Central and Eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Croat*, zv. 18, vyd.3., s. 151 – 162, 2010.
4. Feldman, S.: Disease burden and treatment adherence in psoriasis patients. *Cutis*, zv. 92, vyd.5., s. 258 – 263, 2013.
5. National Clinical Guideline Center, Psoriasis Assessment and management of psoriasis, London: NCGC National Clinical Guideline Centre, 2012.
6. Sterry, W., Barker, J., Boehncke, W., Bos, J. et al.: Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *British Journal of Dermatology*, zv. 151, vyd.69, s. 3 – 17, 2004.
7. Aaltonen, K., Virkki, L., Malmivaara, A. et al.: Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis, *PLoS ONE*, zv. 7, vyd.1, p. e30275. doi:10.1371/journal.pone.0030275, 2012.
8. Nast, A., Reytan, N., Rosumeck, S., Erdmann R., Rzyany, B.: Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, zv. 22, vyd.11, s. 1337 – 1342, 2008.
9. Nast, A., Sporbeck, B., Rosumeck, S. et al.: Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *J invest Dermatol.*, zv. 133, vyd.8, s. 1963 – 1970, 2013.
10. Correr, C., Rotta, I., de Souza Teles, T. et al.: Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, zv. 29, s. 17 – 31, 2013.
11. Gniadecki, R., Kragballe, K., Dam, T., Skov, L.: Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *BJD*, zv. 164, s. 1091 – 1096, 2011.
12. Garces, S., Antunes, M., Benito-Garcia, E. et al.: A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*, p. ePub ahead of print, 2013.
13. Pérez-Sola, M., Torre-Cisneros, J., Pérez-Zafra, B. et al.: Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*, zv. 137, vyd.12, s. 533 – 540, 2011.
14. Solovic, I., Sester, M., Gomez-Reino, J. et al.: The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*, zv. 36, s. 1185 – 1206, 2010.
15. Mrázik, P., Vargova, V.: Prevencia tuberkulózy u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou liečených biologickou liečbou. *Pediatrica pre prax*, zv. 13, vyd.1, s. 23 – 25, 2012.

16. Menter, A., Gottlieb, A., Feldman, S., et al.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*, zv. 58, vyd.5, s. 826 – 850, 2008.
17. Strangfeld, A., Listing, J., Herzer, P. et al.: Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF- α Agents. *JAMA*, zv. 301, vyd.7, s. 737 – 744, 2009.
18. Petersen, B., Lorentzen, H.: Cytomegalovirus complicating biological immunosuppressive therapy in two patients with psoriasis receiving treatment with etanercept or efalizumab. *zv. 88, vyd.5, s. 523 – 524, 2008.*
19. Bongartz, T., Sutton, A., Sweeting, M. 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*, zv. 295, vyd.19, s. 2275 – 2285, 2006.
20. Dziadzio, M., Smith, R.: Meta-analysis is no substitute for a comprehensive national registry. *Clin Rheumatol.*, zv. 26, vyd.7, s. 1134 – 1135, 2007.
21. Wolfe F., Michaud, K.: Biologic Treatment of Rheumatoid Arthritis and the Risk of Malignancy. *Arthritis and Rheumatism*, zv. 56, vyd.9, s. 2886 – 2895, 2007.
22. Osmancevic, A., Gillstedt, M., Wennberg, M., Larko, O.: The Risk of Skin Cancer in Psoriasis Patients Treated with UVB therapy. *Acta Derm Venerol.* p. ePub ahead of print, 2013.
23. Askling, J., Baecklund, E., Granath, F. et al.: Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics register. *Ann Rheum Dis.*, zv. 68, s. 648 – 653, 2009.
24. Gelfand, J., Berlin, J., Van Voorhees, A., Margolis, D.: Lymphoma Rates Are Low but Increased in Patients With Psoriasis Results From a Population-Based Cohort Study in the United Kingdom. *Arch. Dermatol.*, zv. 139, s. 1425 – 1429, 2003.
25. Girolomoni, G., Altomare, G., Ayala, F. et al.: Safety of anti-TNF α agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, zv. 34, vyd.4, s. 548 – 560, 2012.
26. Brunasso, A., Massone, C.: Thrombocytopenia associated with the use of anti-tumor necrosis factor-alpha agents for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, zv. 60, vyd.5, s. 781 – 785, 2009.
27. Failla, V., Sabatiello, M., de Schaetzen, V. et al.: Cutaneous adverse effects of TNF α antagonists. *Rev Med Liege*, zv. 67, s. 3 – 7, 2012.
28. Batorycka-Baran, A., Flaig, M., Molin, S. et al.: Etanercept-induced injection site reactions: potential pathomechanisms and clinical assessment. *Expert Opin Drug Saf.*, zv. 11, vyd.6, s. 911 – 921, 2012.
29. Weatherhead, S., Robson, S., Reynolds, N.: Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ*, zv. 334, vyd.7605, s. 1218 – 1220, 2007.
30. Osting V., Carter, J.: A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.*, zv. 9, vyd.3, s. 421 – 429, 2010.
31. Gisbert, J., Chaparro, M.: Safety of Anti-TNF Agents During Pregnancy and Breastfeeding in Women With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.*, zv. 108, vyd.9, s. 1426 – 1438, 2013.
32. Soukup, T., Bradna, P., Tošovský, M.: Biologická léčba a těhotenství u pacientek s revmatickými chorobami. *Remedia*, zv. 21, s. 273 – 277, 2011.
33. Bortlik, M., Duricova, D., Machkova, N. et al.: Impact of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Antibodies Administered to Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease on Long-term Outcome of Exposed Children. *Inflamm Bowel Dis.*, p. ePub ahead of print, 2014.
34. Puig, L., Barco, D., Alomar, A.: Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy: case report and review of the literature. *Dermatology*, zv. 220, vyd.1, s. 71 – 76, 2010.
35. Grozdev, I., Van Voorhees, A., Gottlieb, A. et al.: Psoriasis in the elderly: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.*, zv. 65, vyd.3, s. 537 – 545, 2011.
36. Ogasawara, M., Tamura, N., Onuma, S. et al.: Observational cross-sectional study revealing less aggressive treatment in Japanese elderly than nonelderly patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.*, zv. 16, vyd.8, s. 370 – 374, 2010.
37. Conti, A.: Management of systemic treatment of moderate-to-severe psoriasis: brief literature review with reference to the most relevant Italian experiences. *Clinical dermatology*, zv. 1, vyd.2, s. 98 – 109, 2013.
38. Piaserico, S., Conti, A., Lo Console, F. et al.: Efficacy and Safety of Systemic Treatments for Psoriasis in Elderly Patients. *Acta Derm Venereol*, p. ePub ahead of print, 2013.
39. Pfizer limited: European medicines agency,“ 10. 10. 2013. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [Cit. 24. 1. 2014].
40. Paller, A., Siegfried, E., Pariser, D. et al.: Safety and Efficacy of Etanercept Treatment in Children and Adolescents With Plaque Psoriasis: 96-Week Results of Open-Label Extension Study. *American Academy of Dermatology*, Miami Beach, FL, 2010.
41. Gliklich R., Bertagna, M.: The emerging role of the patient registry. *Good Clinical Practice journal*, s. 14 – 17, 12/2006.
42. European Medicines Agency: Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, 14 12 2006. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004908.pdf. [Cit. 24. 1. 2014].

43. Noe, L., Larson, L., Trotter J., O. r. g.: ISPOR - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 30. 1. 2014. [Online]. Available: http://www.ispor.org/news/articles/oct05/patient_registr.asp. [Cit. 3. 2. 2014].
44. Vandenbroucke, J.: Observational Research, Randomised Trials, and Two Views of Medical Science. *PLoS Medicine*, zv. 5, vyd.3, s. 339 – 343, 3/2008.
45. Strom, B.: *Pharmacoepidemiology*, 3 ed., Wiley, 2000, s. 63 – 71.
46. Zink, A.: European biological registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis*, zv. 68, s. 1240 – 1246, 2009.
47. Silman, A.: Proposal to establish a register for the long term surveillance of adverse events in patients with rheumatic diseases exposed to biological agents: the EULAR Surveillance Register for Biological Compounds. *Ann Rheum Dis*, zv. 59, s. 419 – 420, 2000.
48. Smitten, A.: A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, zv. 10, s. 45, 2008.
49. Doran, M.: Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *zv. 46*, s. 2287 – 2293, 2002.
50. Gladman, D., Menter, A.: Introduction/overview on clinical registries. *Ann Rheum Dis*, zv. 64, s. 101 – 102, 2005.
51. A. Silman, D. Symmons, D. Scott a I. Griffiths, „British Society for Rheumatology Biologics Register,“ *Ann Rheum Dis*, zv. 62, s. 28 – 29, 2003.
52. Silman, A., Klareskog, L., Breedveld, F.: Proposal to establish a register for the long term surveillance of adverse events in patients with rheumatic diseases exposed to biological agents: the EULAR Surveillance Register for Biological Compounds. *Ann Rheum Dis*, zv. 59, s. 419 – 420, 2000.
53. MOSTRA: MOSTRA - The Missouri State Tumor Registrars Association. 2010. [Online]. Available: http://mostra-ctr.org/history_origin.asp. [Cit. 30. 1. 2014].
54. Ondrušová, M.: Národný onkologický register Slovenskej republiky - základný zdroj informácií v zdravotníckej politike. *Onkológia (Bratislava)*, s. 64 – 65, 1 2006.
55. Sokka, T., Krishnan, E., Häkkinen, A., Hannonen, P.: Functional Disability in Rheumatoid Arthritis Patients Compared With a Community Population in Finland. *Arthritis and Rheumatism*, zv. 48, vyd.1, s. 59 – 63, 2003.
56. Kvien, T., Uhlig, T.: The Oslo experience with arthritis registries. *Clin Exp Rheumatol*, zv. 21, vyd.31, s. 118 – 122, 2003.
57. Silman, A., Klareskog, L.: Proposal to establish a register for the long term surveillance of adverse events in patients with rheumatic diseases exposed to biological agents: the EULAR Surveillance Register for Biological Compounds. *Ann Rheum Dis*, zv. 59, s. 419 – 420, 2000.
58. Mariette, X., Gottenberg, J., Ravaud, P., Combe, B.: Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology*, zv. 50, s. 222 – 229, 2011.
59. Hetland, M., Unkerskov, J., Ravn, T. et al.: Routine database registration of biological therapy increases the reporting of adverse events twentyfold in clinical practice. First results from the Danish Database (DANBIO). *Scand J Rheumatol*, zv. 34, vyd.1, s. 40 – 44, 2005.
60. Elkayam, O., Pavelka, K.: Biologic registries in rheumatology: Lessons learned and expectations for the future. *Autoimmunity Reviews*, zv. 12, vyd.2, s. 329 – 336, 2012.
61. Gladman, D., Ritchlin, C., Helliwell, P.: Psoriatic arthritis clinical registries and genomics. *Ann Rheum*, zv. 64, s. 103 – 105, 2005.
62. European Medicines Agency: Post-marketing authorisation: Regulatory and procedural guidance. 7/2013. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000037.jsp&mid=WC0b01ac0580023e7a. [Cit. 1. 2. 2014].
63. Elder, J.: Psoriasis clinical registries, genetics, and genomics. *Ann Rheum Dis*, zv. 64, s. 106 – 107, 2005.
64. Struve, C.: Yale Journal of Health Policy, Law, and Ethics. 2005. [Online]. Available: <http://digitalcommons.law.yale.edu/yjhple/vol5/iss2/2>. [Cit. 3. 2. 2014].
65. Garattini, S., Bertele, V.: How can we regulate medicines better? *BMJ*, zv. 335, vyd.7624, s. 803 – 805, 2007.
66. Lecluse, L., Naldi, L., Stern, R., Spuls, P.: National registries of systemic treatment for psoriasis and the European 'Psonet' initiative. *Dermatology*, zv. 218, vyd.4, s. 347 – 356, 2009.
67. PSONET: European surveillance network to monitor the long term effectiveness and safety of systemic agents in the treatment of psoriasis; draft protocol. 20. 7. 2013. [Online]. Available: <http://www.psonet.eu/cms/>. [Cit. 3. 2. 2014].
68. Ormerod, A., Augustin, M., Baker, C. et al.: Challenges for Synthesising Data in a Network of Registries for Systemic Psoriasis Therapies. *Dermatology*, zv. 224, s. 236 – 243, 2012.
69. Driessen, R., Boezeman, J., van de Kerkhof, P., de Jong, E.: Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol*, zv. 160, vyd.3, s. 670 – 675, 2009.
70. van Lumig, P., Driessen, R., Berends, M. et al.: Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, zv. 26, vyd.3, s. 283 – 291, 2012.
71. Oostveen, A., de Jong, E., Evers, A. et al.: Reliability, Responsiveness and Validity of Scalpdex in Children with Scalp Psoriasis: The Dutch Study. *Acta Derm Venereol*, p. ePUB ahead of print, 2013.
72. Nijsten, T., Wakkee, M.: Psocare: Italy Shows the Way in Postmarketing Studies. *Dermatology*, zv. 217, s. 362 – 364, 2008.

73. Naldi L., Cazzaniga, S.: Dermatology: experience with the disease registry for the treatment of psoriasis. *Recenti Prog Med*, zv. 104, vyd.6, s. 236 – 240, 2013.
74. Schmitt-Egenolf, M.: PsoReg – The Swedish Registry for Systemic Psoriasis Treatment. *Dermatology*, zv. 214, s. 112 – 117, 2007.
75. Hägg, D., Eriksson, M., Sundstrom, A., Schmitt-Egenolf, M.: The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS ONE*, zv. 8, vyd.5, p. e63619. doi:10.1371/journal.pone.0063619, 2013.
76. Burden, A., Warren, R., Kleyn, C. et al.: The British Association of Dermatologists' Biologic Interventions Register (BADBIR): design, methodology and objectives. *British Journal of Dermatology*, zv. 166, s. 545 – 554, 2012.
77. Rivera, R., Garcia-Doval, I., Carretero, G. et al.: BIOBADADERM, the Spanish Registry of Adverse Events Associated With Biologic Drugs in Dermatology: First Report. *Actas Dermosifiliogr*, zv. 102, vyd.2, s. 132 – 141, 2011.
78. Fundacion Academia Espanola de Dermatologia: Protocol registration receipt. 3. 1. 2013. [Online]. Available: <https://biobadaser.ser.es/biobadaderm/cgi-bin/upload/archivo.aspx?id=21>. [Cit. 4. 2. 2014].
79. Augustin, M., Spehr, C., Radtke, M. et al.: German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges*, zv. 12, vyd.1, s. 48 – 57, 2014.
80. Arenberger P.: Zápis ze schůze výboru ČDS konané dne 1. dubna 2010 v Praze. *Česká a slovenská dermatovenerologie*, zv. 85, vyd.4, s. 241 – 242, 2010.
81. Česká akademie dermatovenerologie: Centra biologické léčby. 2013. [Online]. Available: <http://www.dermanet.cz/cs/kozni-ordinace/centra-biologicke-lecby/>. [Cit. 5. 2. 2014].
82. Vyšínová, R.: Ordinance.cz. 4. 6. 2012. [Online]. Available: <http://www.ordinace.cz/clanek/nejsme-spokojeni-rikaji-pacienti-s-lupenkou/?chapter=1>. [Cit. 5. 2. 2014].
83. Arenberger, P.: Prolekare.cz - Česko-slovenská dermatologie. 1/2011. [Online]. Available: web.lfhk.cuni.cz/dermat/data/zapis_13_01_2011.doc. [Cit. 5. 2. 2014].
84. Cetkovská, P., Kojanova, M.: Biologická léčba psoriázy – současná doporučení. *Remedia*, s. 254 – 258, 21. 3. 2011.
85. Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies: Clinicaltrials.gov. 12. 10. 2012. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01706692>. [Cit. 5. 2. 2014].
86. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris: Clinicaltrials.gov - Study record detail. 8. 6. 2012. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01617018>. [Cit. 5. 2. 2014].
87. Medizinische Universität Graz: Bioimmuntherapie :: Register & Datenbanken. 2013. [Online]. Available: <http://www.meduni-graz.at/13818>. [Cit. 6. 2. 2014].
88. Cohen, A., Weitzman, D., Dreiherr, J.: Psoriasis and Hypertension: A Case-Control Study. *Acta Derm Venereol*, zv. 90, s. 23 – 26, 2010.
89. Australasian psoriasis registry. Australasian psoriasis registry news. Carlton Victoria, 2012.
90. Chang, C., Gangaram H., Hussein, S.: Malaysian Psoriasis Registry--preliminary report of a pilot study using a newly revised registry form. *Med J Malaysian*, zv. 63, s. 68 – 71, 2008.
91. Mohd, A., Alias, F., Johar A., Baba, R.: Annual Report of the Malaysian Psoriasis Registry 2007 – 2011, Kuala Lumpur, 2013.
92. Chang, C., Noor, A., Johar, A., Baba, R.: The first annual report of the Malaysian psoriasis registry 2007 – 2008, Kuala Lumpur, 2010.
93. National psoriasis foundation, „www.psoriasis.org“, 8. 1. 2014. [Online]. Available: <http://www.psoriasis.org/news/press-releases/2014/01/08/npf-and-coronna-co-develop-first-nonprofit-psoriasis-registry>. [Cit. 6. 2. 2014].
94. Centocor Ortho Biotech Services, L.L.C.: Clinicaltrials.gov. 16. 1. 2014. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00508547?term=psolar&rank=1>. [Cit. 6. 2. 2014].
95. Papp, K., Strober, B., Augustin, M. et al.: PSOLAR: design, utility, and preliminary results of a prospective, international, disease-based registry of patients with psoriasis who are receiving, or are candidates for, conventional systemic treatments or biologic agents. *J Drugs Dermatol*, zv. 11, vyd.10, s. 1210 – 1217, 2012.
96. Levy, L., Solomon, S., Emer, J.: Biologics in the treatment of psoriasis and emerging new therapies in the pipeline. *Dove Press Journal: Psoriasis: Targets and Therapy*, s. 29 – 43, 2012.
97. Gliklich, R., Leavy, M.: Patient registries and rare diseases. *Applied clinical trials*, zv. 20, vyd.3, s. 1 – 5, 2011.
98. Malta, M., Cardoso, L., Bastos, F., Magnanini, M., da Silva, S.: STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saúde Pública*, zv. 44, vyd.3, s. 1 – 5, 2010.
99. Aletaha, D.: Capturing real-life patient care in psoriatic arthritis and its risks: the challenge of analysing registry data. *Arthritis Research and Therapy*, zv. 11, vyd.3, s. 112, 2009.
100. Weller, R.: U.S. experience of immunomodulators in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*, zv. 152, vyd.4, s. 817 – 818; author reply 818 – 819, 2005.
101. Norlin, J., Steen Carlsson, K., Persson U., Schmitt-Egenolf, M.: Switch to biological agent in psoriasis significantly improved clinical and patient-reported outcomes in real-world practice. *Dermatology*, zv. 225, vyd.4, s. 326 – 332, 2012.

102. Piaserico, S., Cazzaniga, S., Chimenti, S. et al.: Efficacy of switching between tumor necrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: Results from the Italian Psocare Registry. *J Am Acad Dermatol*, zv. 70, vyd.2, s. 257 – 262.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.019. Epub 2013 Dec 16, 2014.
103. Garcia-Doval, I., Rustenbach, S., Stern, R. et al.: Systemic psoriasis therapy shows high between-country variation: a sign of unwarranted variation? Cross-sectional analysis of baseline data from the PSONET registries. *Br J Dermatol*, zv. 169, vyd.3, s. 710 – 714, 2013.
104. Sonnenreich, P.: Advances in psoriasis treatment: experts comment on recent developments. *P T*, zv. 38, vyd.12, s. 776 – 779, 2013.

medac



Medac GmbH
organizační složka
Červený kopec 789/4
CZ-639 00 Brno
Tel.: +420 543 233 857

■ www.medac-cz.eu

Medac GmbH
organizačná zložka Slovensko
Štúrova 4
SK-811 02 Bratislava
Tel.: +421 908 258 851

■ www.medac-sk.eu

Metotrexát, liečba vybraných dermatóz, benefit injekčnej aplikačnej formy metotrexátu (metoject) (Methotrexate, treatment of selected dermatosis, benefit injection form of methotrexate – metoject)

*Péčová, K. jr., Vorčáková, K., Kamenická, Š., Pappová, T., Honsch, G., Manduchová, V.,
Kozárová, A., Péčová, T., Minariková, E., Péč, J.*

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

korešpondencia: klaudiapecova@gmail.com

Súhrn

Autori popisujú prehľad účinkov liečby metotrexátom v dermatológii s benefitom, ako aj s jej rizikami. Upozorňujú na všetky okolnosti, na ktoré je potrebné myslieť pred, ale aj počas liečby metotrexátom. Napriek všetkému je metotrexát vysokoúčinná a nepostrádateľná molekula, ktorá sa v monoterapii, ale aj v kombinácii s inými imunosupresívami okrem psoriázy, s veľkým liečebným efektom používa aj v liečbe viacerých závažných, až život ohrozujúcich ochorení v dermatológii, ako sú pityriasis rubra pilaris, pityriasis lichenoides, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, chronická urticaria, atopická dermatitída, pemfigus vulgaris, foliaceus, bulózný pemfigoid, morfea, dermatomyositis (s kožnými manifestáciami), kutánný lupus, leukocytoklastická vaskulitída (kožné prejavy), reumatoidná vaskulitída, lupus vasculitis, Behcetova choroba, polyarteritis nodosa, kožná sarkoidóza, granuloma anulare, lymfomatoidná papulosis, CD30+ (Ki-1) anaplastický obrovsko bunkový lymfóm, mycosis fungoides, histiocytosis z Langerhansových buniek a ďalších. Zníženie rizika vzniku vedľajších účinkov, ako aj vyššiu efektivitu liečby, možno dosiahnuť použitím injekčnej formy metotrexátu (metoject), aplikovanej subkutánne alebo intravenózne. Vlastné poznatky a klinické skúsenosti s liečbou injekčnou formou metotrexátu (metoject) autori prezentujú na vybraných prípadoch závažných dermatologických ochorení. Metotrexát sa používa v liečbe psoriázy prakticky od roku 1951 až po súčasnosť.

Kľúčové slová: metotrexát, perorálna forma, injekčná forma – metoject, indikácie, kontraindikácie, benefit, nežiaduce účinky, dávkovanie, biochemický mapping, spektrum diagnóz

Abstract

The authors describe the effects of the treatment with methotrexate in dermatology with its risks as well as benefits. They point out the aspects that need to be considered before and during the treatment with methotrexate. Methotrexate is a very effective and essential molecule that is widely used alone or in combination with other immunosuppressive molecules in the dermatologic treatment not only of psoriasis, but also in the treatment of severe and life-threatening conditions such as pityriasis rubra pilaris, pityriasis lichenoides, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, chronic urticaria, atopic dermatitis, pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, bullous pemphigoid, morphea, dermatomyositis (with skin manifestations), cutaneous lupus, leukocytoclastic vasculitis (skin manifestations), rheumatoid vasculitis, lupus vasculitis, Behcet disease, polyarteritis nodosa, skin sarcoidosis, granuloma annulare, lymphomatoid papulosis, CD30+ (Ki-1) anaplastic giantcellular skin lymphoma, mycosis fungoides, histiocytosis from Langerhans cells and more. It is possible to lower the risk of adverse reactions and increase the effectivity of the treatment by using of the injection form of the methotrexate (Metoject) delivered by subcutaneous or intramuscular application. The authors present their own clinical experiences in the selected cases of severe dermatology diseases.

Key words: methotrexate, oral form, injection form – metoject, indications, contraindications, benefit, adverse effects, dosage, biochemical mapping, spectrum of the diagnoses

Systémová terapia metotrexátom je liekom prvej línie u stredne ťažkej a ťažkej chronickej ložiskovej formy psoriázy. Viac ako pol storočia sa využíva okrem psoriázy metotrexát s úspechom aj v liečbe aj ďalších dermatologických ochorení, ako sú pityriasis rubra pilaris, pityriasis lichenoides, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, chronická urticaria, atopická dermatitída, pemfigus vulgaris, foliaceus, bulózný pemfigoid, morfea, dermatomyositis

(s kožnými manifestáciami), kutánný lupus, leukocytoklastická vaskulitída (kožné prejavy), reumatoidná vaskulitída, lupus vasculitis, Behcetova choroba, polyarteritis nodosa, pyoderma gangrenosum, kožná sarkoidóza, granuloma anulare, lymfomatoidná papulosis, CD30+ (Ki-1) anaplastický obrovsko bunkový lymfóm, mycosis fungoides, histiocytosis z Langerhansových buniek a ďalších [1]. Metotrexát sa podáva perorálne, subkutánne a intramuskulárne.

Mechanizmus účinku

Metotrexát je antagonist kyseliny listovej, ktorý interferuje so syntézou purínov, čím inhibuje syntézu DNA pri replikácii buniek [2]. Metotrexát je štrukturálny analóg kyseliny listovej. Pre svoj antifolátový účinok intracelulárne kompetitívne inhibuje dihydrofolát reduktázu (DHFR), potrebnú na konverziu viacerých biologicky aktívnych folátových kofaktorov, potrebných na konverziu homocysteínu na methionín. Inhibíciou uvedených enzýmov metotrexátom klesá intracelulárna rezerva folátov a dochádza k vzostupu sérových hladín homocysteínu. Vysoké hladiny homocysteínu sú nezávislým rizikovým faktorom vzniku aterosklerózy, ochorení koronárnych artérií, periférnych ciev, s rizikom vzniku trombózy, a tým aj poškodenia endotelu ciev, erytrocytov a podobne.

Metotrexát pôsobí aj supresívne na T-bunky. Do patogenézy psoriázy zasahuje aj antiproliferatívnym účinkom a taktiež inhibíciou IL-1, IL-6, TNF-alfa, PGE2, LTB4, migráciou neutrofilných leukocytov a pod. Je opísaných niekoľko variant génového polymorfizmu enzýmu methylenetetrahydrofolát reduktázy (MTHFR) – označených ako C677T a A1298C, ale aj ďalších enzýmov potrebných pre metabolizmus folátov, v dôsledku ktorých má metotrexát významný toxický účinok na ľudský organizmus, predovšetkým na kostnú dreň. Predpokladá sa, že nositeľom týchto mutácií je asi 1% našej populácie.

Indikačné kritériá, dávkovanie a efektívnosť liečby

Napriek objavom nových molekúl, metotrexát má stále nezastupiteľnú pozíciu v liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy, aj keď asi 20% pacientov so psoriázou naň reaguje slabšie a asi 30% musí ukončiť liečbu metotrexátom pre neznášanlivosť. Ak je podávaný vo vysokých dávkach, má chemoterapeutický účinok. V dermatológii a v reumatológii sa metotrexát podáva v nízkych dávkach. Metotrexát by sa nemal podávať osobám s preexistujúcimi ochoreniami pečene, obličiek, obeznych s diabetes mellitus, s akútnym peptickým vredom, s imunodeficienciou, ako ani osobám vo vyššom veku a osobám požívajúcim alkohol. Pre pomalý nástup terapeutického účinku je menej vhodný na krátkodobú tzv. indukčnú liečbu. Metotrexát je vhodný na dlhodobú liečbu.

Metotrexát sa aplikuje jedenkrát týždenne jednorazovo v dávke od 7,5 mg do 22,5 mg, alebo v troch rozdelených dávkach v priebehu 24 hodín. Liečbu zahajujeme tzv. testovacou dávkou, podanou jedenkrát týždenne v dávke 2,5–5,0 mg [3]. Na prevenciu vzniku stomatitíd, makrocytovej anémie, gastrointestinálnej symptomatológie (nauzea, vomitus, anorexia) sa podáva kyselina listová v dennej dávke 5 mg šesť dní mimo dňa užitia metotrexátu, a to aj napriek tomu, že znižuje terapeutickú účinnosť metotrexátu [4].

Nežiaduce účinky

Liečba metotrexátom predstavuje potenciálne riziko vzniku viacerých závažných, až život ohrozujúcich nežiaducich účinkov. Najčastejšie sa udávajú myelosupresia,

hepatotoxicita, pľúcna toxicita s idiosynkratickou akútnou pneumonitídou a pomaly progredujúcou fibrózou pľúc, ale aj infekcie, neurotoxicita [5], kardiologická toxicita a pod.

Onkogénny potenciál metotrexátu

Metotrexát je rizikovým faktorom vzniku spinocelulárneho karcinómu u pacientov s ťažkou formou psoriázy, predovšetkým liečených PUVOU (psoralén plus UVA žiarenie). Diskutuje sa aj o jeho vzťahu ku vzniku lymfómov, predovšetkým u pacientov dlhodobo liečených metotrexátom. U pacientov s reumatoidnou artritídou dlhodobo liečených metotrexátom sa udáva až trojnásobný nárast vzniku melanómu a rakoviny pľúc, štvornásobný nárast vzniku non-Hodgkinových lymfómov, oproti zdravej populácii [6].

Reprodukčná toxicita metotrexátu

Metotrexát je absolútne kontraindikovaný v gravidite pre teratogenitu (malformácie srdca, skeletu a centrálného nervového systému) a navodenie potratu. Najkritickejšie je obdobie medzi 6 – 8 týždňom gravidity [7]. Liečba metotrexátom musí byť ukončená aspoň 3 mesiace pred otehotnením. Rovnako partner nesmie užívať metotrexát v dobe počatia dieťaťa pre účinok na spermatogézu s následnou mutagénou [8]. Malé množstvo metotrexátu prechádza do materského mlieka.

Metotrexát a liekové interakcie

Toxicitu zvyšuje interakcia metotrexátu s niektorými liekmi ako nefrotoxíny, salicyláty, nesteroidné antireumatiká, trimethoprim-sulfamethazol, ethanol, phenylbutazon, sulfonamidy, probenecid, penicilíny, cephalotín, barbituráty, dipyridamol, retinoidy, colchicin.

Hematologická toxicita metotrexátu

Najzávažnejšou komplikáciou liečby metotrexátom a zároveň najčastejšou príčinou smrti je supresia kostnej drene, ktorá najčastejšie nastupuje v priebehu prvých týždňov od zahájenia liečby, spolu s renálnou insuficienciou. Prejavuje sa makrocytárnou anémiou, leukopéniou, trombocytopéniou, alebo pancytopeniou [9]. Odporúča sa preto pri užití 15 mg metotrexátu a viac skontrolovať krvný obraz diferenciál a hepatálne enzýmy už pred nasledujúcim podaním. Z uvedených dôvodov je potrebný biochemický skrining opakovaný každé 1 – 3 mesiace v priebehu terapie metotrexátom. Riziko vzniku supresie kostnej drene potencuje viacero liekov, predovšetkým sulfonamidy a ich deriváty, trimethoprim, retinoidy, nesteroidné antireumatiká, probenecid, a ak sa užívajú súčasne s metotrexátom, dôležitý je aj východzí krvný obraz diferenciál, hypoalbuminémia, sprievodné ochorenia, infekcie, vyšší vek [3]. Pri vzniku cytopenie je potrebné znížiť dávku alebo liečbu metotrexátom ukončiť. Za rizikové faktory vzniku hematologickej toxicity metotrexátu je teda možné považovať renálnu

insuficienciu s retenciou dusíkatých látok, hypoalbuminémii, nedostatočné podávanie folátov, liekové interakcie, požívanie alkoholu, vysoký vek, chyby v dávkovaní metotrexátu.

Metotrexát a gastrointestinálny trakt

Liečbu metotrexátom často sprevádza nechutenstvo, nauzea, zvracanie, hnačky a stomatitída. Tieto problémy dobre reagujú na substitúciu folátmi [10].

Fibróza pľúc sa častejšie pozoruje u pacientov s reumatoidnou artritídou liečených metotrexátom než u psoriatikov. Naopak, fibróza a cirhóza pečene je častejšia u pacientov so psoriázou liečených metotrexátom (až v 25% – 50%), než u pacientov s reumatoidnou artritídou, obzvlášť, ak sa k liečbe metotrexátom pridá aj alkoholizmus pacienta, diabetes mellitus 2. typu, obezita, hyperlipidémia a vírusová hepatitída B a C [11]. V prípadoch vzniku nealkoholickej fibrózy pečene typickej pre liečbu metotrexátom, nemusia byť pečeneové enzýmy zvýšené [5]. Mechanizmus vzniku fibrózy pečene pod vplyvom liečby metotrexátom nie je v súčasnosti objasnený. Z uvedených dôvodov sa podľa „guidelines“ odporúča biopsia pečene po kumulatívnej dávke 1,5 g metotrexátu. Biopsiu sa odporúča opakovať vždy po ďalších 1,5 gramoch [12]. V súčasnosti sa však už biopsia pečene pacientov liečených metotrexátom neodporúča. Ako monitoring vzniku fibrózy a cirhózy pečene namiesto biopsie odporúčajú Chalmers a spol. [13] vyšetrovať sérové hladiny prokolagénu typu III (III typ prokolagén aminopeptidu – PIIINP).

Metotrexát a kardiologická toxicita

Inhibíciou syntézy methionínu metotrexát zvyšuje hladinu homocysteínu za vzniku hyperhomocysteinémie, čo zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod. Škodlivý účinok hyperhomocysteinémie je možné zrušiť podávaním kyseliny listovej. Na druhej strane metotrexát svojim protizápalovým účinkom má protektívny účinok pred vznikom kardiovaskulárnych ochorení [14].

Iné nežiaduce účinky metotrexátu

Na koži, predovšetkým v ložiskách psoriázy, sa môžu na začiatku liečby, pri zvýšení dávky, alebo v dôsledku liekovej interakcie metotrexátu vytvoriť bolestivé erózie, ktoré obyčajne v pomerne krátkom čase regredujú. Závažnejšie ulcerácie kože a slizníc sa môžu vytvoriť pri dlhodobej liečbe, alebo ako prejav toxicity liečby metotrexátom [15, 16]. Pri liečbe metotrexátom boli pozorované ešte aj alopecie, hyperpigmentácie kože, raritná toxická epidermálna nekrolýza, anafylaksia pri začiatku liečby metotrexátom, bolesti dlhých kostí, osteoporózy, ako aj raritná fraktúra tibiae.

Kombinovaná terapia

V liečbe reumatoidnej artritídy sa s úspechom využíva kombinovaná liečba metotrexátu s cyklosporínom, ktorá očividne redukuje nežiaduce účinky monoterapie metotrexátom. Rovnaké výsledky boli pozorované aj pri kombinácii metotrexátu s biologikami anti TNF-alfa v liečbe reumatoidnej a psoriatickej artritídy. V súčasnosti sa validizuje takáto kombinácia aj v liečbe psoriázy.

Tabuľka č. 1 • Monitoring liečby metotrexátom

	Metotrexát
Úvodná dávka	5 - 10 mg týždenne
Udržiavacia dávka	5 - 30 mg týždenne (perorálne, subkutánne alebo intramuskulárne)
Skríning a monitoring	Krvný obraz, pečeneové enzýmy, kreatinín, močový sediment, tehotenský test (moč), HBV/HCV, sérový albumín, PIIINP, RTG hrudníka (na začiatku liečby)
Klinická odpoveď	4 - 12 týždňov
Miera odpovede	PASI 75 u 60% pacientov po 16. týždňoch
Absolútne kontraindikácie	Ťažké infekcie, závažné ochorenie pečene alebo obličiek, dysfunkcia kostnej drene, gravidita a laktácia, poškodená funkcia pľúc alebo pľúcna fibróza, abúzus alkoholu, imunodeficiencia, akútny peptický vred
Nežiaduce účinky	Znížená funkcia kostnej drene, hepatotoxicita, pneumónia a alveolitída
Špeciálne upozornenia	Dávkovanie len raz týždenne; predávkovanie môže viesť ku leukopénii/pancytopénii, ktorá môže byť až život ohrozujúca

Injekčná forma metotrexátu

Metotrexát je v súčasnosti dostupný vo forme nielen orálnej, ale aj parenterálnej, ktorá je aplikovaná priamo do podkožia. Hoci je orálna forma lacnejšia a jednoduchšia na použitie, spája sa so zníženou „compliance“ pacienta, spôsobenou celým radom vedľajších efektov, hlavne zo strany gastrointestinálneho traktu [17]. Podľa štúdií Visser et al. [18] a Braun et al. [19] je metotrexát podávaný parenterálne lepšie tolerovaný pacientami pri vyšších dávkach a je aj efektívnejší. V retrospektívnej analýze Hameed et al. [20] 103 pacientov prešlo z perorálneho metotrexátu na injekčnú formu v rovnakej dávke 15 mg týždenne z dôvodu neefektivity alebo intolerancie. Došlo u nich k výraznému zlepšeniu Disease Activity Score (DAS) 28 skóre, predovšetkým u skupiny, kde bola ako dôvod prechodu na injekčnú formu intolerancia. Lepší efekt subkutánne podávaného metotrexátu bol potvrdený aj v štúdií Braun et al. [19] a navyšovanie dávky pri injekčnom podávaní bolo spojené s menším počtom gastrointestinálnych vedľajších účinkov [18]. Injekčné podávanie sa tiež spája s lepšou biodostupnosťou v porovnaní s metotrexátom podávaným per os [21, 22]. Je dôležité myslieť aj na pacientov so zhoršenou „compliance“, ako sú napríklad starší ľudia, u ktorých často, napriek opakovanej edukácii spôsobu užívania metotrexátu jedenkrát týždenne, hrozí predávkovanie. U takejto skupiny pacientov je vyslovene žiaduce podávanie metotrexátu jedenkrát týždenne vo forme injekcie.

Monitoring liečby metotrexátom

Pacientov liečených metotrexátom je potrebné biochemicky monitorovať. Za absolútnu kontraindikáciu liečby sa považuje gravidita, významná anémia, leukopénia alebo trombocytopénia. Medzi relatívne kontraindikácie liečby metotrexátom zaradujeme renálnu a hepatálnu insuficienciu, chronické infekcie (HIV, tuberkulóza), alebo infekcie imunosuprimovaných pacientov, alkoholizmus, nespokojnosť pacientov, obezitu, diabetes mellitus,

predchádzajúcu vakcináciu a liekové interakcie. Pred zahájením liečby metotrexátom je potrebné vyšetriť kompletne krvný obraz diferenciál s vyšetrením koagulácie (myslieť aj na trombofilné stavy), vyšetrenie obličkových a pečenej funkcie, RTG vyšetrenie pľúc a u žien test na graviditu. V priebehu liečby je potrebné prvé dva týždne, následne 2-krát týždenne nasledujúci mesiac a potom mesačne, podľa klinického obrazu ochorenia vyšetrovať krvný obraz diferenciál vrátane hodnôt trombocytov, každé 2 až 3 mesiace obličkové funkcie vrátane glomerulárnej filtrácie, každé 4 – 8 týždňov vyšetrovať hepatálne enzýmy (GMT, AST, ALP a hodnoty sérového albumínu, ako aj tehotenský test. Počas liečby metotrexátom aj v prípade, že metotrexát užíva partner ženy v reprodukčnom veku, musí táto kontinuálne užívať antikoncepciu počas celého intervalu liečby metotrexátom až do troch mesiacov po jeho vysadení [1].

Metotrexát v liečbe psoriázy

Metotrexát sa ako prvý začal používať v systémovej liečbe stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy rezistentnej na lokálnu terapiu. Je účinný v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy, psoriázy nechto, ako aj pustulózne psoriázy. Známe sú štúdie kombinovanej liečby metotrexátu s retinoidmi, betamethazonom, UVB, PUVA, z biologík etanercept a ďalšie. Kombinovanou liečbou je možné dosiahnuť redukcii dávky metotrexátu, a tým aj menšiu toxicitu lieku. V liečbe metotrexátom platí niekoľko zásad, ktoré je potrebné rešpektovať. V prípade, že dávka 20 mg metotrexátu podaného 1-krát týždenne nie je účinná, nemá zmysel túto dávku ďalej zvyšovať, ale je potrebné zmeniť systémovú liečbu psoriázy. Pri dávke 15 mg metotrexátu 1-krát týždenne a viac je potrebné vyšetriť krvný obraz diferenciál pre možnú myelotoxicitu lieku už pred jeho druhým podaním. U pacientov starších ako 80 rokov, adekvátne kontrolovaných, sa nemá podávať vyššia dávka metotrexátu ako 2,5 mg 1-krát týždenne [23] (Obr. 1, 2, 3, 4).



Obr. 1, 2 • Generalizácia psoriázy do erythrodermickej formy ochorenia nastala do dvoch mesiacov po nahradení efalizumabu etanerceptom. Stav skomplikoval aj pobyt pacienta v toxickom prostredí pri hasení požiaru v chemickej továrni (pacient pracuje ako profesionálny požiarnik). Nasledovala intenzifikovaná liečba etanerceptom v dávke 2-krát 50 mg s.c. kombinovanej s krátkodobým pulzom metylprednisonu 1,0 mg/kg hmotnosti a metotrexátom postupne nahradeným



Obr. 3, 4 • Pacientka s chronickou ložiskovou psoriázou (PASI-36). Monoterapiou metotrexát postupne nahradený metojectom v dávke 10,0 mg s.c. 1-krát týždenne v kombinácii s kyselinou listovou 10 mg denne okrem dňa podania metotrexátu došlo k úplnej sanácii kožných (obr. 4). V súčasnosti pokračuje liečba metojectom 7,5 mg s.c. 1-krát týždenne v kombinácii s kyselinou listovou v nezmenenej liečebnej schéme

Metotrexát v liečbe autoimunitných pľuzgiernatých ochorení pemfigus – pemfigoid

U pemfiga a pemfigoida je metotrexát považovaný za účinnú a dobre tolerovanú, steroidy šetriacu molekulu, s veľkým benefitom liečby kožných lézií, zlyháva však u sliznicových foriem pemfiga a menej účinný je v liečbe pemfigus foliaceus. Naproti tomu sa s úspechom využíva v liečbe jazviacej očnej formy pemfigoida. U pacientov s pemfigus vulgaris je účinnosť liečby metotrexátom 83%, u pacientov s bulóznym pemfigoidom dokonca až 95%. V liečbe ochorení skupiny pemfigus-pemfigoid sa metotrexát môže podávať v monoterapii (od 5 – 25 mg 1-krát týždenne),

alebo ako kombinovaná liečba s kortikosteroidmi, pričom dávka kortikosteroidov môže byť zásadne redukovaná [24].

Metotrexát v liečbe lokalizovanej – cirkumskriptnej sklerodermie – morfey

Kombinovaná liečba kortikosteroidmi a metotrexátom je liečbou prvej línie ťažkej formy cirkumskriptnej sklerodermie, v prípade že sú prítomné aj systémové prejavy, ako sú kontraktúry akrálnych častí končatín, postihnutie podkožného tuku, svalov, fascie, alebo kostí. S dobrým benefitom liečby sa stretávame aj u akútnych foriem morfey detí a u akútnych hlbokých foriem morfey dospelých, ak sa metotrexát podáva v kombinácii s i. v. aplikovanými pulzmi methylprednisolonu pri indukcii liečby [25] (Obr. 5, 6).



Obr. 5, 6 • Významná regresia prejavov morfey po liečbe methylprednisolonom 8 mg denne v kombinácii s 6-mesačnou liečbou metojectom do dávky 15,0 mg 1-krát týždenne s.c. a kyselinou listovou 10 mg denne okrem dňa podania metotrexátu. V súčasnosti je už pacientka iba na lokálnej liečbe emolienami

Metotrexát v liečbe kutánného lupus erythematosus

V liečbe subakútneho kutánného lupus erythematosus a kutánného chronického diskoidného lupus erythematosus, refraktérnych na inú systémovú liečbu, sa s úspechom

používa metotrexát v dávke 10 – 25 mg 1-krát týždenne perorálne alebo intravenózne. Menej účinný je metotrexát v liečbe diseminovaného kutánného chronického diskoidného lupus erythematosus [26].

Metotrexát v liečbe dermatomyositis

Metotrexát v dávke 2,5 – 30 mg 1-krát týždenne sa javí účinný v liečbe kožných prejavov dermatomyozitídy a kožných prejavov amyopatickej dermatomyozitídy so slabým alebo žiadnym postihnutím svalov [27].

Metotrexát v liečbe pityriasis rubra pilaris

Metotrexát v týždennej dávke 10 – 25 mg sa s rôznym liečebným efektom využíva, resp. skúša aj v liečbe pityriasis rubra pilaris. Problémom vyhodnotenia tejto liečby sú malé súbory pacientov s týmto ochorením, často iba kauzistické informácie. Účinnou sa javí liečba jazviaceho ektrópia oka metotrexátom u pacientov s pityriasi rubra pilaris [28] (Obr. 7, 8).

Metotrexát v liečbe ďalších dermatologických ochorení

S úspechom bol pozorovaný liečebný efekt 10 – 15 mg metotrexátu týždenne u pacientov s chronickou spontánnou

urtikáriou, refraktérnou na liečbu antihistaminikami, s pozitívnym testom autológnym sérom na dôkaz autoprotilátok. Dobrý liečebný efekt metotrexátu bol pozorovaný tiež v liečbe kožných prejavov vaskulitídy (lupus vasculitis, polyarteritis nodosa), m. Behcet, sarkoidózy kože a granuloma annulare (Obr. 9, 10, 11, 12)

Metotrexát v liečbe lymphoproliferatívnych ochorení (lymphomatoidná papulosis, CD30+ lymphoproliferatívne ochorenia)

V niektorých prípadoch a za určitých okolností môže byť v liečbe uvedených ochorení použitý aj metotrexát (10 – 60 mg týždenne, median 20 mg týždenne, najčastejšie 15 – 20 mg týždenne), aj keď liekom voľby je chemoterapia. Dobrý liečebný efekt nízkych dávok metotrexátu bol pozorovaný aj v liečbe mycosis fungoides, predovšetkým u erythrodermickej formy ochorenia [29].



Obr. 7, 8 • Pityriasis rubra pilaris histologicky verifikovaná (obr. 7). Napriek imunosupresii 2,0 mg/kg hmotnosti methylprednisolonu denne v kombinácii s cyklosporínom 3,0 mg/kg hmotnosti denne pityriasis rubra pilaris progredovala do erythrodermickej formy ochorenia, preto bola liečba ukončená cyklosporínom a bola zahájená liečba metotrexátom, postupne nahradeným metojectom až do týždennej dávky 15 mg s.c. v kombinácii s kyselinou lisovou 10 mg denne okrem dňa podania metotrexátu s výborným liečebným efektom. V súčasnosti úplná regresia prejavov ochorenia, pacientka ešte dostáva metoject 7,5 mg s.c. 1-krát týždenne (obr. 8)



Obr. 9, 10 • Histiocytosis z Langerhansových buniek histologicky verifikovaná (obr. 9). Liečbou prednisonom 10 mg denne v kombinácii s metojectom 20 mg 1-krát týždenne v kombinácii s kyselinou listovou 10 mg denne okrem dňa podania metojectu došlo k výraznému zlepšeniu kožného nálezu (obr. 10)



Obr. 11, 12 • Histiocytosis z Langerhansových buniek histologicky verifikovaná (obr. 11). Liečbou methylprednisolonom 8 mg denne v kombinácii s metojectom 15 mg týždenne v kombinácii s kyselinou listovou 10 mg denne okrem dňa podania metojectu došlo k sanácii kožného nálezu (obr. 12). V súčasnosti monoterapia metojectom 7,5mg s.c. 1-krát týždenne

Záver

Metotrexát bol, je a aj bude účinným a široko využívaným liekom v dermatológii, s čoraz širším využitím a teda aj s novými indikáciami. Ukazuje sa, že pacienti s určitou genetickou výbavou budú výbornými respondentmi liečby metotrexátom. Táto oblasť genetiky v súčasnosti je iba

v začiatkoch, v budúcnosti v dôsledku rýchleho rozvoja molekulárnej genetiky však bude možné presne indikovať metotrexát u niektorých osôb, čím sa zníži riziko nežiaducich účinkov a významne sa zvýši efektivita liečby metotrexátom. Na základe klinických poznatkov nežiaduce účinky znížia efektivitu liečby a zvýši sa aj aplikačná forma metotrexátu v podobe injekčného podávania lieku.

Literatúra

1. Shen, S., O'Brien, T., Yap, L.M., Prince, H.M., McCormack, Ch.J.: The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australasian J Dermatol* 2012; 53: s. 1 – 18.
2. Chan, E.S., Cronstein, B.N.: Methotrexate – how does it really work? *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: s. 175 – 178.
3. Menter, A., Griffiths, Ch.E.M.: Psoriasis 2. Current and future management of psoriasis-Lancet 2007; 370: s. 272 – 284.
4. Salim, A., Tan, E., Ilchyshyn, A., Berth-Jones, J.: Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: s. 1169 – 1174.

5. Collin, B., Srinathan, S.K., Finch, T.M.: Methotrexate: prescribing and monitoring practices among the consultant membership of the British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol* 2008; 158: s. 793 – 800.
6. Buchbinder, R., Barber, M., Heuzenroeder, L.: Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2008; 59.
7. Lloyd, M.E., Carr, M., McElhatton, P.: The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM* 1999; 92: s. 551 – 565.
8. Morris, L.F., Harrod, M.J., Menter, M.A.: Methotrexate and reproduction in men: case report and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 1995; 29: s. 915 – 916.
9. Lim, A.Y., Gaffney, K., Scott, D.G.: Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: s. 1051 – 1055.
10. Duhra, P.: Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 28: s. 466 – 469.
11. Auerbach, R.: Psoriasis symposium. Methotrexate. *Semin Dermatol* 1992; 11: s. 23 – 29.
12. Roenigk, H.H.jr., Auerbach, R., Maibach, H., Weinstein, G., Lebwohl, M.: Methotrexate in psoriasis consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: s. 478 – 485.
13. Chalmers, R.J., Kirby, B., Smith, A.: Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005; 152: s. 444 – 450.
14. Dierkes, J., Westphal, S.: Effect of drugs on homocysteine concentrations. *Semin Vasc Med* 2005; 5: s. 124 – 139.
15. Pearce, H.P., Wilson, B.B.: Erosion of psoriatic plaques: an early sign of methotrexate toxicity. *J Am Acad Dermatol* 1996; 55: s. 935 – 938.
16. Kazlow, D.W., Federgrun, D., Kurtin, S.: Cutaneous ulceration caused by methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: s. 197 – 198.
17. Tilling, L., Townsend, S., David, J.: Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Drug Invest* 2006; 26: s. 55 – 62.
18. Visser, K., Van der Heijde, D.: Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Annals of the rheumatoid diseases* 2009; 68, s. 1094 – 1099.
19. Braun, J., Kästner, P., Flaxenberg, P. et al.: Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58, s. 73 – 81.
20. Hameed, B., Jones, H.: Subcutaneous methotrexate is well tolerated and superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int Journ of Rheum Dis* 2010; 13, s. 83 – 84.
21. Hoekstra, M., Haagsma, C., Neef, C., Proost, J. et al.: Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31 (4): s. 645 – 648.
22. Kubisch, S.A., Weigand, T., Plischke, H., Menninger, H.: Bioverfügbarkeit von Methotrexat (MTX) in unterschiedlichen Applikationsarten (Bioavailability of methotrexate (MTX) following different routes of application). *Akt Rheumatol.* 2004; 29: s. 197– 200.
23. Fairris, G.M., Dewhurst, A.G., White, J.E.: Methotrexate dosage in patients aged over 50 with psoriasis. *BMJ* 1989; 298: s. 801 – 802.
24. Gurcan, H.M., Ahmed, A.R.: Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 2009; 161: s. 723 – 731.
25. Kreuter, A., Gambichler, T., Breuckmann, F. et al.: Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localised scleroderma. *Arch Dermatol* 2005; 141: s. 847 – 852.
26. Boehm, I.B., Boehm, G.A., Bauer, R.: Management of cutaneous lupus erythematosus with low-dose methotrexate: indication for modulation of inflammatory mechanisms. *Rheumatol Int* 1998; 18: s. 59 – 62.
27. el-Azhary, R.A., Pakzad, S.Y.: Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *A Am Acad Dermatol* 2002; 46: s. 560 – 565.
28. Durairaj, V.D., Horsley, M.B.: Resolution of pityriasis rubra pilaris induced cicatricial ectropion with systemic low-dose methotrexate. *Am J Ophthalmol* 2007; 145: s. 709 – 710.
29. Zackheim, H.S., Kashani-Sabet, M., McMillan, A.: Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: s. 875 – 878.

Homocysteín a psoriáza (Homocysteinum and psoriasis)

Valentová, V.¹, Galajda, P.², Vorčáková, K.³, Mokáň, M.², Pěč, M.¹

¹Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

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

³Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: pec@jfm.uniba.sk

Súhrn

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie kože s postihnutím kože, nechtov a kĺbov. Je asociovaná so zvýšeným rizikom vzniku ďalších ochorení, prevažne zápalového charakteru, medzi ktoré patrí aj ateroskleróza. V tejto súvislosti sa spomínajú hladiny homocysteínu, ktorý je jedným z rizikových faktorov vzniku aterosklerózy.

Kľúčové slová: psoriáza, metabolický syndróm, homocysteín

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of the skin, affecting also, nails and joints. It is associated with increased risk of other diseases, with predominantly inflammatory nature, one of which is atherosclerosis. In this regard, homocysteine levels are mentioned which is one of risk factors in development of atherosclerosis.

Key words: psoriasis, metabolic syndrome, homocysteine

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie s postihnutím kože, ktoré postihuje kožu a kĺby, s účasťou imunitného systému v patogenéze [23]. Výsledky štúdií potvrdzujú význam zápalovej reakcie sprostredkovanej Th-1, Th-17 a Th-22 lymfocytmi, ktoré spôsobujú neregulovanú produkciu cytokínov, ako je IL-17, interferón- γ a TNF v patogenéze ochorenia [14, 17].

Psoriáza môže mať výrazný dopad na kvalitu života pacientov. Je spojená so stratou produktivity, depresiou a zvýšenou prevalenciou malignít. Komorbidity psoriázy zahŕňajú metabolický syndróm a kardiovaskulárne ochorenia. Pacienti so psoriázou majú zvýšenú prevalenciu hlavných komponentov metabolického syndrómu, vrátane obezity, dyslipidémie a inzulínovej rezistencie [9].

Psoriázu a asociované ochorenia pravdepodobne spájajú spoločné zápalové kaskády, zahŕňajúce dysreguláciu cytokínov a nazývajú sa „immune-mediated inflammatory diseases“ (IMIDs). Existujú aj dôkazy podporujúce genetický základ komorbidít v psoriáze [19].

Kardiovaskulárne ochorenia sú hlavnou príčinou úmrtí u pacientov so psoriázou a riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení u pacientov prijatých do nemocnice s ťažkou psoriázou je výrazne vyššie ako riziko v bežnej populácii. V patogenéze aterosklerózy, ktorá je momentálne považovaná za zápalové ochorenie ciev, zohráva úlohu vrodená, ako aj získaná imunita spolu s Th-1 a Th-17 lymfocytmi [8, 11].

Potvrdená je aj hypotéza, že porušená funkcia cievnych stien a extravazácia leukocytov zohráva v psoriáze dôležitú úlohu. Kožná zápalová reakcia vedie k prediabetickému stavu, ktorý je charakterizovaný inzulínovou rezistenciou,

a tým sa stáva systémovým problémom. Komorbidity, ktoré sa objavujú v psoriáze, nie sú spojené len s týmto ochorením, ale reprezentujú tiež komplikácie chronického systémového zápalu [3].

Presná príčina zvýšeného rizika kardiovaskulárnych ochorení u pacientov so psoriázou ostáva nejasná. Úlohu pravdepodobne zohrávajú aj rizikové faktory vzniku psoriázy, ako je fajčenie a obezita. Pacienti so psoriázou majú v porovnaní s bežnou populáciou vyššiu prevalenciu fajčenia, konzumácie alkoholu, obezity, zníženej fyzickej aktivity, nepriaznivého lipidového profilu a hypertenzie [13, 20, 24].

Najnovšie dôkazy, ktoré spájajú psoriázu s kardiovaskulárnymi ochoreniami naznačujú, že pacienti s kožným ochorením majú zvýšené sérové hladiny homocysteínu, ktorý je ďalším rizikovým faktorom rozvoja aterosklerózy. To bolo, okrem štúdií na pacientoch, potvrdené aj štúdiami na zvieracích modeloch s diétne alebo geneticky zvýšenými hladinami homocysteínu [7, 30]. Homocysteín je aminokyselina produkovaná v pečeni metabolizmom metionínu, či už transsulfuráciou v podmienkach jeho nadbytku, alebo demetyláciou spojenou s hladovaním [4, 22].

Preukázalo sa, že vo všeobecnej populácii je hyperhomocysteinémia nezávislým rizikovým faktorom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení, s rizikom podobným fajčeniu a hyperlipidémii. Zvýšené hladiny homocysteínu sú konkrétne spojené s aterosklerózou, poškodením endotelu a trombogenezou. Jeho produkcia a využitie je výsledkom mnohých metabolických procesov, ktoré zahŕňajú niekoľko kľúčových proteínov, zodpovedných za jeho rovnováhu.

Väčšina týchto reakcií je závislá na prítomnosti B vitamínov, napr. riboflavínu, vitamínu B-6 a B-12 [4, 29]. Niektoré malé štúdie ukázali, že pacienti so psoriázou môžu mať nízku hladinu kyseliny listovej, ktorá pomáha rozkladať homocysteín, avšak klinické štúdie zamerané na upravenie hladín homocysteínu doplnkami výživy s vitamínmi skupiny B nepriniesli očakávané výsledky [1, 6, 18]. Pacienti so psoriázou majú tiež zvýšené hladiny lipoproteínov A, čo tiež zvyšuje riziko kardiovaskulárnych ochorení a ischemickej cievnej mozgovej príhody [27].

Niektoré z navrhovaných mechanizmov, ktoré vysvetľujú ako homocysteín poškodzuje endotelové bunky, sú spojené so zvýšenou produkciou viacerých proinflamačných cytokínov, poruchou vazodilatácie a zvýšením oxidačného stresu [16]. Homocysteín môže taktiež znižovať metyláciu CpG ostrovčekov promótorového regiónu génu P66shc, regulujúceho životnosť reaktívnych kyslíkových radikálov, čím sa zvyšuje oxidačný stres [15].

Niekoľko štúdií poukázalo na vzťah medzi homocysteínom a PASI [5, 18, 25].

Hyperhomocysteinémia (<15 $\mu\text{mol/l}$) pravdepodobne podporuje aterosklerózu a cievnu trombózu radom mechanizmov. Patrí medzi ne poškodenie endotelových buniek, podpora tvorby zrazenín, zníženie pružnosti ciev, čo vedie k stuhnutiu aorty a znižuje rýchlosť prúdenia krvi. Endotelálna dysfunkcia je pravdepodobne výsledkom hromadenia asymetrického dimetylarginínu (ADMA), ktorý je prirodzeným inhibítorom syntézy oxidu dusnatého. V dôsledku toho je znížená produkcia vazodilatačného oxidu dusnatého, ktorý chráni steny ciev pred vznikom aterosklerózy a trombózy [10].

Hladina homocysteínu však môže byť zvýšená aj z dôvodu obezity, hypertenzie, fajčenia a nadmernej konzumácie alkoholu, z ktorých všetky majú významný výskyt v populácii pacientov so psoriázou [21]. Je možné, že hyperhomocysteinémia u pacientov so psoriázou je nezávislá na deficite folátov a namiesto toho je spojená s ďalšími rizikovými faktormi, ako je hypertenzia a obezita [28]. "Psoriatic march" je koncept toho, ako veľmi môže psoriáza ovplyvňovať kardiovaskulárnu morbiditu, a navrhuje proces genetickej náchylnosti k ochoreniu, vyvolanému faktormi životného prostredia a imunitnými reakciami. To vedie k prejavu ochorenia a komorbidít v dôsledku chronického zápalu. Je to chronická zápalová záťaž organizmu a stav inzulinovej rezistencie, ktoré môžu mať za následok endotelovú dysfunkciu a v konečnom dôsledku vznik aterosklerózy [2].

Okrem aterosklerózy homocysteín pravdepodobne zohráva svoju úlohu aj v neurodegeneratívnych ochoreniach, úbytku kostí, gastrointestinálnych a autoimunitných ochoreniach. U ľudí sú oba typy diabetu charakteristické hypohomocysteinémiou, ktorá progreduje do hyperhomocysteinémie ako následok poruchy funkcie obličiek. Diabetes mellitus 2. typu je tiež spojený s indukciou špecifických metyltransferáz, ktoré môžu viesť k zvýšenej produkcii homocysteínu [12, 26].

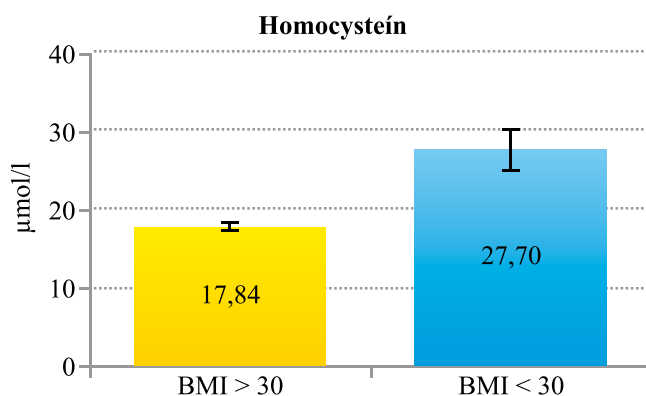
Materiál a metódy

Vyšetrili sme skupinu 25 pacientov vo veku od 18 do 64 rokov s diagnózou *Psoriasis vulgaris*. Z toho bolo 9 žien a 16 mužov. Priemerný vek bol 49 rokov.

Centrálnu obezitu u pacientov so psoriázou sme určili výpočtom BMI (≥ 30) zo zistenej výšky a hmotnosti pacienta a podľa obvodu pásu, u žien nad 80 cm, u mužov nad 94 cm. Priemer BMI v sledovanej skupine pacientov so psoriázou bol 27,3, z toho 10 pacientov malo BMI nad 30 (BMI $\approx 33,1$).

Výsledky

Homocysteín ako rizikový faktor aterosklerózy bol u pacientov so psoriázou zvýšený nad referenčné medze v oboch skupinách, pričom ale u obéznych pacientov bol nižší (17,84 $\mu\text{mol/l}$) než u chudých (27,7 $\mu\text{mol/l}$). Tento rozdiel ale nebol štatisticky významný ($p > 0,0933$) (Graf 1, Tabuľka č. 1).

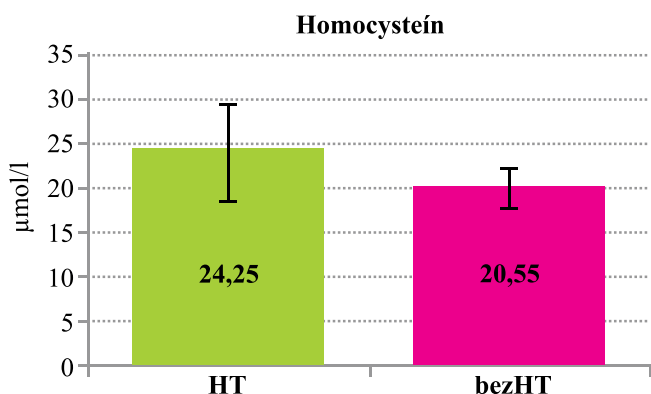


Graf 1 • Priemerné hladiny homocysteínu v závislosti od BMI

Tabuľka č. 1 • Priemerné hladiny homocysteínu v závislosti od BMI

	Hmc $\pm$ SE
BMI ≥ 30	17,84 $\pm$ 0,54
BMI < 30	27,70 $\pm$ 2,50
p	0,09329

Keďže sa homocysteín spája s aterosklerózou, zaujímal nás aj jeho vzťah k artériovej hypertenzii. Porovnávali sme priemerné hladiny tohto parametra u pacientov s artériovou hypertenziou a bez hypertenzie. U oboch skupín bol homocysteín zvýšený nad referenčné medze, ale u pacientov s artériovou hypertenziou bol vyšší (24,25 $\mu\text{mol/l}$) ako u pacientov bez hypertenzie (20,55 $\mu\text{mol/l}$). Rozdiel však nebol štatisticky významný ($p > 0,05$) (Graf 2, Tabuľka č. 2).

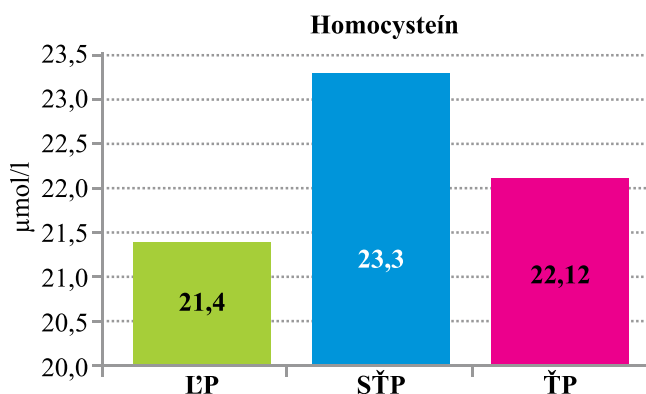


Graf 2 • Priemerné hladiny homocysteínu v závislosti od prítomnosti artériovej hypertenzie

Tabuľka č. 2 • Priemerné hladiny homocysteínu v závislosti od prítomnosti artériovej hypertenzie

	HMC
HT	24,25 ± 5,54
bezHT	20,55 ± 2,56
p	0,540119

Závažnosť psoriázy nijako významne neovplyvňovala na hladiny homocysteínu, avšak u pacientov so stredne ťažkou formou psoriázy boli priemerné hladiny homocysteínu najvyššie (23,3 μmol/l) (Graf 3, Tabuľka č. 3).



Graf 3 • Priemerné hladiny homocysteínu v závislosti od závažnosti psoriázy

Tabuľka č. 3 • Priemerné hladiny homocysteínu v závislosti od závažnosti psoriázy

	LP	SŤP	ŤP
	n = 3	n = 3	n = 19
HMC μmol/l	21,4	23,3	22,12

Záver

Hladiny homocysteínu ako rizikového faktora aterosklerózy boli u pacientov so psoriázou zvýšené nad referenčné medze. Na jeho hladiny neovplyvňovala závažnosť psoriázy, hodnotená indexom PASI, ani prítomnosť jednotlivých komponentov metabolického syndrómu. Zaznamenal sa iba štatisticky nevýznamný vplyv artériovej hypertenzie na zvýšenie jeho hladín a celkovej obezity na zníženie jeho hladín.

Literatúra

- Blacher, J., Czernichow, S., Paillard, F.: 2012; Cardiovascular effects of B-vitamins and/or N-3 fatty acids: the Su.Fol.Om3 trial. *Int J Cardiol.* 167(2): s. 508 – 513.
- Boehncke, W.H., Boehncke, S., Tobin, A.M., Kirby, B.: 2011; The "psoriatic march": a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 20(4): s. 303 – 307.
- Boehncke, W.H., Boehncke, S.: 2008; Research in practise: the systemic aspects of psoriasis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 622-625.
- Brustolin, S., Giugliani, R., Félix, T.M.: 2010; Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res* 43: s. 1 – 7.
- Cakmak, S.K., Gül, U., Kiliç, C. et al.: 2009; Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 23(3): s. 300 – 303.
- Clarke, R., Halsey, J., Lewington, S. et al.: B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration; 2010; Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med.* 170: s. 1622 – 1631.
- Dayal, S., Wilson, K.M., Leo, L., Arning, E., Bottiglieri, T., Lentz, S.R.: 2006; Enhanced susceptibility to arterial thrombosis in a murine model of hyperhomocysteinemia. *Blood.* 108: s. 2237 – 2243.
- Gelfand, J.M., Neimann, A.L., Shin, D.B., Wang, X. et al.: 2006; Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006 Oct 11; 296(14): s. 1735 – 1741.
- Gottlieb, A.B., Chao, C., Dann, F.: 2008; Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat.* 2008; 19(1): s. 5 – 21.
- Graham, I.M., Daly, L.E., Refsum, H.M., Robinson, K. et al.: 1997; Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 277(22): s. 1775 – 1781.
- Hansson, G.K., Libby, P.: 2006; The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol;* 6: s. 508 – 519.

12. Hartz, C.S., Nieman, K.M., Jacobs, R.L. et al.: 2006; Hepatic phosphatidyl-ethanolamine N-methyltransferase expression is increased in diabetic rats. *J Nutr.* 136: s. 3005 – 3009.
13. Huerta, C., Rivero, E., Rodríguez, L.A.: 2007; Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*; 143(12): s. 1559 – 1565.
14. Kagami, S., Rizzo, H.L., Lee, J.J., Koguchi, Y., Blauvelt, A.: 2010; Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*; 130: s. 1373 – 1383.
15. Kim, B.J., Seo, M., Huh, J., Kwon, C. et al.: 2011; Associations of plasma homocysteine levels with arterial stiffness in prehypertensive individuals. *Clin Exp Hypertens.* 33: s. 411 – 417.
16. König, D., Bissé, E., Deibert, P., Müller, H.M. et al.: 2003; Influence of training volume and acute physical exercise on the homocysteine levels in endurance-trained men: interactions with plasma folate and vitamin B12. *Ann Nutr Metab* 47: s. 114 – 118.
17. Lowes, M.A., Kikuchi, T., Fuentes-Duculan, J. et al.: 2008; Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 cells. *J Invest Dermatol*; 128: s. 1207 – 1211.
18. Malerba, M., Gisondi, P., Radaeli, A. et al.: 2006; Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 155(6): s. 1165 – 1169.
19. Mrowietz, U., Elder, J.T., Barker, J.: 2006; The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 298: s. 309 – 319.
20. Naldi, L., Chatenoud, L., Linder, D. et al.: 2005; Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*; 125(1): s. 61 – 67.
21. Naldi, L., Mercuri, S.R.: 2010; Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther.* 23(2): s. 114 – 118.
22. Neves, L.B., Macedo, D.M., Lopes, A.C.: 2004; Homocisteína. *J Bras Patol Med Lab* 40: s. 311 – 320.
23. Raychaudhuri, S.P., Farber, E.M.: 2001; The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 15: s. 16 – 17.
24. Raychaudhuri, S.P., Gross, J.: 2000; Psoriasis risk factors: role of lifestyle practices. *Cutis*; 66(5): s. 348 – 352.
25. Richetta, A.G., Mattozzi, C., Macaluso, L. et al.: 2011; Homocysteine plasmatic status in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol.* 21(4): s. 621 – 623.
26. Robillon, J.F., Canivet, B., Candito, M. et al.: 1994; Type 1 diabetes mellitus and homocyst(e)ine. *Diabete Metab.* 20: s. 494 – 496.
27. Seçkin, D., Tokgözoğlu, L., Akkaya, S.: 1994; Are lipoprotein profile and lipoprotein (a) levels altered in men with psoriasis? *J Am Acad Dermatol.* 31(3 Pt 1): s. 445 – 449.
28. Tobin, A.M., Hughes, R., Hand, E.B. et al.: 2011; Homocysteine status and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: a case-control study. *Clin Exp Dermatol.* 36(1): s. 19 – 23.
29. Williams, K.T., Schalinske, K.L.: 2010; Homocysteine metabolism and its relation to health and disease. *Biofactors.* 36: s. 19 – 24.
30. Wilson, K.M., Lynch, C.M., Faraci, F.M., Lentz, S.R.: 2003; Effect of mechanical ventilation on carotid artery thrombosis induced by photochemical injury in mice. *J Thromb Haemost.* 1: s. 2669 – 2674.

PLNÁ ÚHRADA

GYN DER URO

VEREGEN®

Prirodzená sila **katechínov**

VEREGEN® 100 mg/g masť je určená pro liečbu kožných **genitálnych a perianálnych bradavíc** u pacientov s normálnou imunitnou odpoveďou vo veku od 18 rokov.

- Iba u 6,5% pacientov s úplným vymiznutím bradavíc došlo k rekurencii^{1,2}
- Dokázaná dobrá lokálna znášanlivosť^{1,2}
- Dokázaná bezpečnosť^{1,2}



Prirodzená sila katechínov s podielom relapsov **6,5 %**

Skrátená informácia o lieku VEREGEN® 100 mg/g masť

Zloženie: 1 g masti obsahuje 100 mg suchého čisteného extraktu zo zeleného čaju - Camelliae sinensis folii viridis extractum siccum raffinatum (24-56:1) zodpovedajúceho: 55-72 mg epigallocatechini gallas. Prvé extrakčné rozpúšťadlo: voda. **Pomocné látky:** Biely parafín (obsahuje tokoferol-alfa), biely vosk, izopropyl-myristát, oleylalkohol, propylénglykol-monopalmitostearát. **Indikácie:** Veregen je indikovaný na liečbu kožných bradavíc (*condylomata acuminata*) na vonkajších genitáliách a v okolí konečníka u pacientov s normálnou imunitnou odpoveďou vo veku od 18 rokov. **Dávkovanie:** Celková jednorázová dávka až 250 mg Veregen 100 mg/g masť sa aplikuje 3 x denne na všetky externé genitálne a perianálne bradavice, čo zodpovedá prúžku masti o veľkosti 0,5 cm. Nepoužívať okluzívny obväz. Liečba má pokračovať až do úplného vymiznutia bradavíc, avšak nie dlhšie než 16 týždňov. **Upozornenie:** Nesmie sa aplikovať na sliznice, do vagíny, močovej trubice alebo anu, na otvorené rany, zapálenú alebo porušenú kožu. **Kontraindikácie:** Hypersenzitivita na liečivú látku alebo na ktorúkoľvek pomocnú látku. **Vedľajšie účinky:** Veľmi často: lokálne reakcie v mieste aplikácie, napr.: erytém, svrbenie, podráždenie/pálenie kože, bolesť, vred, edém, indurácia a tvorba pľuzgierov. Často: lokálne reakcie v mieste aplikácie, napr.: odlupovanie kože, kožná sekrécia, krvácanie a opuch, lymfadenitída/lymfadenopatia, fimóza. Menej časté: lokálne reakcie v mieste aplikácie, napr.: zmena farby kože, nepríjemný pocit, suchosť kože, odreniny, fisury, hyperestézia, pocit znečistenia, tvorba jaziev, uzlíkov, dermatitída, precitlivenosť, lokálna nekróza, papuly a ekzém, infekcie v mieste aplikácie, pustuly, infekcie vírusom Herpes simplex, stafylokoková infekcia, uretritída, vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, dyzúria, nutkanie na močenie, polakizúria, balanitída, dyspareunia, vyrážka a papulárna vyrážka. **Veľkosť balenia:** hliníková tuba, 15 g masti. **Uchovávanie:** Uchovávať pri teplote do 25 °C. **Doba použiteľnosti:** 3 roky. Po prvom otvorení spotrebovať do 6 týždňov. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** NORDIC Pharma, s.r.o., K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy, Česká republika. **Dátum prvej registrácie:** 16. 7. 2012. **Dátum revízie textu:** 08/2014. **Len na lekárske predpis. Liek je hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia.** Pred použitím lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SmPC).

Literatúra: 1. Tatti S, et al. Polyphenon® E: a new treatment for external anogenital warts. British Journal of Dermatology 2010; 162(1): 176-184. 2. Stockfleth E, et al. Topical Polyphenon® E in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. British Journal of Dermatology 2008; 158(6): 1329-1338.

Sinecatechíny (Veregen), liečba condylomata acuminata ((Sinecatechins (Veregen), in the treatment of condylomata acuminata))

Péčová, T., Péč, J.

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

korešpondencia: jpec@jfm.uniba.sk

Súhrn

Sinecatechíny (polyphenon E) sú účinnou zložkou štandardizovaného extraktu z listov zeleného čaju *Camellia sinensis*, ktoré sa vo forme 10%-nej masti (Veregen) využívajú na lokálnu liečbu *condylomata acuminata*. Klinické štúdie preukázali dobrý liečebný efekt a bezpečnosť liečby, pričom kompletne vymiznutie lézií bolo dosiahnuté viac ako v 50% prípadoch. Bola preukázaná dobrá účinnosť nielen voči už existujúcim ložiskám HPV, ale aj verukám tvoriacim sa de novo počas liečby. Mechanizmus účinku liečby pôsobí cez aktiváciu bunkovej imunity, zastavenia reprodukčného cyklu bunky a navodenia apoptózy, ako aj inhibície transkripcie a replikácie HPV. Autori prezentujú prvé vlastné poznatky a skúsenosti s liečbou genitálnych *condylomata acuminata* Veregenom. Autori, aj keď iba na malom súbore 9 pacientov (5 žien a 4 muži) s genitálnou lokalizáciou *condylomata acuminata*, pozorovali po 16 týždňovej, 3-krát denne lokálnej aplikácii sinecatechínov (Veregen) 55,5% úspešnosť liečby.

Kľúčové slová: sinecatechíny, epigalokatechín-3-galát (EGCG), *condylomata acuminata*

Abstract

Sinecatechins (polyphenon E) are an active compound of the green tea leaves from extract from the *Camellia sinensis* that are used in the topical therapy of *condylomata acuminata* as the 10% ointment (Veregen). The clinical studies have proved a good therapeutical effect as well as the safety of the treatment; the complete clearance rate of the lesions was more than 50%. The effectivity of the treatment was good not only against the baseline warts, but there was also a reduction of the warts developed de novo during the treatment. The mechanism of the treatment seems to work through the activation of the cellular immunity, the cell cycle arrest, apoptosis and the inhibition of the HPV transcription and replication. The authors present also their own clinical experience with the treatment of *condylomata acuminata* with Veregen. The authors have studied the effectivity of the treatment on the small group of 9 patients (5 women, 4 men) with the genital *condylomata acuminata* during 16 weeks with 55,5% sinecatechins (Veregen) applied 3 times a day.

Key words: sinecatechins, epigalokatechin-3-galat (EGCG), *condylomata acuminata*

Sinecatechíny (polyphenon E) sú štandardizovaný extrakt z listov zeleného čaju, využívané vo forme 10%-nej masti na topickú liečbu *condylomata acuminata* etiologicky zapríčinených nízko rizikovými (ďalej LR – low risk) ľudskými papilomavírusmi (HPV) typu 6 a 11. Klinické štúdie so sinecatechínmi vo forme 10% masti preukázali dobrú efektivitu, ako aj bezpečnosť liečby a nižšie percento znovuobjavenia sa lézií. Aj keď ešte nie je presne definovaný mechanizmus účinku sinecatechínov, regresia ložísk genitoanálnych bradavíc môže byť na podklade aktivácie bunkových imunitných mechanizmov, indukcie zastavenia bunkového reprodukčného cyklu a apoptózy (programovanej smrti bunky), ako aj inhibície HPV transkripcie (prepisu genómu vírusu).

Etiopatogenéza *condylomata acuminata*

Na vzniku genitoanálnych bradavíc sa etiologicky podieľajú predovšetkým LR HPV vírusy typu 6 a 11, ktoré boli detegované v 90% týchto lézií [1], pričom ochorenie

má v humánnej populácii vzostupnú tendenciu. Jedná sa o najčastejšie sexuálne prenosné ochorenie (STI) a je druhou najčastejšou príčinou morbidita a mortality po infekcii HIV [2]. Globálna prevalencia infekcie HPV predstavuje približne 12%, vo východnej Európe dosahuje 21,4% [3]. Z pohľadu onkogenicity genotypy HPV 6 a 11 patria do skupiny nízkorizikových (LR) HPV vírusov, pretože len zriedkavo sa spájajú s rizikom malígneho zvratu. Po infikovaní keratinocytov HPV stimuluje ich rastový cyklus, akumuláciu infikovaných buniek, čo sa klinicky manifestuje ako veruka resp. kondylóm. Nízky onkogénny potenciál HPV 6 a 11 sa na rozdiel od vysoko rizikových (HR – high risk) HPV spája s aktivitou vírusových E6 a E7 proteínov (onkoproteínov), ktoré nemajú schopnosť transformácie a immortalizácie bunky.

HPV infekcia je striktne limitovaná na bunky epitelu dermis a povrchových slizníc. Vírus infikuje bazálne keratinocyty najčastejšie v mieste mikrotraumatizácie kože, kde následne dochádza k amplifikácii genómu, syntéze proteínov

a k tvorbe vírusových partikul, ktoré sú viazané na proces diferenciácie keratinocytov [4]. HPV vírusy majú schopnosť inhibovať odpoveď typu 1 interferónu (IFN), protivírusový ochranný mechanizmus prítomný v každej bunke, a vyhnúť sa tak imunitnej odpovedi organizmu. Replikácia genómu HPV sa realizuje vo fáze S reprodukčného bunkového cyklu na základe syntézy DNA. Aktivácia bunkového cyklu v diferencovaných keratinocytoch je spustená vírusovými proteínmi E6 a E7 (onkoproteínmi), ktoré inhibujú proteín p53, ktorý je produktom tumorsupresorického génu a členov rodiny retinoblastom vnímajúcich bielkovín pRb (retinoblastoma-susceptibility proteins) [5].

Inhibícia pRb prostredníctvom E7 proteínu aktivuje transkripciu faktoru E2F, indukujúceho expresiu génov pre replikáciu DNA. Pri neregulovanej syntéze DNA v diferencovaných bunkách je zvyčajne aktivovaný gén p53, ktorý indukuje zastavenie bunkového cyklu alebo apoptózu. Inhibícia génu p53 prostredníctvom proteínu E6 tak zabráňuje apoptóze a podporuje kontinuálnu replikáciu DNA a delenie buniek. Tieto mechanizmy sú potenciálne onkogénne, avšak len u HR HPV sa E6 a E7 proteíny viažu a indukujú degradáciu p53 a pRb [6], na rozdiel od LR HPV, kde dochádza len ku väzbe, nie ku degradácii p53 a pRb [7]). Nízko rizikové HPV tak účinkujú pravdepodobne iba na úrovni dysregulácie bunkového cyklu a prežití infikovaných buniek. Navyše, LR HPV môžu inhibovať apoptózu aj nezávisle od p53, prostredníctvom E6 mediovanej degradácie proapoptotického proteínu Bak [8]. Všetky spomenuté mechanizmy sa spolupodieľajú na perzistencii HPV v bunkách epitelu, ako aj na možnom vzniku neoplastického procesu.

Lokálna liečba condylomata acuminata

V liečbe condylomata acuminata sa uplatňuje predovšetkým topická aplikácia liečiv, a to podophyllo toxin vo forme 0,5%-ného roztoku alebo 0,15%-ného krému, imiquimod (5%-ný krém) a interferon beta (IFN- β) gél (0,1 mil. IU/g aplikované po chirurgickej extirpácii condylomata acuminata) a najnovšia schválená liečebná forma, 10%-ná masť s obsahom sinekatechínov (Veregen). Ďalšie často používané liečebné metódy zahŕňajú kryoterapiu, elektrokauterizáciu, liečbu lasermi, chirurgickú excíziu (curetage), fotodynamickú liečbu (PDT), liečbu s podophyllin-resinom (10 – 25%) a bichlóracetovou kyselinou (TCA, 80 – 90%). Každá liečebná metóda HPV infekcií sa odlišuje nielen liečebným efektom, ale aj percentom znovuobjavenia sa – recidív HPV infekcie.

Sinekatechíny a ich mechanizmus účinku

Sinekatechíny alebo polyfenon E sú štandardizovaným extraktom z listov zeleného čaju, obsahujúce zmes rozličných polyfenolových zložiek známych ako katechíny. Tieto sú izolované extrakciou s vodou a parciálne purifikované stĺpcovou chromatografiou, s využitím vody alebo alkoholu na riedenie. Najdôležitejšia a najpočetnejšia aktívna katechínová zložka je epigalokatechín-3-galát (EGCG), ktorý v masti Veregen predstavuje viac ako 55% obsahu

polyfenolov. Ďalšími dôležitými katechínmi z extraktu sú epikatechín (EC), epigalokatechín (EGC) a epikatechín-3-galát (ECg). Výsledná masť obsahuje v jednom grame 150 mg sinekatechínov.

Podľa Singha a kol. [9] má EGCG významné tumor inhibujúce účinky. V štúdiách s využitím bunkových kultúr boli identifikované viaceré tumor inhibujúce (suprimujúce) mechanizmy na molekulárnej úrovni ako ochrana pred oxidačným stresom, regulácia enzýmov fázy I a fázy II biotransformácie bunky, zápal, kontrola reprodukčného cyklu bunky a proliferácie buniek, apoptóza, epigenetická modifikácia, proces inhibície angiogenézy a metastazovania buniek a telomerázová aktivita [9].

Regresia vonkajších genitálnych bradavíc na liečbe polyfenolom E je spojená s tvorbou erytémov a svrbením, znamenajúcimi indukciu zápalu a imunitnej odpovede organizmu [10]. Spontánna regresia condylomata acuminata je spojená s aktiváciou T lymfocytov (CD4+, CD8+) a makrofágov ako stimulácia produkcie prozápalových cytokínov, ako sú interleukín (IL-12), tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ) a bunkové adhézne molekuly.

Na liečebnom efekte genitoanálnych bradavíc sinekatechínmi sa uplatňujú viaceré mechanizmy. EGCG má schopnosť zvrátiť anti-apoptotické procesy navodené HPV E6 cestou priamej aktivácie kaspázy 3 a 9, stimulácie génu p53 cez inhibíciu signalizácie epidermálnych rastových faktorov (EGFR) a tiež blokovaním produkcie proapoptotických a antiapoptotických proteínov. EGCG indukovaná syntéza p53 a proapoptotického proteínu Bak môže prevýšiť ich inaktiváciu a degradáciu zapríčinenú HPV E6 proteínom. EGCG vie prostredníctvom tvorby AP-1 potláčať syntézu E6 proteínu, a tak ďalej prispievať k zvýšeniu hladín proteínov p53 a Bak v bunkách. Prostredníctvom indukcie IL-12 a redukcie IL-10 EGCG navodzuje tiež imunitnú odpoveď typu Th1, ktorá efektívne eliminuje bunky napadnuté vírusom (11).

Pre celkovo nízku biodostupnosť pri perorálnom podávaní je vhodnejšia topická aplikácia sinekatechínov. Intradermálna penetrácia EGCG navodzuje lokálny účinok bez systémových nežiaducich účinkov. Po topickom podaní boli v krvi zaznamenané takmer nulové hladiny polyfenolov. Vďaka minimálnej systémovej distribúcii sinekatechínov nespôsobuje ich lokálna aplikácia žiadne systémové nežiaduce účinky.

Doposiaľ boli realizované tri klinické štúdie zamerané na efektívnosť sinekatechínov v liečbe anogenitálnych bradavíc (12 – 14). Všetky klinické štúdie boli randomizované, s dvojím slepým pokusom a s kontrolnou placebo skupinou. Dve štúdie porovnávali 15%-nú a 10%-nú masť Veregen s placebom aplikovanú trikrát denne po dobu 16 týždňov [13, 14], a jedna klinická štúdia porovnávala 10%-ný krém a 15%-nú masť Veregen s placebom aplikované tri razy denne po dobu 12 týždňov a zahŕňala aj HIV pozitívnych pacientov. Základným spoločným výstupom všetkých klinických štúdií bolo kompletne vymiznutie bradavíc. Liečba sinekatechínmi bola vo všetkých štúdiách dobre tolerovaná. Vedľajšie účinky lokálnej liečby Veregenom boli pozorované

u 10 – 20% pacientov v miernej alebo stredne silnej intenzite inflamácie formou erytému, edému až ulcerácie s pocíťmi pruritu, pálenia a bolesti. Kompletné vymiznutie genitoanálnych bradavíc nastalo pri liečbe 15%-nou masťou Veregenu u 56,4% pacientov [12], 52,6% pacientov [13] respektíve 56,6% pacientov [14] v porovnaní s 37,2%, 37,3% a 33,7% pacientov liečených placebom. Rozdiel bol štatisticky signifikantný v posledných dvoch štúdiách [13, 14]. Opätovná tvorba nových ložísk HPV infekcie bola veľmi nízka najmä v štúdiách Stockfleth a kol. [11] 5,9% oproti 2,6% u pacientov s placebom a v štúdii Tatti a kol. [14] 6,5% oproti 8,8% u pacientov s placebom, pričom v oboch štúdiách bola doba následného sledovania eventuálneho vzniku recidív HPV infekcie 12 týždňov. Zatiaľ nie sú k dispozícii komparatívne klinické štúdie lokálnej liečby HPV lézií sinekatechínmi versus imiquimod a podofylotoxín.

Predbežné vlastné klinické skúsenosti s liečbou condylomata acuminata sinekatechínmi

Veregen s 10%-nou koncentráciou sinekatechínov sme aplikovali presne podľa odporúčanej liečebnej schémy 3-krát denne na ložiská condylomata acuminata 9 pacientom (5 žien a 4 muži) po dobu 16 týždňov. Viacpočetné condylomata

acuminata v podobe karfiolovitých verukózných, miestami splývajúcich útvarov postihovali labia majora a minora u žien a prepúcium, v menšom rozsahu aj glans penis u mužov. Ojedinele sa lézie HPV infekcie nachádzali aj na koži mons pubis. K úplnej regresii HPV infekcie genitálnej oblasti došlo u 3 žien a 2 mužov, spolu u 55,5% liečených pacientov. Vo všetkých prípadoch sme však pozorovali výraznú regresiu prejavov HPV infekcie, s minimálnymi reziduami HPV infekcie tiež u ostatných 4 (45,5%) pacientov liečených sinekatechínmi (2 žien a 2 mužov). Liečba sinekatechínmi bola na 1 až 2 dni prerušovaná, predovšetkým počas prvých 14-tich dní liečby sinekatechínmi, pre lokálny zápal a edém miesta aplikácie Veregenu (obr. 2). V tomto období boli 3-krát denne pacientom aplikované kúpele v repíku, alebo Jarišovom roztoku s následnou 2-krát denne aplikáciou krému kyseliny fusidovej s obsahom kortikosteroidu (Fucicort) za účelom liečby zápalu a edému.

Sinekatechíny sme aplikovali aj mladému mužovi s juvenilným diabetes mellitus liečenému inzulínovou pumpou, na rozsiahle rýchlo progredujúce condylomata acuminata celého prepúcia, ojedinele aj glans penis, v minulosti refraktérne na lokálnu liečbu imiquimodom a kryodeštrukciou (obr. 2).



Obr. 1 • Liečba condylomata acuminata sinekatechínmi, reziduá HPV infekcie a mierna lokálna inflamácia po aplikácii lieku

Metodikou molekulárnej biológie polymerázovou reťazovou reakciou Real – Time PCR sme v tkanive condylomata acuminata typizovali genotypy HPV 6 a 16. Prvých 7 dní sme dva dni aplikovali podofylotoxín, po ktorom došlo k výraznému zápalu a edému celého prepúcia. Nasledovala liečba kúpeľmi celého membra penisu v repíku a Jarišovom roztoku v kombinácii s kyselinou fusidovou s kortikosteroidom v kréme. Po tejto dobe sme pokračovali už iba v monoterapii lokálne aplikovanými sinekatechínmi 3-krát denne kontinuálne. Uvedenou liečbou došlo k úplnej regresii prejavov HPV infekcie genitálu. V súčasnosti je



Obr. 2 • Condylomata acuminata (genotypizácia DNA HPV 6, 16). Pacient pred liečbou sinekatechínmi

pacient v sledovaní ďalšieho eventuálneho vývoja HPV infekcie (recidívy) s plánovaným radikálnym chirurgickým odstránením prepúcia (cirkumcízou).

V prípade všetkých pacientov liečených sinekatechínmi boli na genitoanálnu HPV infekciu vyšetrení a v prípadoch nálezu HPV aj liečení všetci sexuálni partneri, ktorí však neboli zaradení do štúdie liečby Veregenom. V súčasnosti na našom pracovisku po predchádzajúcej genotypizácii HPV na podstatne väčšom súbore pacientov sledujeme liečbu genitoanálnych bradavíc sinekatechínmi, so zreteľom na jej efektivitu, nežiaduce účinky a možné recidívy ochorenia.

Literatúra

1. Van Krogh, G., Lacey, C.J., Gross, G. et al.: European Course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76: s. 162 – 168.
2. Chang, G.J., Welton, M.L.: Human papillomavirus, condylomata acuminata and anal neoplasia. *Clin Colon Rectal Surg* 2004; 17(4): s. 221 – 230.
3. Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, X., Ferrer, E., Bosch, F.X., de Sanjosé, S.: Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202(12): s. 1789 – 1799.
4. Doorbar, J.: The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005; 32(Suppl 1): s. 7 – 15.
5. Zur Hausen, H.: Papillomavirus and cancer: from basic research studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: s. 342 – 350.
6. Werness, B., Levine, A., Howley, P.: Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990; 248: s. 76 – 79.
7. Gage, J., Myers, C., Wettstein, F.: The E7 proteins of the non-oncogenic human papillomavirus type 6b (HPV-6b) and of the oncogenic HPV-16 differ in retinoblastoma binding and other properties. *J Virol* 1990; 64: s. 723 – 730.
8. Thomas, M., Banks, L.: Human papillomavirus E6 interactions with Bak are conserved among E6 proteins from high and low risk HPV types. *J Gen Virol* 1999; 80: s. 1513 – 1517.
9. Singh, B.N., Shankar, S., Srivastava, R.K.: Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (ECGC): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2011; 82: s. 1807 – 1821.
10. Tzellos, T.G., Sardeli, C., Lallas, A. et al.: Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: a systemic review and meta-analysis. *JEADV* 2011; 25: s. 345 – 353.
11. Stockfleth, E., Meyer, T.: The use of sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12 (6): s. 783 – 793.
12. Gross, G., Meyer, K.G., Pres, H. et al.: A randomized, double-blind, four-arm parallel group, placebo controlled phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *JEADV* 2007; 21: s. 1404 – 1412.
13. Stockfleth, E., Beti, H., Orasan, R. et al.: Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158: s. 1329 – 1338.
14. Tatti, S., Swineheart, J.M., Thielert, C. et al.: Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: s. 1371 – 1379.

Fenotypová variabilita kožných lézií u pacienta so xeroderma pigmentosum (Phenotypic variability of skin lesions in a patient with xeroderma pigmentosum)

Adamicová, K.¹ Pěč, J.², Fetisovová, Ž.², Pěč, M.³, Bobrovská, M.¹

¹Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Ústav patologickej anatómie a Konzultačné centrum biopťickej diagnostiky kožných ochorení

²Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Dermatovenerologická klinika

³Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Ústav lekárskej biológie

korešpondencia: Prof. MUDr. Katarína Adamicová, PhD.,
Ústav patologickej anatómie JLF UK a UN v Martine, Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: adamicova@jfmmed.uniba.sk

Súhrn

Autori prezentujú kazuistiku pacienta rómskeho pôvodu s konsangvinitou na podklade 10-ročného sledovania, počas ktorého mu bolo biopťizovaných 77 kožných excízií. Diagnostikovalo sa 74 kožných lézií nádorov a tri metastázy. Sedem krát sa biopťicky verifikovalo lentigosimplex, tri krát jentigo, štyri krát névus junkčný, štyri krát névus zmiešaný, 25 krát névus dysplastický, šesť krát lentigomaligna, jeden krát lentigomaligna – melanóm, jeden krát malígny melanóm, tri krát metastázy malígneho melanómu v krčných lymfatických uzlinách, 21 krát bazocelulárny karcinóm a dva krát kvamocelulárny karcinóm.

Kľúčové slová: lentigomaligna, dysplastický névus, malígny melanóm, xeroderma pigmentosum

Abstract

The authors present a case report of a patient with consanguinity on the basis of 10-year follow-up, during which he was made 77 biopsies of skin excision. 74 were diagnosed skin lesions, tumors and three metastases. Seven times the biopsy was verified by lentigosimplex, jentigo three times, four times junctional nevus, nevus mixed four times, 25 times dysplastic nevus, lentigo maligna six times, once lentigo maligna–melanoma, malignant melanoma once, three times metastases of malignant melanoma in the cervical lymphnodes, 21 times basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma two times.

Key words: lentigomaligna, dysplastic nevus, malignant melanoma, xeroderma pigmentosum

Úvod

Xeroderma pigmentosum (XP) je veľmi zriedkavá genodermatóza s vystupňovanou citlivosťou na svetlo a s včasným vznikom stareckej kože, ako aj početnými malígnymi kožnými nádormi vznikajúcimi na podklade defektov reparačných systémov DNK. Malígne kožné nádory môžu zahrňovať bazaliómy (BCC), skvamocelulárne karcinómy (SCC) a malígne melanómy (MM). Časté sú aj očné a neurologické symptómy [1].

Kazuistika

V prezentovanom prípade tím lekárov, t.j. dermatológov, patológov, molekulových biológov a ďalších odborníkov z medicíny, ale aj zo sociálnej praxe, sleduje 10 rokov pacienta rómskeho pôvodu, ktorý mal v čase prvého vyšetrenia v roku 2013 24 rokov. Pacient pochádza z druhej gravidity a to s potvrdenou konsangvinitou. Jeho rodičia a traja súrodenci sú zdraví. Pacient je ženatý a má štyriapolročnú zdravú dcéru.

Od detstva navštevuje kardiologickú ambulanciu pre vrodenú srdcovú chybu. Je dlhodobo sledovaný pre XP, po prvý krát v roku 1992 (v kožnej ambulancii Dermatovenerologickej kliniky UNM). Prvý krát bol biopťizovaný až v roku 2003. Histologický nález: superficiálny malígny melanóm NS ľavej ušnice. V roku 2005 bol hospitalizovaný pre podozrivú tumorovú masu na pravej strane krku. Nasledovalo neinvazívne vyšetrenie ultrasonografiou a počítačovou tomografiou. Magnetická rezonancia objektivizovala relatívne dobre ohraničenú expanziu s veľkosťou 50 x 22 x 46 mm vpravo, za angulus mandibulae a podangulusmandibulae, s propagáciou do výšky C3, ktorá bezprostredne naliehala na arteriacarotisinterna a vena jugularis. Na úrovni útvaru bol edém podkožia a tváre. Následne sa uskutočnila biopsia in toto. Histologicky nález verifikoval metastázu MM epidermoidného typu do lymfatických uzlín krku. Po „lege artis“ terapii MM sa následne postupne exstirpovali ďalšie suspektné kožné lézie. Typ histologických lézií a ich počet počas 10 rokov sú uvedené v tabuľke č. 1.

Tabuľka č. 1 • Prehľad bioptizovaných kožných lézií pacienta soxerodermapigmentosum počas 10-ročného sledovania

Typ lézie	Počet biopsií
Névus junkčný	4
Névus zmiešaný	4
Lentigosimplex	7
Lentigomaligna	6
Névus dysplastický	25
Jentigo	3
Lentigomaligna melanóm	1
Malígný melanóm (MM)	1
Metastáza MM	3
Bazalióm	21
Skvamocelulárny karcinóm	2
Spolu	77

Kožný nález

Koža pacienta a jeho zdravotný stav sa monitorovali a zaznamenávali vždy vtedy, keď pacient prišiel na vyšetrenie. To bolo spravidla po zhoršení kožného nálezu. V podstate vždy išlo o zmnoženie výskytu kožných lézií. Na tvári a na celom tele sa pravidelne zistili početné pehy a pigmentové névy (obr. 1), v úrovni kože prominujúce mnohopočetné BCC a SCC. Neskôr sa zaznamenali aj jazvy po chirurgických exstirpáciách lézií, ktoré sa v niektorých prípadoch hojili keloidnou jazvou (obr. 2).

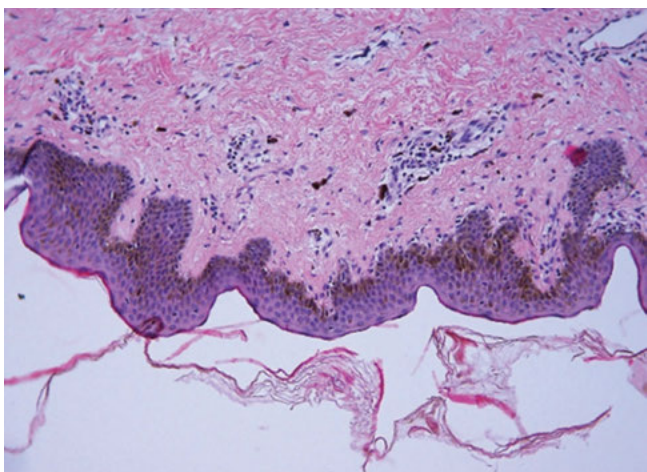
Histologické nálezy

Ako ukazuje tabuľka č. 1, najvyšší počet bioptizovaných lézií sa histologicky zaznamenal pri dysplastických névoch [25], druhými najčastejšie verifikovanými nádormi boli BCC [21]. Dominujúcim nálezom bola výrazná melanínová pigmentácia tak v lezionálnej ako aj v nelezionálnej koži (obr. 3) i vo vyšetrených LU (obr. 4).

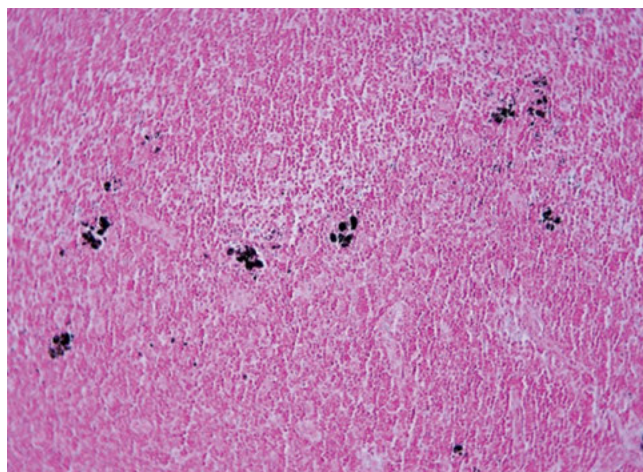
Dysplastické névy [25] boli charakterizované lenti-ginóznou hyperpláziou, so zmnoženými melanocytmí v bazálnej časti, ktoré na niektorých miestach tvorili hniezda buniek intraepidermálne, zmiešane aj dermálne. Časti lézie prekryval nadbytok eutopického, ale najmä inkontinentného melanínu (obr. 5). Často bol prítomný tzv. „bridging“, alebo premostenie hniezd melanocytov. Niektoré névocyty mali vretenovitý tvar. Cytologické atypie boli vyjadrené zväčšením veľkosti jadra, nepravidelnosťami jadrovej

**Obr. 1 •** Pacient so xeroderma pigmentosum s mnohopočetnými pigmentovými léziami na tvári, krku a hrudníku**Obr. 2 •** Ten istý pacient s mnohopočetnými léziami na tele. Na chrbte a pravom ramene sú jazvy po biopsiách

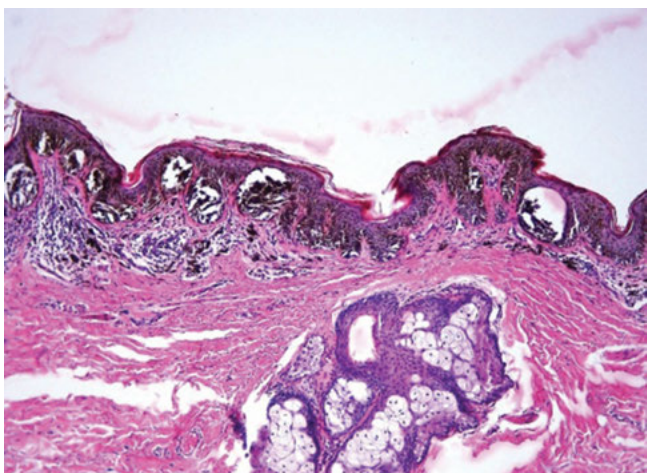
membrány, prominentnými jadierkami, cytoplazmatickým pleomorfizmom a variabilným hyperchromatizmom. Povšimnutiahodné boli aj ložiská melanocytov, proliferujúcich z folikulového epitelu (obr. n 6). Mitotické štruktúry neboli významnou črtou týchto lézií. Vo väčšine prípadov



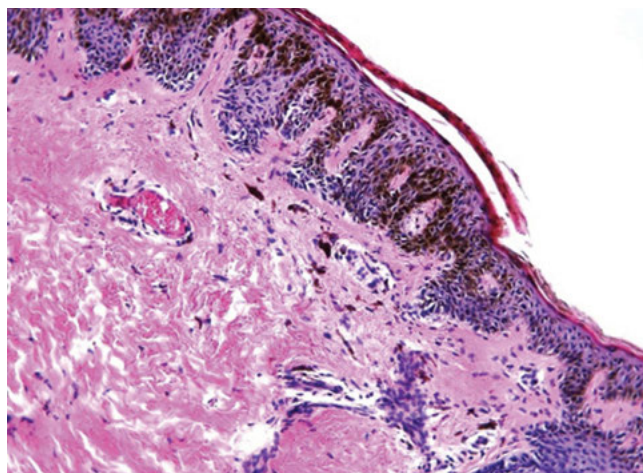
Obr. 3 • Výrazne pigmentovaná nelezionálna koža pacienta so xerodermapigmentosum. V hornej derme inkontinentný melanín. HE 120-krát



Obr. 4 • Depozity zmnoženého melanínu v lymfatickej uzline bez metastázy malígneho melanómu. Melanín 240-krát



Obr. 5 • Dysplastický névus. HE 120-krát



Obr. 6 • Lentigosimplex s hyperpigmentáciou melanínom. HE 240-krát

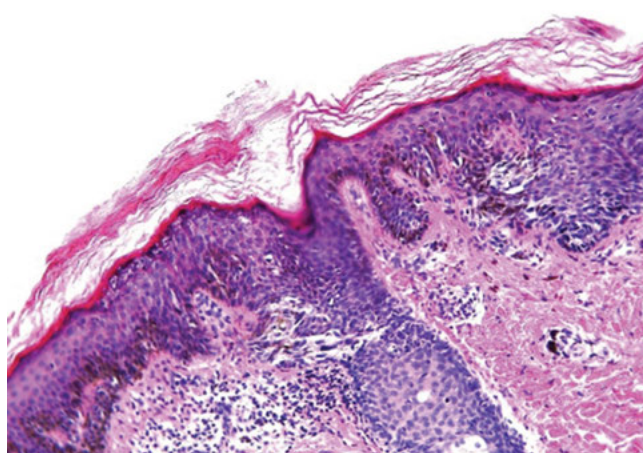
boli névy ohraničené bohatou lymfocytovou stromálnou reakciou, niektoré z nich boli v blízkosti predchádzajúceho chirurgického výkonu a mali pozadie hyperplastickej alebo keloidnej jazvy.

Bazocelulárny karcinóm – BCC mali pestrý fenotyp. Diagnostikovali sa solidne [4], ako aj solidno-cystické typy [4], ale najčastejšie [12] boli určené ako morfeaformné s invazívnym rastovým vzorom (obr. 7), ako aj jeden multicentrický.

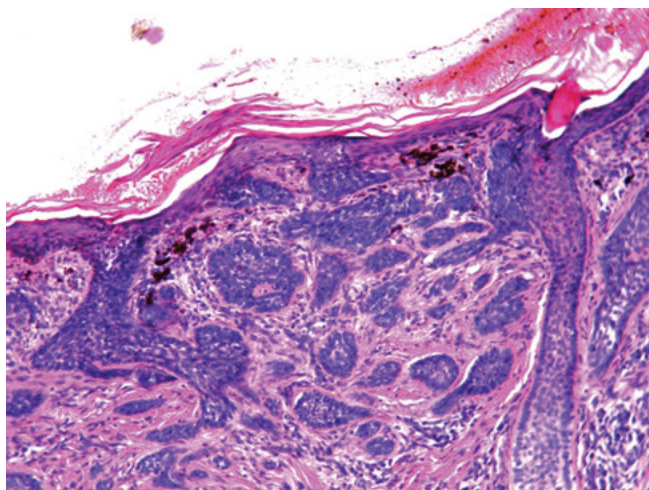
Névy junkčné [4], névy zmiešané [4] a lentigosimplex [7] (obr. 8) mali klasickú histologickú štruktúru, ktorú v niektorých prípadoch čiastočne prekryvali akumuláty a ložiská hrubého melanínu v podobe pigmentovo-vaskulárnej fakomatózy.

Zaujímavosťou boli aj lentiginózne névy v makulárnom variante, nazývané aj „**jentigo**“ [3], charakterizované kombináciou junkčného névu a lentigo simplex. V ich okolí bol vo všetkých troch prípadoch výraznejší lymfocytový infiltrát.

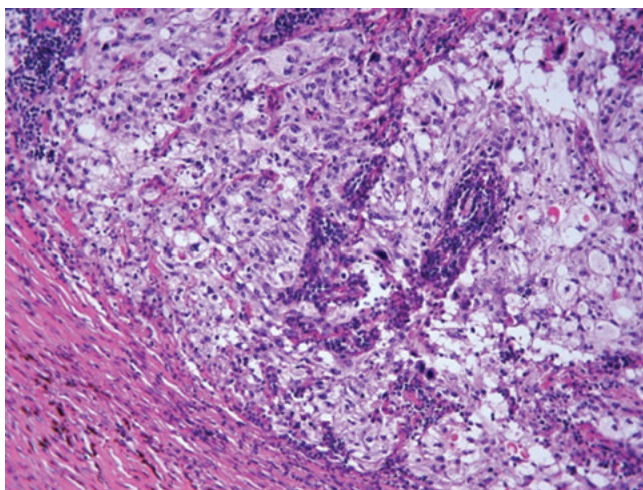
Lentigo malígneho melanómu [1] sa diagnostikoval na



Obr. 7 • Zmiešaný lentiginózny névus. „Bridging“ a proliferácia melanocytov z folikulového epitelu. HE 240-krát



Obr. 8 • Bazocelulárny karcinóm so solídnym a s morfeiformným fenotypom s prítomnosťou melanínu. HE 240-krát



Obr. 9 • Metastáza malígneho melanómu do lymfatickej uzliny. HE 240-krát

základe charakteristickej histológie. Pozostával z atypických melanocytov prevažne pozdĺž dermálno-epidermovej junkcie. Mali výraznejšie fixačné retrakčné artefakty a hyperchromatické atypické jadrá s angulárnymi jadierkami. Len ojedinele bolo možné pozorovať „pagetoidné“ šírenie melanocytov v celej hrúbke epidermy. V papilárnej derme boli melanofágy a reaktívny lymfocytový infiltrát.

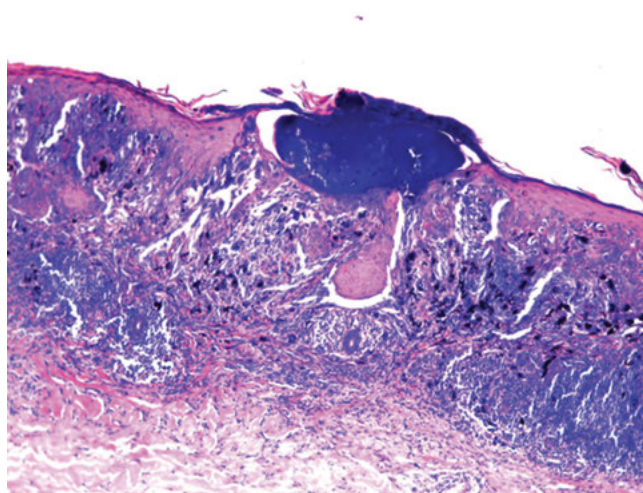
Malígný melanóm [1] ľavej ušnice sa pacientovi exstirpoval v roku 2003. Excízia tumoróznej lézie s rozmermi 3 x 1,5 cm bola spracovaná klasickou laboratórnou metódou formalíno-parafínových bločkov. Po narezaní boli farbené hematoxylínom a eozínom, impregnáciou melanínu, imunohistochemickým vizualizovaním antigénov Melan A, HMB-45, PNL-2 a S-100 proteín, pozitívne v atypických melanocytoch MM. Diagnostikoval sa superficiálne sa šíriaci melanóm epiteloidného fenotypu. Mitotická aktivita bola nízka, zodpovedala nálezu dvoch mitóz na 1 mm².

Po dvoch rokoch sa exstirpovali lymfatické uzliny na pravej strane krku. V troch z nich sa biopsicky diagnostikovali metastázy MM, s podobným fenotypom ako v predpokladanom primárnom nádore (obr. 9).

Skvamocelulárny karcinóm – SCC [2] malisuperficiálny charakter mikroinvazívne v teréne nenápadných aktinických keratóz (obr. 10).

Diskusia

Základný defekt pri XP spočíva v nukleotidovej excíznej oprave (nucleotide excision repair – ER), čo vedie k nedostatočnej oprave DNA poškodenej UV-žiarením. Tento rozsiahlo študovaný proces spočíva v odstránení a náhrade poškodenej DNA novou DNA. Existujú dva typy NER: global genome repair (GG-NER) a transcription coupled repair (TC-NER) [2]. XP je komplex, v ktorom väčšina pacientových



Obr. 10 • Aktinicky zmenená traumatizovaná koža s mikroinvazívnymskvamocelulárnym karcinómom. Giemsova metóda 120-krát

klinických príznakov vychádza z defektu jedného zo siedmich génov, kontrolujúcich proces NER. Produkty týchto génov sú zahrnuté v jednom alebo vo viacerých krokoch procesu NER [3]. Niektoré podtypy XP, takzvané komplementačné skupiny, sa identifikovali na základe defektov v schopnosti tela opravovať poškodenú DNA. Symptómy a nálezy asociované s klasickou formou XPA sa môžu vyskytovať v spojení s inými podtypmi, ktoré sú uvedené v tabuľke č. 2.

Genetické pozadie XP pacienta nie je doriešené. Pri poslednej návšteve v ambulancii Dermatovenerologickej kliniky UNM sa mu odobral materiál na genetické vyšetrenie, ktorý bol zaslaný na univerzitné pracovisko do Heidelbergu, kde je referenčné centrum pre vyšetrenie XP. Nález zatiaľ nie je k dispozícii.

Tabuľka č. 2 • Komplementačné skupiny xerodermapigmentosum, rozdelené podľa mutácií génov na rozličných chromozómoch [4, 5]

Komplementačná skupina	Detegovaná mutácia	Chromozóm	%-ný podiel v mutácii génu
XPA	XPA	DR 9	25
XPB	ERCC3	DR 2	zriedkavo
XPC	XPC	KR 3	25
XPB	ERCC3	DR 2	zriedkavo
XPD	ERCC2	DR 19	15
XPE	DDB2	KR 11	zriedkavo
XPF	ERCC4	KR 16	6
XPG	ERCC5	DR 13	6
XPB	ERCC3	DR 2	zriedkavo
XPB	ERCC3	DR 2	zriedkavo
Variant	POHL	KR 6	21

Makroskopicky bol nález XP pomerne typický, aj keď s ohľadom na vek pacienta, v ktorom sa ochorenie diagnostikovalo, ako aj na prezentované sociálne návyky, bolo možné očakávať dramatickejšiu progresiu, ako sa pozorovala v autormi opísaných prípadoch XP u dvoch sestier [6,7]. Na koži pacienta boli difúzne roztrúsené pigmentové škvrny a znamienka s rozličnou pigmentovou intenzitou, ktoré mal už ako dieťa. Tieto lézie pri každej návšteve u dermatológa pribúdali a menili vzhľad aj intenzitu pigmentácie. Navyše pribúdali lézie, ktoré už klinicky suponovali BCC či SCC. V detstve bol prípad vedený ako suspektný LEOPARD syndróm (názov pozostáva z anglických akronymov **L**entiginos, **E**CG conduction abnormalities, **O**cular hypertelorism, **P**rognathism, **A**bnormal genitalia, **R**etarded growth, **D**eafness (nerve) [8]. Táto diagnóza sa opustila pre fakt, že okrem lentiginózy iné symptómy syndrómu chýbali. S ohľadom na početné BCC sa diferenciálno- diagnosticky uvažovalo aj o Gorlin–Goltzovom syndróme – autozómovo-dominantná choroba, s prejavmi mnohopočetných bazaliómov pred 30. rokom života, iné kožné lézie, odontogénne cysty, kostné anomálie, postihnutie CNS, očné symptómy [9]. Pre chýbanie iných symptómov okrem mnohopočetných BCC v mladom veku sa tento syndróm vylúčil.

Histologický nález vo všetkých 77 biopsiách zodpovedal mnohopočetným melanómovým léziám, vrátane MM a metastáz MM v LU, ako aj mnohopočetným BCC a SCC. Nález bol pozoruhodný pre výraznú melanínovú

pigmentáciu tak benígnych, ako aj malígnych lézií, vrátane BCC a SCC, čo presahovalo typ pigmentácie tejto etnickej skupiny. Výskyt hrubých depozitov melanínu v typickej lokalizácii, v epiderme, inkontinentného melanínu v derme, tak extracelulárne, ako aj intracelulárne, v melanofágoch i v podobe pigmentovo-vaskulárnej fakomatózy svedčil o patologickom výskyte pigmentu [10]. Množstvo melanínu často prekrylo štruktúry pigmentových lézií, čo sťažovalo ich histologickú diagnózu. Ďalšou pozoruhodnosťou bola štruktúra pigmentových lézií v rámci jednej biopsie, kde často boli prítomné abruptné zmeny z pigmentovej škvrny do junkčného či dysplastického névu. So zreteľom na vek pacienta bol výskyt aktinických keratóz a SCC iba ojedinelý (dva prípady) a boli vyšetrené po ostatných návštevách pacienta u dermatovenerológa.

Záver

Pestrý fenotyp lézií kože pacienta s XP nie je zriedkavosťou. Zaujímavosťou prezentovanej kazuistiky je výskyt metastázujúceho MM v rannom období zachytenia a diagnostikovania choroby, jeho úspešné terapeutické zvládnutie a pomerne pomalý nástup ďalších dysplastických névov a malígnych nádorov, čo možno pripísať dôkladnej dispenzarizácii, včasnému odstráneniu nových a zmenených kožných lézií, ako aj interdisciplinárneho prístupu sociálnych pracovníkov, na základe čoho bol pacientovi priznaný finančný príspevok na fotoprojekciu [11].

Literatúra

1. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H: Dermatológia a venerológia . Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2001. s. 1475.
2. Diwan, A.H.: Xerodermapigmentosum. In: Emedicine (online). October 2008 (cit. 2010-03-23) dostupné na internete: <<http://www.emedicine.com/medscape.com/article/1119902-overview>>
3. Broughton, B.C., Cordonnier, A., Keijer, W.J., et al.: Molecular analysis of mutations in DNA polymerase η in xerodermapigmentosum – variant patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2, 2002, s. 815 – 820.

4. NORD: Xerodermapigmentosum. In: Nationalorganizationforrare disorders, (online) 26. November 2008 (cit.2010-03-23) Dostupné na internete: http://www.raredisorders.org/search/rdbdetail_abstract.html?disname=Xeroderma%20Pigmentosum
5. Kraemer, K.H.: Xerodermapigmentosum. In GeneReviews (online). 22. April 2008 (cit. 2010-03-23) Dostupné na internete: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=xp>
6. Fetišovová, Ž., Sršeň, Š.: Možnosti liečby xerodermapigmentosum z hľadiska súčasných vedomostí o patogenéze ochorenia. ČsDerm, 58, 1983, s. 92 – 100.
7. Adamicová, K., Pěč, M., Bobrovská, M. et al.: Imunohistochemická detekcia spinocelulárneho a bazocelulárneho karcinómu v teréne xerodermapigmentosum. ČsDerm, 77, 2002, s. 7 – 11.
8. Wiedermann, H.R., Kunze, J.: Atlas klinických syndromů pro kliniku a praxi. 1. vyd. Martin:Vydavatel'stvo Osveta, 1996. s. 684.
9. Gorlin, G.J., Goltz, R.: Multiple nevoid basal cell epitheliomata, jawcyst, bifidrib – A syndrome. N Engl J Med, 262, 1960, s. 908 – 911.
10. Calonje, E., Brenn, T., Lazar, A., McKee, P.H.: McKee'spathologyofthe skin. Vol. 2, 4th Edit., Saunders 2012 EL. s. 1768.
11. Necpal, J.: Xerodermapigmentosum. Diplomová práca UK JLF v Martine. Martin, 2010. s. 53.



www.ReumatoidnaArtritida.sk

Informácie o **reumatoidnej artritíde**,
jej prejavoch a príznakoch, liečbe a ďalšie...



Roche Slovensko, s.r.o., Cintorínska 3/A, 811 08 Bratislava
tel.: 02/5263 8201, fax: 02/5263 5014

Zriedkavý simultánny výskyt lymfómu z plášťových buniek a mnohopočetného HPV 52 asociovaného spinocelulárneho karcinómu kože

(Rare simultaneous occurrence of the mantle cell lymphoma and multiple HPV 52 associated squamous cell carcinoma of the skin)

Péčová, T.¹, Plank, L.², Sokol, J.³, Péč, J.¹

¹Dermatovenerologická klinika, ²Ústav patologickej anatómie, ³Klinika hematológie a transfúziológie
Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica v Martine

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Úvod

Autori prezentujú histologicky verifikovaný prípad vzácneho duplicitného výskytu kožných nádorov – lymfómu z plášťových buniek metastazujúceho do kože spolu s mnohopočetnými spinocelulárnymi karcinómami s pozitívou potenciálne onkogénneho vysokorizikového HPV 52. Klinický obraz lézií imponoval ako viacpočetné keratoakantómy a aktinické keratózy. V čase histologickej verifikácie bolo ochorenie v pokročilom štádiu vývoja s multiorgánovými metastázami. Nakoľko pacient až do doby histologickej verifikácie onkologického ochorenia ako aj neskôr odmietal všetky ďalšie vyšetrenia a liečbu, bol odoslaný do domácej starostlivosti, kde o dva mesiace umrel.

Kľúčové slová: spinocelulárny karcinóm, HPV 52, lymfóm z plášťových buniek

Abstract

The authors present a rare case of the skin tumour duplicity: the mantle cell lymphoma metastasizing to the skin along with the multiple squamous cell carcinomas of the skin, high-potential oncogenic risk HPV 52 positive. The lesions were clinically classified as multiple keratoacanthomas and the actinic keratoses. At the time of the histological verification, the disease was in the terminal stage with the metastases in the multiple organs. Because the patient refused any treatment and further investigations of the oncological diseases, he remained in the home care, where he died within two months.

Key words: squamous cell carcinoma, HPV 52, mantle cell lymphoma

Kazuistika

Prezentujeme prípad 71-ročného pacienta, povoláním farmár a celý život žijúceho na vidieku, s mnohopočetnými infiltrovanými papulami, nodulami až tumormi veľkosti 0,5 až 2,0 cm v priemere, farby kože, ale aj ružovej farby, niektoré ostro ohraničené, niektoré s inflamovaným livídnym okrajom v počte 36, situované na koži hornej tretiny hrudníka, chrbta a na tvári. Niektoré z lézií boli kryté krustosquamami, niektoré mali iba erodovaný povrch a niektoré mali povrch intaktný. Infiltrované lézie na tvári mali vo väčšine erodovaný povrch, často krytý krustosquamou, lézie na trupe mali väčšinou intaktný povrch (Obr. 1, 2).

Pacient bol prijatý s generalizovanou lymfadenopatiou, palpačne s paketmi lymfatických uzlín (LU) v axilách, ingvínach a na krku. Posledný mesiac udával bolesti hrdla a ťažkosti s prehĺtaním. V zdravotnej dokumentácii boli záznamy o exstirpácii histologicky verifikovaného spinocelulárneho karcinómu v temporálnej oblasti a na nose, realizovanej pred dvoma rokmi. Pred deviatimi rokmi bol odstránený histologicky verifikovaný bazocelulárny karcinóm pravého predlaktia. Anamnesticky mal pacient neliečenú hypertenziu, nikotinizmus s chronickou fajčiarskou bronchitídou, chronické ochorenie obličiek štádiom 2K/DOQI a sideropenickú anémiu.

Ultrasonografia zobrazila v retroperitoneu pakety LU pozdĺž vena cava inferior do 28 x 16 mm, na krku LU do 27 x 13 mm, v axilách do 48 x 23 mm a v ingvínach do 45 x 25 mm. Počítačová tomografia (CT) pľúc, mediastína a abdomenu potvrdila obojstranné mnohopočetné nádorové metastatické postihnutie pľúc (pakety LU paratracheálne, subkarínne a v hiloch), zväčšenie LU prekardiálne, paraaortálne, v zadnom dolnom mediastíne, v axilách, subhepatálne pri hlave pankreasu, ako aj paraaortálne a parakaválne so začlenenou aortou a komprimovanou vena cava superior. V orofaryngu bola okrem nálezu obojstranných paketov splývajúcich a k okoliu fixovaných LU typu malígnych infiltrátov pozorovaná aj hyperplázia podnebných mandlí s redukciou hltanovej bránky. Biochemicky glykémia, kyselina močová, celkové bielkoviny, bilirubín, cholesterol, triacylglycerol, hepatálne enzýmy, sodík, draslík, chlór, sérové železo, klírens endogénneho kreatinínu, alfa-fetoproteín (AFP), CA 19-9 antigén skvamózných buniek (SCC) rovnako ako počet leukocytov, lymfocytov, monocytov, eozinofilov, bazofilov a trombocytov v periférnom krvnom obraze boli v rámci referenčných hodnôt. Prehľad patologicky zvýšených biochemických parametrov zobrazuje tabuľka č. 1.



Obr. 1 • Spinocelulárny karcinóm kože čela, pozitívita HPV 52



Obr. 2 • Metastáza MCL do kože imitujúca keratoakantóm

Tabuľka č. 1 • Patologicky zvýšené biochemické parametre pacienta

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
Urea	10,9	2,8 – 7,2	mmol/l
Kreatinín	128	72 - 127	μmol/l
Laktátdehydrogenáza	5,16	1,83 – 4,12	μkat/l
CRP	12,1	0,0 – 5,0	mg/l
ASLO	250,4	0,0 – 200,0	IU/ml
Reumatoidný faktor	16,1	0,0 – 15,0	kIU/l
Beta 2 mikroglobulín /sérum/	9,08	0,80 – 1,80	mg/l
Beta 2 mikroglobulín /moč/	0,63	0,00 – 0,50	mg/l
Mukoproteíny	430	0 – 386	g/l
Kreatinín /moč/	14,9	4,0 – 10,5	mg/mmol
Karcinoembryonálny antigén (CEA)	4,47	0,00 – 3,40	μg/l
Neurónšpecifická enoláza (NSE)	26,25	0,00 – 16,30	μg/l
Cytokeratínový fragment (CYFRA 21)	12,99	0,00 – 2,08	μg/l
Parciálny tlak O ₂	6,88	9,80 – 13,30	kPa
Vápnik	2,69	2,20 – 2,65	mmol/l
Železo	6,1	12,5 – 32,2	μmol/l
Transferín	1,51	2,00 – 3,60	g/l
Erytrocyty	4,25	4,5 – 6,0	10*12/l
Hemoglobín	125	140 – 179	g/l
Hematokrit	0,37	0,407 – 0,503	-
Lymfocyty	20,7	25 – 46	%

Boli vykonané biopsie lézií kože a dolnej pery, LU ľavej retroaurikulárnej oblasti, tumorózneho útvaru chrbta a nodulárneho útvaru supraklavikulárnej oblasti. V histologickom obraze z lézií klinicky imponujúcich ako aktinické keratózy sa verifikovali rohovatejúce stredne dobre diferencované spinocelulárne karcinómy (Obr. 3).

Z nodulárneho útvaru imponujúceho ako keratoakantóm sa imunohistochemicky a imunofenotypizáciou verifikoval blastický infiltrát (Obr. 4), ktorý sa na základe nukleárnej positivity cyklínu D1 diagnostikoval ako CD20+ B-NHL typu lymfómu z plášťových buniek (MCL), blastoidný variant (Obr. 5).

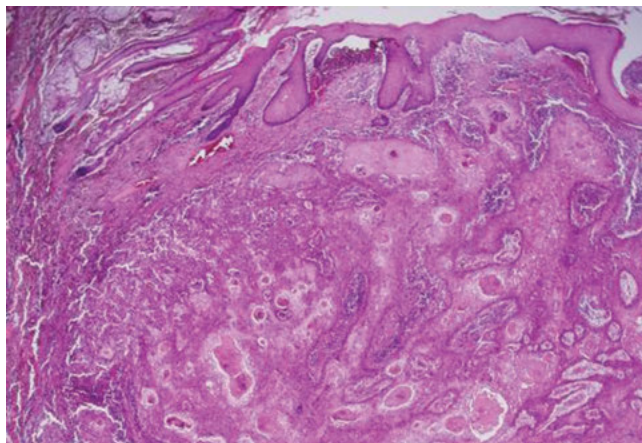
Vo všetkých excíziách z nádorov epitelového pôvodu boli prítomné aj fokálne lymfómové (MCL) infiltráty (Obr. 6).

Metodikou molekulárnej biológie Realtime PCR DNA HPV z tkaniva spinocelulárnych karcinómov bol potvrdený genotyp vírusu ľudskeho papilómu – HPV 52.

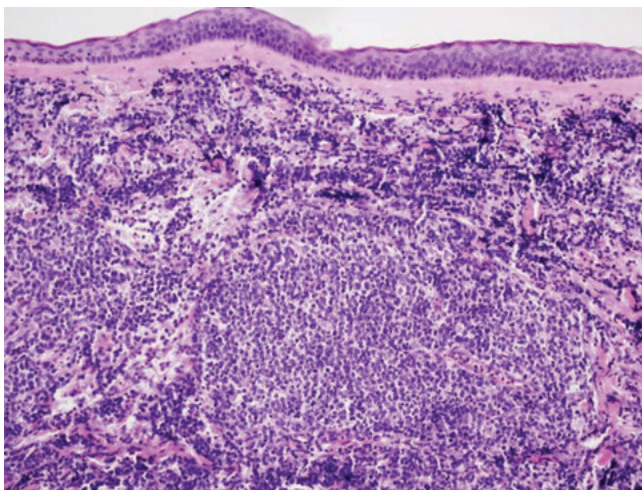
Na základe popísaných vyšetrení bolo ochorenie diagnostikované ako mnohopočetné rohovatejúce, stredne diferencované spinocelulárne karcinómy kože s pozitivitou genotypu HPV 52 a súčasne prítomný blastoidný variant CD20+ B-NHL typu lymfómu z plášťových buniek metastázujúci do kože a viscerálnych orgánov. Nakoľko pacient liečbu odmietol, bol na vlastnú žiadosť prepustený do domácej starostlivosti, kde o dva mesiace zomrel.

Diskusia

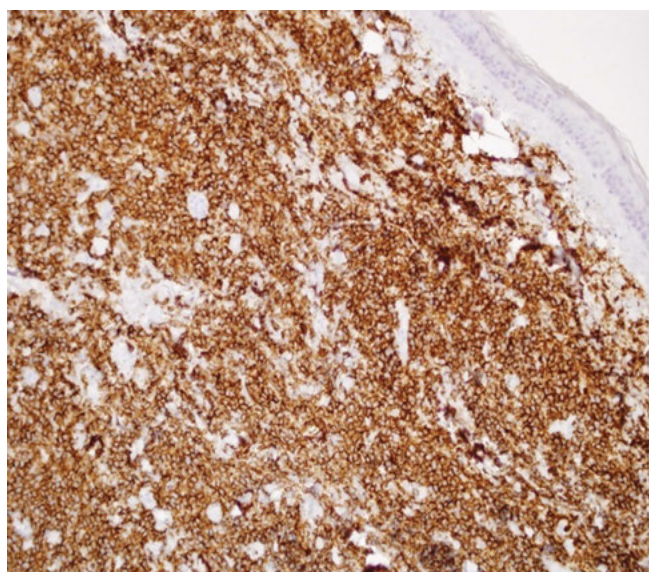
Lymfóm z plášťových buniek (mantle cell lymphoma, MCL) je relatívne vzácny typ lymfómu, predstavujúci len 3 – 6% všetkých prípadov non Hodgkinových lymfómov [1]. Vďaka kombinácii nevyliciteľnosti a agresívneho rastu predstavuje najhoršie vlastnosti indolentných ako aj agresívnych lymfómov, čo je podkladom pre nepriaznivú klinickú prognózu. MCL je ochorenie skôr vyššieho veku s mediánom výskytu 64-ročných, s prevahou u mužov (pomer muži/ženy 2:1). U väčšiny pacientov je ochorenie diagnostikované v pokročilom klinickom štádiu (III – IV



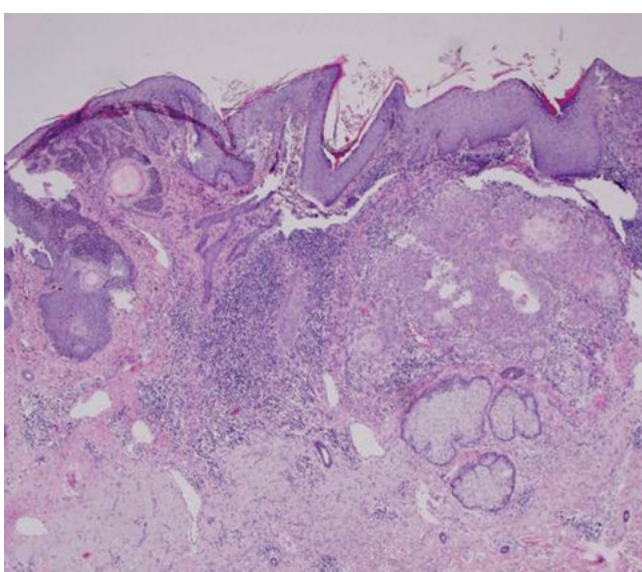
Obr. 3 • Diferencovaný spinocelulárny karcinóm kože, HE



Obr. 4 • Kožná metastáza MCL, blastoidný variant



Obr. 5 • Kožná metastáza MCL, blastoidný variant, CD 20+



Obr. 6 • Primárny spinocelulárny karcinóm kože na periférii s celulárnou infiltráciou metastázujúceho MCL

podľa AnnArbor klasifikácie), typicky s generalizovanou lymfadenopatiou (až 80% pacientov), infiltrovanou kostnou dreňou (70 – 80%), leukemizáciou a splenomegáliou (2 – 4). Pomerne časté je postihnutie rôznych extranodálnych orgánov, hlavne gastrointestinálneho traktu a Waldeyrovho lymfatického okruhu. Postihnutie kože je veľmi vzácné. V dvoch veľkých klinických štúdiách s pacientmi s MCL (prvá n=121, druhá n=59 prípadov MCL) bolo identifikovaných len päť pacientov, u ktorých bola dokázaná infiltrácia kože [3, 5]. Podľa dostupných literárnych zdrojov je popísaných celkovo

len 18 prípadov MCL infiltrujúceho kožu [6, 7]. Najčastejším miestom postihnutia je trup (60%), tvár (30%) a rameno (20%) [6, 7]. Kožné lézie majú charakter nodulov (34%), makúl alebo makulopapúl (34%) a ložiskových infiltrátov (21%) [6, 7]. Histologicky je najčastejšie popisovaný blastoidný variant MCL, čo sa potvrdilo aj u nášho pacienta [8]. Prognóza MCL je všeobecne veľmi nepriaznivá. Napriek vysokému počtu liečebných odpovedí po indukčnej liečbe, ochorenie pravidelne recidivuje s postupným rozvojom chemorezistencie, s mediánom prežívania 4 – 5 rokov [3,4].

Tabuľka č. 2 • Prehľad pacientov s MCL infiltrujúceho kožu (upravené podľa Singh a spol.) [5]

Číslo	Vek	Pohlavie	Lokalizácia	Prezentácia	Štádium	Prognóza
1.	66	muž	tvár	makula	IV	úmrtie po 55 dňoch od prvej hospitalizácie
2.	65	žena	čelo	nodulus	IV.A	úmrtie po 1,5 roku od diagnózy
3.	77	žena	chrbát, hrud', rameno	tumorózny plak	IV.A	
4.	51	muž	hrud'	subkutánny nodulus	IV.A	žije, 17 rokov od diagnózy
5.	78	žena	hrud', chrbát	nodulus	I.E	úmrtie po 3 rokoch od diagnózy
6.	43	muž	chrbát, tvár, rameno	infiltrujúci plak	IV.A	žije
7.	22	muž	hrud'	nodulus	I.E	žije
8.	61	žena	brucho	tumorózny plak	IV.A	úmrtie po 15 mesiacoch od diagnózy
9.	47	muž	uši	nodulus	IV.A	žije, 3 roky od diagnózy
10.	56	muž	hrud', chrbát	papula	IV.A	úmrtie po 1 roku od zahájenia liečby
11.	89	muž	hrud', chrbát, brucho	papula	IV.A	smrť po 5 dňoch od diagnózy
12.	72	muž	tvár, hrud', rameno, axilla	subkutánny nodulus	IV.A	žije
13.	85	muž	noha	makula	IV.B	úmrtie po 20 mesiacoch od diagnózy
14.	76	muž	stehná	nodulus	I.E	žije
15.	56	muž	hrudník	nodulus	IV.A	žije
16.	57	muž	nohy	makulopapula	IV.B	úmrtie po 9 mesiacoch od diagnózy
17.	61	muž	chrbát, stehná	ložisko	IV.B	úmrtie po 15 mesiacoch od diagnózy
18.	62	muž	chrbát, horné končatiny	nodulus	IV.A	žije

Pacienti s non-Hodgkinovým lymfómom (NHL) a chronickou lymfocytárnou leukémiou (CLL) majú zvýšené riziko vzniku sekundárnej malignity, vrátane rakoviny prsníka, pľúc, malígneho melanómu, nemelanómového nádoru kože a Hodgkinovho lymfómu [9]. Asociácia kožných nádorov s lymfómami je známa. Kožné nádory sú najčastejšou sekundárnou malignitou vznikajúcou v prostredí lymfómu, a naopak, po objavení sa nádorov kože býva lymfóm najčastejšou sekundárnou malignitou [10]. Riziko vzniku NHL/CLL je u pacientov s existujúcim tumorom kože 1,1 – 2,6 krát vyššie než u pacientov bez kožnej malignity [11].

U pacienta so spinocelulárnym karcinómom by mal byť akýkoľvek stav spojený s imunosupresiou považovaný za rizikový. Spinocelulárny karcinóm ako druhý najčastejší kožný nádor je asociovaný so známymi rizikovými faktormi ako chronická solárna expozícia, imunosupresia, predisponujúce kožné lézie a HPV infekcia [12]. Je tiež známy signifikantne vyšší výskyt spinocelulárneho karcinómu u pacientov po

transplantácií obličiek [13]. Narušená hostiteľská imunita spolu s onkogénnymi mutáciami na podklade UV žiarenia s β -HPV dependentnou stromálno-epiteliálnou signalizáciou vedú k predpokladu, že imunosupresíva ako kalcineurínové inhibítory zintenzívňujú mitotickú signalizáciu v TP53-mu-tantných keratinocytoch, ako aj súčasne rušia imunitne-dependentnú Notch – mediovajú repléziu tumorov [14].

Všeobecne platí, že každý imunosuprimovaný pacient by mal byť považovaný za rizikového, dokonca každá lézia suponujúca keratoakantóm by mala byť v prostredí imunosupresie považovaná za potenciálny spinocelulárny karcinóm [15] a mala by byť histologizovaná, podľa potreby aj opakovane. Dôležitá je tiež medziodborová spolupráca dermatológa, hematooonkológa a patológa.

V prípade prezentovaného pacienta, aj keď bez imunosupresie, je potrebné pravidelné dlhodobé sledovanie klinického obrazu vývoja lézií opakovane histologizovaných. Pri verifikácii nádorového zvratu lézii je potrebné okamžite zahájiť adekvátnu liečbu.

Literatúra

1. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: s. 2067 – 2078.
2. Zucca, E., Roggero, E., Pinotti, G. et al.: Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 1995; 6 (3): s. 257 – 262.
3. Samaha, H., Dumontet, C., Ketterer, N. et al.: Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia* 1998; 12 (8): s. 1281 – 1287.
4. Rätty, R., Franssila, K., Joensuu, H. et al.: Ki-67 expression level, histological subtype, and the International Prognostic Index as outcome predictors in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2002; 69 (1): s. 11 – 20.
5. Singh, A.K., Dixit, G., Sharma, S. et al.: Skin Manifestations Associated With Mantle Cell Lymphoma: a Case Report. *Mediterr J Hemtol Infect Dis* 2013; 5: s. 1 – 4.
6. Swerdlow, S.H., Nathwani, B.N., Berger, F. et al.: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue: WHO Classification of tumors. Lyon: IARC; 2001. s. 168 – 170.
7. Motegi, S., Okada, E., Nagai, Y. et al.: Skin manifestation of mantle cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 2006; 16 (4): s. 435 – 438.
8. Canpolat, F., Taş, E., Albayrak Sönmez, A. et al.: Cutaneous Presentation of Mantle Cell Lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: s. 548 – 550.
9. Senff, N.J., Noordijk, E.M., Kim, Y.H. et al.: European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: s. 1600 – 1609.
10. Manusow, D., Weinerman, B.H.: Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia. *JAMA* 1975; 232: s. 267 – 269.
11. Brewer, J.D., Habermann, T.M., Shanafelt, T.D.: Lymphoma-associated skin cancer: incidence, natural history, and clinical management. *Int J Dermatol* 2014; 53: s. 267 – 274.
12. Levi, F., Randimbison, L., Te, V.C., et al.: Non-Hodgkins lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Br J Cancer* 1996; 74: s. 1847 – 1850.
13. Kiviat, N.B.: Papillomaviruses in non-melanoma skin cancer: epidemiological aspects. *Semin Cancer Biol* 1999; 9 (6): s. 397 – 403. [PubMed: 10712886]
14. Witmanowski, H., Lewandowska, M., Szycha, P., Sporny, S., Rykala, J.: The development of squamous cell carcinoma in a patient after kidney transplantation: a case report. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30 (1): s. 65 – 71.
15. Connolly, K., Manders, P., Earls, P., Epstein, R.J.: Papillomavirus-associated squamous skin cancers following transplant immunosuppression: one Notch closer to control. *Cancer Treat Rev* 2014; 40 (2): s. 205 – 214.



Equoral[®]
cyklosporín

...POVEDZTE SVOJE ÁNO!

Skrátená informácia o lieku

EQUORAL: Zloženie: kapsuly EQUORAL: 25 mg, 50 mg alebo 100 mg cyklosporínu v jednej kapsule. Roztok EQUORAL: 100 mg cyklosporínu v 1 ml roztoku. Indikácie: Transplantácie parenchymatóznych orgánov - obličky, pečeň, srdce, pľúca, pankreas. Transplantácie kostnej drene. Netransplantačné indikácie - endogénna uveitída, nefrotický syndróm, reumatoidná artritída, psoriáza, atopická dermatitída. Equoral roztok je vhodnejší pre mladšie deti. Dávkovanie: Závisí od indikácie (pozri úplný Súhrn charakteristických vlastností lieku). Denné dávky Equoralu sa majú podávať rozdelené na dve dávky, rovnomerne rozložené počas dňa. Odporúča sa, aby sa Equoral podával podľa pravidelného plánu vzhľadom na dennú dobu a jedlá. Kontraindikácie: Precitlivenosť na cyklosporín alebo niektorú z pomocných látok. Kombinácia s liekmi, ktoré obsahujú Hypericum perforatum, kombinácia so substrátmi glykoproteínu P, efluxného transportéra mnohých liečiv, alebo bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP), ktorých zvýšené koncentrácie v plazme sa spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami. Upozornenia: Equoral majú predpisovať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou imunosupresívi a ktorí môžu zaistiť primerané následné sledovanie pacienta, vrátane pravidelného celkového vyšetrenia, merania krvného tlaku a kontroly laboratórnych parametrov bezpečnosti. Pacientov po transplantácii, ktorí dostávajú tento liek je potrebné sledovať v zariadeniach s náležitým laboratórnym a ďalším zdravotníckym vybavením. Lekár zodpovedný za udržiavaciu liečbu má dostať kompletnú informáciu potrebnú pri ďalšej starostlivosti o pacienta. Interakcie: Z mnohých liekov, pri ktorých sa zaznamenali interakcie s cyklosporínom sa považujú za klinicky významné tie, ktoré zvyšujú alebo znižujú koncentráciu cyklosporínu. Gravidita a laktácia: Equoral sa nemá použiť v gravidite, ak možný prínos liečby pre matku nevyváža možné riziko pre plod. Cyklosporín prechádza do materského mlieka, matky liečené Equoralom preto nemajú dojčiť. Nežiaduce účinky: Sú väčšinou závislé od dávky a reagujú priaznivo na jej zníženie. Medzi najčastejšie patria hyperlipidémia, hyperglykémia, hyperurikémia, hyperkaliémia, hypomagneziémia, anorexia, tremor, bolesť hlavy, kŕče, parestézia, hypertenzia, návaly horúčavy, nauzea, vracanie, nepríjemné pocity/bolesť brucha, hnačka, hyperplázia ďasien, peptický vred, abnormálna funkcia pečene, hirzutizmus, hypertrichóza, svalové kŕče, myalgia, dysfunkcia obličiek, pyrexia, únava leukopénia. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Teva Czech Industries s.r.o., Ostravská 29, 747 70 Opava, Komárov, Česká republika. Dátum poslednej revízie textu: Jún 2014. **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis a hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku, alebo ju získate na adrese: TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Teslova 26, 821 02 Bratislava, tel.: +421 2 5726 7911, fax: +421 2 5726 7919, www.teva.sk.



TEVA Pharmaceuticals Slovakia, s.r.o.

Teslova 26
821 02 Bratislava
www.teva.sk

SK/GEN/14/0098