

4/2016

Ročník 4

ISSN 1339-5297

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

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ

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

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Redakčná rada

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

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

Vydavateľ

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

Adresa pre korešpondenciu:

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

Návrh obálky, grafická úprava:

Mgr. Art. Eva Brezinová, ARTD; BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, e-mail: beriss@beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gáľlová, PhDr. Jana Stachová

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

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

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

Dátum vydania: december 2016

©2016, B E M E R, s.r.o.

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



OBSAH

4	Účinnosť sekukinumabu pri liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy Efficacy of Secukinumab in the Therapy of Palmoplantar and Nail Psoriasis <u>Part, M., Šimaljaková, M.</u>
9	Apremilast v liečbe ťažkej formy psoriázy u pacienta s onkologickým ochorením Apremilast in the Treatment of the Severe Form of Psoriasis in a Patient with an Oncological Disease <u>Vorčáková, K., Péčová, T., Adamicová, K., Bobrovská, M.</u>
14	Adalimumab a etanercept – liečba psoriázy u hemodialyzovaných pacientov Adalimumab and Etanercept – Treatment of Psoriasis in Hemodialyzed Patients <u>Péčová, K. jr., Vorčáková, K., Péčová, T.</u>
17	Atopická dermatitída – prvá manifestácia v dospelom veku Atopic Dermatitis – the First Manifestations in the Adult Age <u>Vojtášová, I., Vorčáková, K.</u>
22	Pyoderma gangrenosum Pyoderma gangrenosum <u>Adamicová, K., Fetisovová, Ž., Statelová, D., Péč, J.</u>

28	Bulózna forma lichen sclerosus Bullous Form of Lichen Sclerosus Pappová, T., Pěč, J., Kozárová, A., Adamicová, K.
31	Extragenitálny lichen sclerosus a lokalizovaná sklerodermia ako paraneoplastický syndróm, 2 kazuistiky Extragenital Lichen Sclerosus and Scleroderma Circumscripta as a Paraneoplastic Syndroma, 2 Case Reports Pappová, T., Pěč, J., Kozárová, A., Bukovinská, Z., Adamicová, K.

Lilly teraz aj v dermatológii v liečbe stredne ťažkej a ťažkej psoriázy.

STOŠTYRIDSAŤ ROKOV SPOLOČNOSTI, KTORÁ MENÍ SVET K LEPŠIEMU

Spoločnosť Eli Lilly bola založená na jar roku 1876 v Indianapolis v USA. Od jej vzniku uplynulo už stoštyridsať rokov. Táto nadnárodná farmaceutická spoločnosť s vlastnou výskumnou základňou v sebe spája výskum i zdravotnú starostlivosť, aby dala nádej na lepší život ľuďom na celom svete.

Zakladateľ spoločnosti, plukovník Eli Lilly, tridsaťosem ročný chemik a veterán americkej občianskej vojny, bol frustrovaný zle pripravenými, netestovanými a často neúčinnými či dokonca nebezpečnými liekmi, ktoré sa v jeho dobe bežne používali. Mnoho ľudí, vrátane plukovníkovej ženy a jedného z jeho detí, zomrelo na ochorenia, ktoré sa dnes bežne liečia a môžeme im predchádzať. Okrem toho, že bol plukovník Lilly dôstojníkom americkej armády, aj on sám sa stal súčasťou armády tých, ktorí stratili svojich blízkych len preto, že im nebola poskytnutá správna liečba. To všetko viedlo Lillyho k rozhodnutiu, že založí spoločnosť, ktorá bude vyrábať lieky v tej najvyššej možnej kvalite. Ako ďalší cieľ si vytýčil, že spoločnosť bude vyvíjať len také lieky, ktoré budú predpisovať lekári, miesto toho, aby ich iba ponúkali obchodní cestujúci, ktorých primárna a často jediná motivácia bol zisk z predaja. Ako chemik mal plukovník Lilly dobrý prehľad o liečebných prípravkoch i spôsobe ich výroby, a preto si sľúbil, že jeho spoločnosť bude využívať tie najmodernejšie poznatky svojej doby.



Míľniky, ktoré znamenali prelom

Spoločnosť sa už od samého začiatku úspešne rozrastala, ale plukovník nebol napriek tomu spokojný s jednou záležitosťou: s kontrolou kvality výrobku, ktorá sa riadila iba tradičnými postupmi, ktoré považoval za nevyhovujúce. V roku 1886 teda zamestnal mladého chemika, ktorý používal, a taktiež zlepšoval, najnovšie technológie kontroly kvality. Obaja muži tak dali pevný základ tradícií, ktorou sa spoločnosť riadi dodnes: potom, čo sa sústredili na kvalitu existujúcich výrobkov, svoju činnosť rozšírili o výskum a vývoj nových, lepších liekov. Výsledky na seba nenechali dlho čakať.

1922 začali výskumní pracovníci spoločnosti Lilly spolupracovať s vedcami z Torontskej univerzity na vývoji priemyselnej výroby inzulínu a len o rok neskôr bol na trh uvedený prvý komerčne dostupný inzulín na svete určený k liečbe cukrovky 1. typu, ktorá bola v tom čase smrteľnou chorobou. Po rokoch nasledovala výroba syntetického ľudského inzulínu a jeho rýchlo účinkujúce formy. Vývoj a výroba inovatívnych prípravkov pre liečbu diabetu prechádza históriou spoločnosti až do súčasnosti.

1928 spoločnosť predstavila prípravok na liečbu perniciózne anémie, ktorý sa potom používal ako štandardná terapia po celé desaťročia. Spolupracovníci spoločnosti (G. R. Minot, W. P. Murphy a G. H. Whipple) za svoj objav získali v roku 1934 Nobelovu cenu.

1943 Lilly ako jedna z prvých spoločností na svete vyvinula metódu pre priemyslovú výrobu penicilínu, vôbec prvého antibiotika, a prispela tak k prelomu v liečbe infekčných ochorení.

1945 zaznamenala spoločnosť svetové prvenstvo, keď zahájila výrobu vakcíny proti poliomyelitíde (detskej prenosnej obrne).

1953 uvádza Eli Lilly na trh prvé veterinárne produkty a v roku 1960 po reorganizácii vzniká Elanco, divízia Eli Lilly and Company, ktorá sa dodnes zaoberá vývojom a výrobou vysoko kvalitných produktov pre veterinárnu starostlivosť.

1958 nasledovalo uvedenie ďalšieho antibiotika, tentokrát na liečbu infekcií spôsobených niektorými typmi rezistentných baktérií, a v ďalších desaťročiach sa antibiotické portfólio rozšírilo. Na počiatku šesťdesiatych rokov minulého storočia vstúpila spoločnosť Lilly i do oblasti onkologických liekov, kde pôsobí až do súčasnosti.

1982 patrí k prelomovým momentom, pretože Lilly predstavila celosvetovo prvý rekombinantný humánny inzulín, vyrobený technológiou genetického inžinierstva.

1987 spoločnosť začína s uvedením prvého antidepresíva, úspešná éra výskumu, vývoja a výroby inovatívnych liečivých prípravkov k terapii depresie, bipolárnej poruchy, schizofrénie a poruchy pozornosti s hyperaktivitou.

1998 dáva spoločnosť na trh svoj prvý liek proti postmenopauzálnnej osteoporóze, v roku 2004 nasleduje ďalší (osteoporotický) prípravok.

2002 prichádza na trh jeden z dosiaľ najpoužívanejších prípravkov pre oblasť mužského zdravia (erektilná dysfunkcia).

2005 dáva Lilly svetu prvé inkretinové mimetikum (v spolupráci s Amylinom).

2016 je schválený nový biologický prípravok na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, čím Lilly vstúpila do oblasti autoimunity a dermatológie.



Účinnosť sekukinumabu pri liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy

Efficacy of Secukinumab in the Therapy of Palmoplantar and Nail Psoriasis

Part, M., Šimaljaková, M.

Dermatovenerologická klinika, Lekárska fakulta UK, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: martina.part@icloud.com

Súhrn

Psoriáza je chronické alebo chronicky recidivujúce zápalové ochorenie s genetickou predispozíciou a s výrazným podielom imunity. Palmoplantárna psoriáza sa vyskytuje približne u 40 % pacientov s ložiskovou psoriázou. Dlane a stupaje však môžu byť postihnuté aj izolovane. Súčasťou psoriázy býva aj postihnutie nechtov. Ich postihnutie často predchádza vývoju psoriatickej artritídy a koreluje so závažnosťou psoriázy.

Liečba palmoplantárnej a nechtovej psoriázy je náročná a zvyčajne nevykazuje dostatočný efekt. V súčasnej dobe neexistuje dostatok klinických štúdií, ktoré by mali za cieľ zhodnotiť účinnosť biologickej liečby so zameraním sa na palmoplantárnu psoriázu a psoriázu nechtov. Psoriatické postihnutie dlaní, stupaj a nechtov výrazne znižuje kvalitu života pacientov. V nasledujúcom článku prezentujeme výsledky klinických štúdií GESTURE a TRANSFIGURE, ktoré sa zamerali na vyhodnotenie účinnosti biologika sekukinumabu (anti-IL-17A) na palmoplantárnu a nechtovú psoriázu. Na základe údajov zo štúdií možno sekukinumab považovať za signifikantne účinnú terapiu v liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy s dobrým bezpečnostným profilom.

Kľúčové slová: sekukinumab, biologická liečba, anti-IL-17A, nechtová a palmoplantárna psoriáza

Abstract

Psoriasis is a chronic or chronically relapsing inflammatory disorder with a genetic predisposition and a significant influence of the immune system. Palmoplantar psoriasis occurs in approximately 40% of the patients with plaque psoriasis. However, the palms and soles may be affected as the only sign of psoriasis. The nails can also be affected with psoriasis. Its involvement often precedes psoriatic arthritis and can predict the severity of psoriasis. The therapy of palmoplantar psoriasis, and nail psoriasis is difficult without sufficient efficacy. Currently, there don't exist enough clinical studies with the aim to assess the effectiveness of biological therapy focused on palmoplantar and nail psoriasis. Psoriatic involvement of palms, soles and nails significantly reduces the quality of the patient's life. In this article, we present the results of clinical trials TRANSFIGURE and GESTURE. The mentioned trials focused on the evaluation of the effectiveness of secukinumab (anti-IL-17A) in the therapy of palmoplantar and nail psoriasis. Based on the data from various studies, secukinumab can be regarded as the therapy with significant efficacy in the treatment of palmoplantar and nail psoriasis. Safety profile of secukinumab is also very good.

Key words: secukinumab, biological treatment, anti-IL-17A, nail and palmoplantar psoriasis

Úvod

Psoriáza je chronické alebo chronicky recidivujúce zápalové ochorenie s genetickou predispozíciou a s výrazným podielom imunity. Postihuje asi 2 – 4 % európskej populácie bez predilekcie pohlavia [1]. Psoriáza sa vyskytuje vo dvoch formách a to ako chronická ložisková psoriáza alebo ako akútna exantematická forma ochorenia. Predilekčne postihuje kožu lakťov, kolien, sakrálnu oblasť a kapilícium. Palmoplantárna psoriáza sa vyskytuje približne u 40 % pacientov s ložiskovou psoriázou [2]. Dlane a stupaje však môžu byť postihnuté aj izolovane. Palmoplantárna psoriáza býva spojená s bolestivosťou a s obmedzením pri

každodenných činnostiach. Psoriáza sa môže prejaviť aj na nechtach samostatne, alebo ako súčasť kožného postihnutia. Nchtová psoriáza postihuje najmä nechtové platničky rúk. Ich postihnutie často predchádza vývoju psoriatickej artritídy a koreluje so závažnosťou psoriázy. Psoriáza je asociovaná aj s inými komorbiditami, ako napr. metabolický syndróm, zápalové ochorenia čreva, postihnutie obličiek či anxiózne-depresívne syndrómy. Psoriáza, s výnimkou závažnej erytrodermickej formy, neohrozuje život pacienta, avšak výrazne negatívne ovplyvňuje kvalitu života. Napriek širokému spektru dostupných terapeutických modalít je liečba palmoplantárnej a nechtovej psoriázy limitovaná a zvyčajne nevykazuje dostatočný efekt.

Biologická liečba predstavuje najmodernejší terapeutický prístup v liečbe stredne závažnej až závažnej formy psoriázy s postihnutím viac ako 10 % povrchu tela a s PASI > 10 (*Psoriasis Area and Severity Index*). Zároveň je rezervovaná pre pacientov, u ktorých zlyhala konvenčne dostupná terapia, je u nich kontraindikovaná, alebo sa u pacienta prejavili nežiaduce účinky ostatnej systémovej liečby. Biologikami sú biotechnologicky vyrábané lieky pôsobiace cielene na molekulárnej úrovni. Ich pôsobením dochádza k modifikácii biologickej odpovede. Účinnosť biologík v liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy je nižšia v porovnaní s ich efektívnosťou v liečbe psoriázy na iných častiach tela [3].

Sekukinumab

Sekukinumab je rekombinantnými technológiami vyrobená plne ľudská monoklonálna protilátka, ktorá je schopná selektívne viazať a neutralizovať IL-17A.

Interleukín 17A je dôležitý prozápalový cytokín, ktorý sa podieľa na bežných zápalových a imunitných procesoch, vrátane patogenézy psoriázy. Psoriatické ložiská obsahujú zvýšené hladiny IL-17A, rovnako ako aj zvýšený počet receptorov pre IL-17, ktoré exprimujú viaceré typy buniek, vrátane keratinocytov. Interakcia IL-17A a receptora IL-17 vedie k uvoľňovaniu množstva prozápalových cytokínov a chemokínov zodpovedných za poškodenie tkaniva. Sekukinumab ako selektívny IL-17A antagonist je schopný zabrániť interakcii IL-17A a jeho receptora, čím dochádza k zníženiu uvoľňovania prozápalových cytokínov, chemokínov a mediátorov poškodenia tkanív [4]. Sekukinumab sa pri liečbe dostáva vo významných koncentráciách do kože, čím dochádza k redukcii zápalových markerov v koži. Klinicky sa to prejaví zmiernením erytému, infiltrácie a deskvamácie psoriatických lézií [5]. Sekukinumab je veľká molekula patriaca do triedy protilátok IgG1c produkovaných v bunkách ovária čínskeho škrečka. Sekukinumab sa skladá z ľahkého reťazca tvoreného 215 aminokyselinami a z ťažkého reťazca, ktorý pozostáva zo 457 aminokyselín [5]. Reťazce sú navzájom pospájané disulfidovými väzbami. Po dokončení posttranslačných úprav reťazcov je relatívna molekulová hmotnosť sekukinumabu 147.688 daltonov. Sekukinumab sa pomaly absorbuje z miesta subkutánneho podania, maximálnu koncentráciu dosahuje približne po 6 dňoch po podaní. Stabilná koncentrácia sekukinumabu v sére je dosiahnutá za 20 – 24 týždňov terapie, pri dodržaní odporúčaného terapeutického režimu [4]. Biologická dostupnosť biologika je 55 – 77 % a závisí na dávke sekukinumabu (150 mg/300 mg) [4]. Sekukinumab je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Jeho účinnosť bola preukázaná aj v liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy [6]. Sekukinumab je v krajinách Európskej únie schválený ako prvá línia systémovej liečby stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy [4].

Účinnosť sekukinumabu v liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy

V súčasnej dobe neexistuje dostatok klinických štúdií, ktoré by mali za cieľ zhodnotiť účinnosť biologickej liečby so zameraním sa na palmoplantárnu psoriázu a

psoriázu nechtov. Takýto pacienti zvyčajne dosahujú hodnoty BSA (*Body Surface Area*) nižšie ako 10, čím sú automaticky vylúčení z väčšiny klinických štúdií [3]. Ich kvalita života je signifikantne znížená, dokonca i horšia ako u pacientov so závažnou formou psoriázy v iných lokalitách. Palmoplantárna psoriáza by preto mala byť napriek malému rozsahu postihnutia považovaná za závažnú formu psoriázy [3].

GESTURE (*Study of Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis*), randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná multicentrická štúdia (fáza 3b), do ktorej bolo zahrnutých 205 pacientov starších ako 18 rokov so stredne závažnou až závažnou palmoplantárnou psoriázou s ppIGA skóre ≥ 3 z 5 bodovej škály (*Palmoplantar Investigator's Global Assessment*) prebiehala v 15 krajinách. GESTURE štúdia je najväčšia klinická štúdia zaoberajúca sa stredne závažnou až závažnou formou palmoplantárnej psoriázy. Do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí mali aspoň jedno ložisko psoriázy mimo palmoplantárnej oblasti. 58,5 % participantov bolo doposiaľ liečených konvenčnou systémovou terapiou, 10,7 % pacientov už v minulosti užívalo biologickú liečbu, ktorá u 7,8 % pacientov zlyhala. Participanti boli randomizovaní v dvojito zaslepenej štúdii do troch ramien. Pacienti dostávali sekukinumab 150 mg s.c. (n=68), alebo sekukinumab 300 mg s.c. (n=69) alebo placebo (n=68) jedenkrát týždenne počas 4 týždňov a následne raz za 4 týždne až do ukončenia 16. týždňa štúdie [3]. Všetci pacienti boli počas sledovaného obdobia bez konkomitantnej psoriatickej terapie. Jedinci v placebo skupine, ktorí nedosiahli v 16. týždni skóre ppIGA 0/1 (čistú alebo takmer čistú kožu), alebo nedosiahli zníženie ppIGA o 2 body oproti iniciálnemu skóre, boli rozdelení v pomere 1:1 do skupiny liečených sekukinumabom v dávke 300 mg alebo 150 mg [3]. Analýza klinických údajov ukázala, že v 16. týždni dosiahlo čistú alebo takmer čistú kožu dlaní a stupají takmer 39,4 % pacientov ($P < 0,001$ vs. placebo) liečených sekukinumabom 300 mg. V priebehu sledovaného obdobia zlepšovanie pod vplyvom biologickej liečby pokračovalo [2]. V 80. týždni od začiatku štúdie už viac ako polovica (57,2 %) subjektov na liečbe sekukinumabom 300 mg dosiahlo čistú alebo takmer čistú kožu dlaní a stupají (ppIGA 0/1) [2] (Obr. 1). Porovnateľný výsledok bol dosiahnutý od 16. týždňa aj v skupine tzv. placebo non-responderov, v skupine jedincov, ktorí boli rozdelení do skupiny liečených sekukinumabom 300 mg [2]. Štúdia sa zamerala aj na zhodnotenie kvality života u pacientov s palmoplantárnou psoriázou. Hodnotenie prebiehalo pomocou DLQI dotazníka (*Dermatology Life Quality Index*). Iniciálne stredné DLQI hodnoty u pacientov zaradených do štúdie boli 13 – 14. DLQI skóre 0/1, čo znamená, že kožné ochorenie nemalo žiadny dopad na kvalitu života, dosiahli významné podiely pacientov v 16. týždni v oboch skupinách liečených sekukinumabom. Probandi s DLQI 0/1 boli signifikantne viac zastúpení v skupine pacientov liečených sekukinumabom v dávke 300 mg (26,6 %) a sekukinumabom v dávke 150 mg (16,9 %) oproti placebo ramenu štúdie (1,5%) ($P < 0,0001$ a $P < 0,005$) [3]. V štúdii boli hodnotené zmeny ppPASI (*Palmoplantar Psoriasis Activity and Severity Index*) skóre počas liečby. Redukcia ppPASI bola v skupine liečených sekukinumabom v porovnaní s placebo vyššia. V 16. týždni počas liečby

sekukinumabom 300 mg pokleslo ppPASI o 54,6 % ($P < 0,0001$ vs. placebo) [3]. U jedincov liečených sekukinumabom v dávke 150 mg bol zaznamenaný pokles o 35,3 %, významný v porovnaní s placebom (-0,4 %, $P < 0,001$ vs. placebo) [3]. V 80. týždni trvania štúdie došlo k poklesu ppPASI v skupine liečených sekukinumabom v dávke 300 mg o 68,5 % [2]. V skupine so sekukinumabom 150 mg bol zaznamenaný pokles ppPASI o 52,4 % [2]. V štúdiu bol hodnotený aj bezpečnostný profil sekukinumabu. Probandi skupiny so sekukinumabom 300 mg a 150 mg mali iba mierne zvýšený výskyt aspoň jednej nežiaducej udalosti (58,0 % a 64,7 %) v porovnaní s placebom (50 %) [3]. Cefalgie, nazofaringitída a respiračné infekcie patrili medzi najčastejšie referované nežiaduce účinky. Incidencia

závažných nežiaducich udalostí bola mierne vyššia v skupine pacientov liečených sekukinumabom 150 mg v porovnaní s 300 mg sekukinumabom a placebom (5,9 %, 2,9 %, 2,9 %). Počas celého trvania štúdie nebola referovaná kauzálna fatálna komplikácia liečby. V rámci vedľajších účinkov neboli boli uvádzané žiadne závažné kardiálne príhody ani oportúnne infekcie. Referované boli ojedinelé prípady nežiaducej orálnej a vulvovaginálnej kandidózy, ktoré dobre reagovali na bežnú liečbu a nevedli k ukončeniu terapie. Sekukinumab možno na základe doposiaľ realizovaných štúdií považovať za vysoko účinné biologikum nielen v liečbe ložiskovej psoriázy, ale aj v liečbe palmoplantárnej psoriázy s dobrým bezpečnostným profilom [3].



Obr. 1 Fotky z klinického skúšania GESTURE. Viditeľné zlepšenie palmoplantárnej psoriázy.

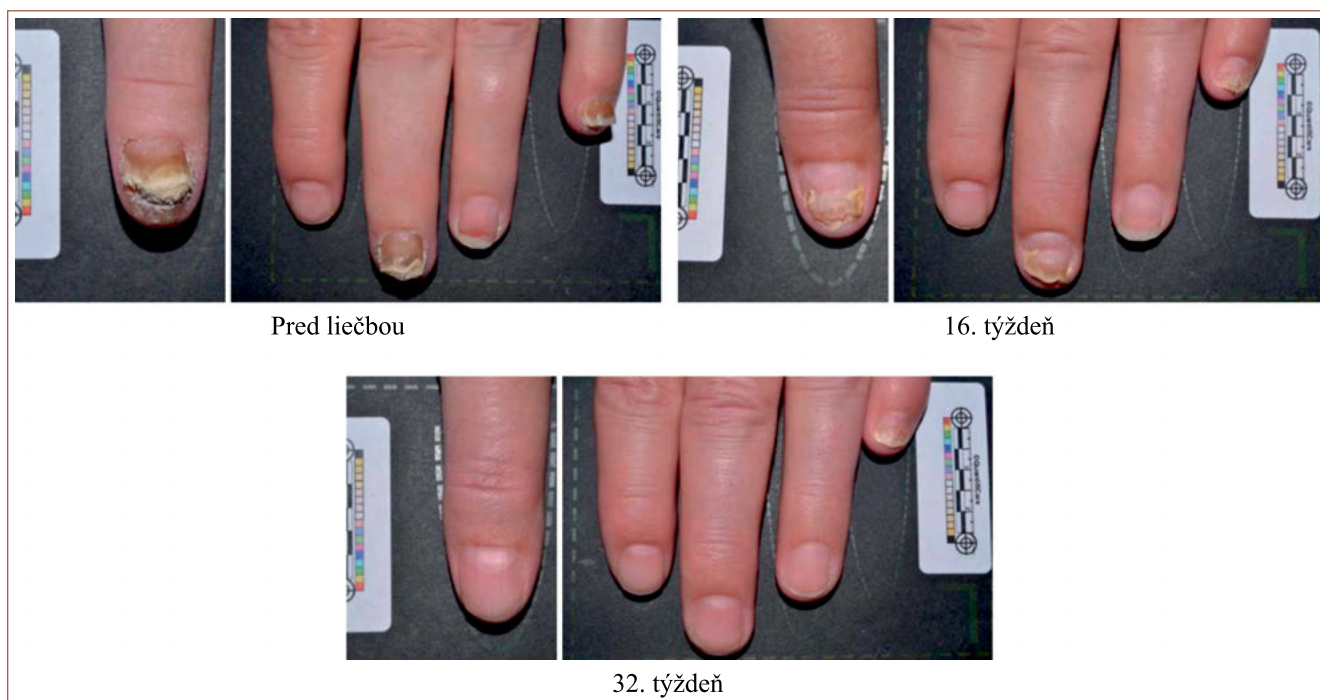
TRANSFIGURE štúdia (*Study of Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Nail Psoriasis*) sa zamerala na zhodnotenie sekukinumabu v liečbe psoriázy nechtov s ohľadom na účinnosť a bezpečnostný profil. Ide o randomizovanú dvojito zaslepenú placebo kontrolovanú štúdiu fázy 3b. Do štúdie bolo zahrnutých 198 pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou formou psoriázy ($PASI \geq 12$, $BSA \geq 10$ %) so signifikantným postihnutím nechtových platničiek a nechtových lôžok, $NAPSI \geq 16$ (*Nail Psoriasis Severity Index*) s postihnutím minimálne 4 nechtov [7]. Pacienti boli v štúdiu randomizovaní do 3 ramien. Pacienti dostávali sekukinumab 150 mg s.c. ($n=67$), alebo sekukinumab 300 mg s.c. ($n=66$), alebo placebo s.c. ($n=65$) v týždni 0, 1, 2, 3, 4 a následne každé 4 týždne. Aktuálne sú dostupné výsledky počas prvých 32 týždňov štúdie. V 16. týždni liečby došlo k signifikantnému zlepšeniu psoriázy nechtov u pacientov liečených sekukinumabom [7]. U pacientov dostávajúcich

300 mg sekukinumabu došlo za 16. týždňov terapie k poklesu NAPSI skóre o 45,3 %, pri liečbe 150 mg sekukinumabom došlo k zlepšeniu NAPSI o 37,9 %, významne v porovnaní s placebom (-10,8%, $P < 0,0001$ vs. placebo) [7]. Nechtová psoriáza sa v priebehu trvania štúdie zlepšovala. V 32. týždni liečby došlo k poklesu NAPSI o 63,2 % u jedincov na liečbe 300 mg sekukinumabom (Obr. 2). Súčasne s poklesom NAPSI dochádzalo aj k zlepšeniu klinického nálezu na koži tela. PASI 90 dosiahlo 72,9 % pacientov na liečbe 300 mg sekukinumabom v 16. týždni ($p < 0,0001$ vs. placebo) [7]. Terapeutická odpoveď bola pomerne stabilná, v 32. týždni dosahovalo PASI 90 72,1 % probandov. V skupine liečených 150 mg sekukinumabom bolo PASI 90 dosiahnuté u menšieho počtu pacientov [7]. V 16. týždni dosiahlo 54,0 % pacientov PASI 90 ($P < 0,0001$), v 32. týždni to bolo 61,4 %. PASI 100 dosiahlo 34 % pacientov v 16. týždni štúdie liečených 300 mg sekukinumabom, v 32. týždni sa toto číslo ešte o niečo zvýšilo (36,9 %) [7]. Pri liečbe 150

mg sekukinumabom dosiahlo v 16. týždni úplne čistú kožu 25,4 % a 28,1 % pacientov v 32. týždni štúdie [7]. PASI 100 nedosiahol žiadny jedinec liečený placebo. Priemerné percento zlepšenia kvality života, NAPPA-QOL skóre (*Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis - Quality of Life*) bolo signifikantne vyššie v skupine pacientov liečených sekukinumabom 300 mg a sekukinumabom 150 mg v porovnaní s ramenom štúdie na placebo liečbe ($P < 0,0001$) [7]. Bezpečnostný profil sekukinumabu v liečbe psoriázy nechtov bol porovnateľný s ostatnými štúdiami sekukinumabu. V rámci bezpečnostného profilu lieku neboli v klinickej štúdii TRANSFIGURE pozorované žiadne nové nežiadúce účinky. Na základe realizovanej

TRANSFIGURE štúdie preukázal sekukinumab signifikantnú klinickú účinnosť spojenú so zlepšením kvality života pacientov so psoriázou nechtov [7].

Na základe výsledkov štúdií s najväčšou kohortou pacientov s palmoplantárnou a nechtovou psoriázou (GESTURE a TRANSFIGURE) možno sekukinumab považovať za signifikantne účinnú terapiu v liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy s dobrým bezpečnostným profilom. V klinických štúdiách zaznamenal sekukinumab lepšiu účinnosť v liečbe, ako aj v zlepšení kvality života pacientov so psoriázou v porovnaní s etanerceptom a ustekinumabom [4].



Obr. 2 • Fotky z klinického skúšania TRANSFIGURE. Viditeľné zlepšenie nechtovej psoriázy.

Literatúra

1. Šimaljaková M: Psoriáza – etiopatogenéza, klinický obraz a súčasné možnosti terapie. *Dermatol prax* 2008, 2: 50–55.
2. Gottlieb A, Sullivan J, Kubanov A et al.: Secukinumab is effective in subjects with moderate to severe palmoplantar psoriasis: 1.5 year results from GESTURE study. 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress: 2016 Sept 28 – Oct 2, Vienna, Austria: 2076.
3. Gottlieb A, Sullivan J, Van Doorn M, et al.: Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. In press 2016.
4. Garnock-Jones KP: Secukinumab: A review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2015, 16: 323–330.
5. European Medicines Agency. Assessment report Cosentyx. 2015 Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003729/WC500183131.pdf.
6. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
7. Reich K, Sullivan J, Arenberger P. et al.: Secukinumab shows significant efficacy in nail psoriasis: week 32 results from the TRANSFIGURE study. 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress: 2016 Sept 28 – Oct 2, Vienna, Austria: P. 2095.

Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o. SK1612568414.



Cosentyx[®]

secukinumab

- > schválený EMA do prvej línie systémovej liečby mierne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy*1
- > v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy**1
- > na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy**1

Skrátená informácia o lieku Cosentyx 150 mg

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

Názov lieku: Cosentyx 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere. **Prezentácia:** Sekukinumab [rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka, selektívna proti interleukínu-17A]. Každé naplnené pero obsahuje 150 mg sekukinumabu v 1 ml. **Indikácie:** ● Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. ● Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, keď odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) nebola dostatočná. ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná. **Dávkovanie:** **Ložisková psoriáza:** Odporúčaná dávka je 300 mg sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. **Psoriatická artritída:** U pacientov so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu anti-TNF α (inadequate responders, IR) je odporúčaná dávka 300 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. U ostatných pacientov je odporúčaná dávka 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. **Ankylozujúca spondylitída:** Odporúčaná dávka je 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. **Spôsob podávania:** Každá dávka 300 mg sa podáva ako dve subkutánne injekcie po 150 mg. Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov (vo veku 65 rokov a viac). **Kontraindikácie:** Závažné reakcie z precitlivosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Upozornenia/Varovania:** **Infekcie:** Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia Cosentyxu u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy príznakov poukazujúcich na infekciu. Ak u pacienta vznikne závažná infekcia, je potrebné pacienta dôsledne sledovať a Cosentyx sa mu až do vymiznutia infekcie nemá podať. Cosentyx sa nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby Cosentyxom zväziť antituberkulóznou liečbou. **Crohnova choroba:** Pacienti, ktorí sa liečia Cosentyxom a majú Crohnovu chorobu, majú byť dôsledne sledovaní. **Reakcie z precitlivosti:** Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie Cosentyxu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba. **Osoby citlivé na latex:** Snímateľný kryt naplneného pera Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s Cosentyxom. Pacienti, ktorí dostávajú Cosentyx, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s Cosentyxom. V klinických skúšaníach sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní Cosentyxu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní sekukinumabu u gravidných žien. Ženy v plodnom veku majú počas liečby a najmenej 20 týždňov po skončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na sekukinumab u dojčiacich detí treba rozhodnúť, či ukončiť liečbu, alebo ukončiť dojčenie počas liečby a do 20 týždňov po skončení liečby. **Nežiaduce účinky:** Profily bezpečnosti pozorované u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, alebo ankylozujúcou spondylitídou liečených Cosentyxom sa zhodujú. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek boli infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída a rinitída). Zvýšil sa výskyt kandidózy slizníc alebo kože, ale tieto prípady boli ľahké až stredne ťažké, nie závažné, reagovali na štandardnú liečbu a nevyžadovali prerušenie liečby. Menej často (u 0,5 % pacientov liečených sekukinumabom) sa pozorovala neutropénia, vo väčšine prípadov bola mierna, prechodná a reverzibilná. V klinických skúšaníach sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na Cosentyx. Protilátky proti sekukinumabu sa vytvorili u menej ako 1 % pacientov liečených Cosentyxom počas liečby trvajúcej do 52 týždňov. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Balenie:** 2 naplnené pera. **Registračné číslo:** EU/1/14/980/005. **Dátum poslednej revízie:** April 2016. **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava, tel.: +421 2 5070 6111, fax: +421 2 5070 6100, www.novartis.sk

* Na Slovensku je liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy Cosentyxom 300 mg podľa indikačných obmedzení hradená iba u pacientov, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, majú kontraindikácie alebo intoleranciu k inej systémovej liečbe účinnými látkami skupín anti TNF alfa alebo anti IL-12/23; <http://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

**Kompletné znenie indikácií je uvedené v skrátenej informácii o lieku

Literatúra: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Cosentyx, www.ema.europa.eu

Apremilast v liečbe ťažkej formy psoriázy u pacienta s onkologickým ochorením

Apremilast in the Treatment of the Severe Form of Psoriasis in a Patient with an Oncological Disease

Vorčáková, K.¹, Péčová, T.¹, Adamicová, K.², Bobrovská, M.²

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

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

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad pacienta s ťažkou formou psoriázy, kde prvé prejavy chronickej ložiskovej psoriázy sa objavili vo veku 18 rokov s rýchlou generalizáciou ochorenia až do psoriatickej erythrodermie a psoriatickej artritídy. V priebehu rokov si stav vyžadoval postupne liečbu acitretínom, metotrexátom, cyklosporínom, fototerapiou UVB 311, ako aj efalizumabom a ustekinumabom. Pacient sa liečil na infarkt myokardu, obliteráciu artérií dolných končatín, metabolický syndróm s diabetes mellitus, hyperlipidémiou, dnou, léziou heparu, insuficienciou obličiek, a v poslednom čase aj spinocelulárnym karcinómom temena vlasatej časti hlavy, čo viedlo k ukončeniu biologickej liečby ustekinumabom. Pre progresiu psoriázy bola po 5-mesačnej pauze zahájená liečba apremilastom s výborným liečebným efektom.

Kľúčové slová: chronická ložisková psoriáza, psoriatická erythrodermia, carcinoma spinocellulare, apremilast

Abstract

The authors present a case of a patient with the severe form of chronic plaque psoriasis, with the onset at 18 years of age, with quick generalisation up to the erythrodermic psoriasis with psoriatic arthritis, later associated with commorbidities such as ischemic heart disease, arterial obliteration, metabolic syndrome, diabetes mellitus, hyperlipidemia, arthritis urica, hepatal steatosis, renal insufficiency. The patient was treated with acitretin, methotrexate, cyclosporine, phototherapy UVB 311, efalizumab and ustekinumab. On the scalp, there developed squamous cell carcinoma, which led to discontinuance of biological treatment with ustekinumab. Due to the progression of psoriatic lesions, after 5 months the patient started treatment with apremilast with a very good therapeutic effect.

Keywords: chronic plaque psoriasis, psoriatic erythroderma, squamous cell carcinoma, apremilast

Úvod

Apremilast inhibuje fosfodiesterázu PDE4 zo subtypov A1A, B1, B2, C1 a D2, čím zásadne ovplyvňuje energetický metabolizmus bunky. Inhibítory PDE4, a teda aj apremilast, predstavujú skupinu molekúl malej molekulovej váhy, ktoré majú protizápalové účinky u rôznych zápalových ochorení ako napríklad psoriáza [1]. Prezentujeme problémového pacienta liečeného apremilastom s ťažkou formou psoriázy a spinocelulárnym karcinómom kože vlasatej časti hlavy.

Kazuistika

Prezentujeme 55-ročného pacienta s chronickou ložiskovou psoriázou (výška 176 cm, hmotnosť 101 kg, obvod pásu 111 cm, index telesnej hmotnosti – BMI 32,6, čo je I. stupeň obezity) s negatívnou psoriatickou rodinnou anamnézou. Prvé prejavy ochorenia vznikli v 18-tich rokoch života s postihnutím vlasatej časti hlavy, sakrálnej oblasti,

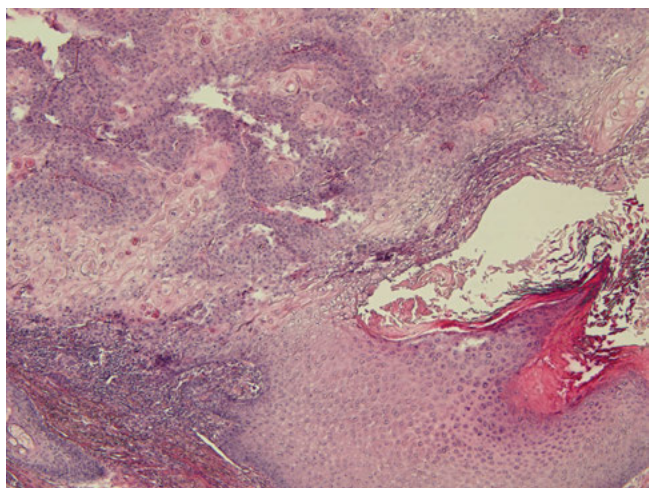
lakt'ov, kolien a predkolení, ktorá postupne postihla všetky nechty rúk a nôh, genitálnu oblasť, a v 20-tich rokoch progredovala do psoriatickej erythrodermie s postihnutím viac ako 90 % povrchu tela. Pacient sa opakovane opaľoval, slnko v minulosti znášal veľmi dobre (fototyp III – hnedé oči, tmavé vlasy). Okrem toho bol aktívny športovec, hrával futbal. Prvé prejavy psoriázy začali po prekonanej streptokokovej angíne, a preto v 20-tich rokoch bola pacientovi vykonaná tonzilektómia. Zo začiatku bol pacient liečený iba lokálne aplikovanými emolienciami, keratolytikami, kortikosteroidnými externami, ditranolom, analógmi vitamínu D3 so slabým liečebným efektom, fototerapiou UVB 311 s krátkodobým efektom. Pre progresiu psoriázy bola zahájená systémová konvenčná liečba v poradí acitretín do dávky 0,5 mg/kg hmotnosti denne dva roky, nasledovala 2-ročná liečba metotrexátom až do dávky 12,5 mg p.o. jedenkrát týždenne a ďalej 8-ročná liečba cyklosporínom

v dávke až do 4,0 mg/kg hmotnosti denne. Všetky uvedené systémové lieky mali zo začiatku dobrý liečebný efekt s regresiou psoriázy na 5 – 10 % postihnutia tela. Po určitej dobe sa však liečba stala menej účinnou. U pacienta sa postupne prejavili nežiaduce účinky systémovej konvenčnej liečby psoriázy, ako hypertenzia, retencia dusíkatých látok so vzostupom kreatinínu aj urey, hepatálna lézia, hyperlipidémia – lipidový fenotyp IV (triacylglycerol nad 3,0 $\mu\text{mol/l}$ a celkový cholesterol menej ako 5,6 mmol/l). Pre popísané komplikácie, ale aj pre nedostatočný účinok liečby cyklosporínom, molekulou, ktorá nasledovala ako posledná v rade konvenčnej systémovej liečby (psoriázou postihnutých 30 % povrchu tela napriek dávke cyklosporínu 3,5 mg/kg hmotnosti denne), bola v jeho veku 44 rokov (r. 2005) zahájená biologická liečba efalizumabom s vynikajúcim liečebným efektom a prakticky s úplným ústupom psoriatických lézií kože. Pacient bol liečený efalizumabom až do roku 2009, kedy bol efalizumab rozhodnutím EMA stiahnutý z trhu. U pacienta nastal ťažký *rebound* fenomén s rýchlym prechodom do psoriatickej erythrodermie. Nasledovala liečba etanerceptom v intenzifikovanej schéme 2 x 50 mg s.c. etanerceptu týždenne v kombinácii s 10,0 mg metotrexátu p.o. 1-krát týždenne kombinované s kyselinou listovou. Po ústupe prejavov psoriázy bola postupne kombinovaná liečba ukončená a nasledovala kontinuálna liečba etanerceptom v dávke 1-krát 50 mg týždenne s.c. ako monoterapia. V roku 2012 však liečba etanerceptom začala zlyhávať s progresiou psoriázy s postihnutím až 50 % povrchu tela, a preto bola zahájená liečba ustekinumabom v saturačnej fáze 90 mg ustekinumabu s.c. o mesiac 90 mg s.c., a ďalej už ako monoterapia v dávke 90 mg s.c. každé 3 mesiace. Liečba ustekinumabom mala výborný efekt, nakoľko pacient mal iba ojedinelé prejavy psoriázy, s postihnutím maximálne do 3 % povrchu tela. S odstupom času sa pacient liečil na ďalšie so psoriázou asociované ochorenia. Počas liečby ustekinumabom pacient prekonal infarkt myokardu s následnou implantáciou intrakoronárneho stentu. Ďalej bol liečený na metabolický syndróm spojený s diabetes mellitus, hyperurikémiou, hepatálnou léziou a poruchou funkcie obličiek. V septembri 2015 sa pacientovi na temene vlasatej časti hlavy vytvorila krusta, ktorú si odškrabol. O mesiac sa v danom mieste traumaticky poranil o kapotu auta. Pri kontrole sme spozorovali ložisko kryté hemoragickou krustou, ktoré bolo lokálne ošetrované masťou s obsahom kyseliny fusidovej. Posledné podanie ustekinumabu bolo začiatkom decembra 2015. Pri najbližšej kontrole sledované ložisko významne narástlo, okraje boli navahlité, v centre prítomná nekróza. Nález klinicky imponoval ako spinocelulárny karcinóm (Obr.1), preto bol pacient okamžite odoslaný na plastickú chirurgiu za účelom radikálneho riešenia. Nádor bol kompletne

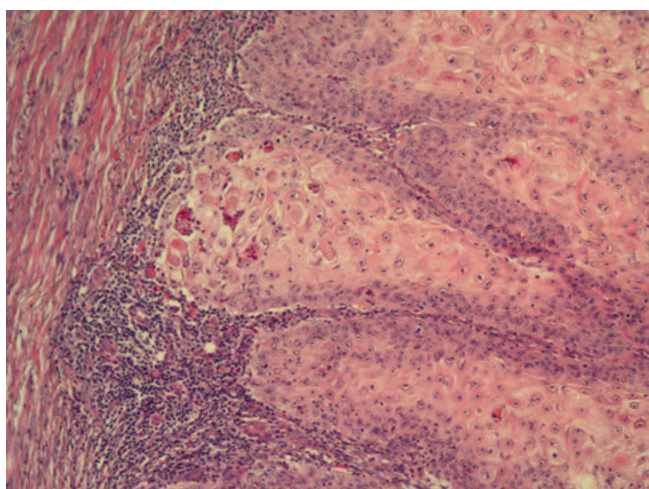
excidovaný plastickým chirurgom. Histológia excidovaného tkaniva potvrdila obraz exulcerovaného spinocelulárneho karcinómu G2 so známami prevažne monocelulárnej keratinizácie (Obr. 2, 3, 4). Okraje a spodina excízie boli bez nádorovej infiltrácie. Vyšetrenie regionálnych lymfatických uzlín ultrasonograficky nepotvrdilo lymfadenopatiu a nevyhovovalo podozreniu na metastázovanie nádoru. Ďalšie podávanie biologickej liečby pre uvedený nález nebolo možné realizovať. Pacient bol iba na intenzívnej lokálnej liečbe silnými kortikosteroidmi. Letné obdobie a slnko mu v danom období prejavy zhoršovalo. Od posledného podania ustekinumabu uplynulo 9 mesiacov, keď sme pacienta nastavili na liečbu apremilastom. Pred zahájením liečby sme realizovali ešte kontrolné USG regionálnych lymfatických uzlín. Pred nastavením liečby apremilastom mal pacient hodnoty mineralogramu (Na, K, Cl, Ca, Mg), urey, celkových bielkovín, albumínu, celkového bilirubínu, reumatoidného faktora, ASLO, AST, aj krvného obrazu diferenciálu v rámci referenčných hodnôt. Negatívne bolo tiež pľúcne vyšetrenie s negatívnym QuantiFERON TB Goldtestom, negatívnym HIV 1/2, HIV p24 Ag, anti-HCV aj HBsAg ako aj TPHA. Liečba apremilastom bola zahájená v nasycovacej fáze v iniciačnej dávke 10 mg p.o. prvý deň a potom každý deň navýšená o 10 mg až do dávky 2 x 30 mg v šiesty deň liečby, ktorá kontinuálne pokračovala v dennej dávke 2 x 30 mg p.o. Pacient liečbu dobre toleroval. V prvom týždni liečby mal dva dni hnačky. Na tento prechodný nežiaduci účinok bol vopred upozornený, preto v liečbe kontinuálne pokračoval. V ďalších týždňoch sa už gastrointestinálne ťažkosti neobjavovali. Po mesačnej kontrole pacient subjektívne udával zlepšenie kožného nálezu, výrazný ústup svrbenia, zastavenie progresie ochorenia s postupnou regresiou psoriatických ložísk. Hodnotenie zlepšenia PASI skóre však nemôžeme uvádzať z dôvodu veľmi krátkeho časového intervalu od zahájenia liečby.



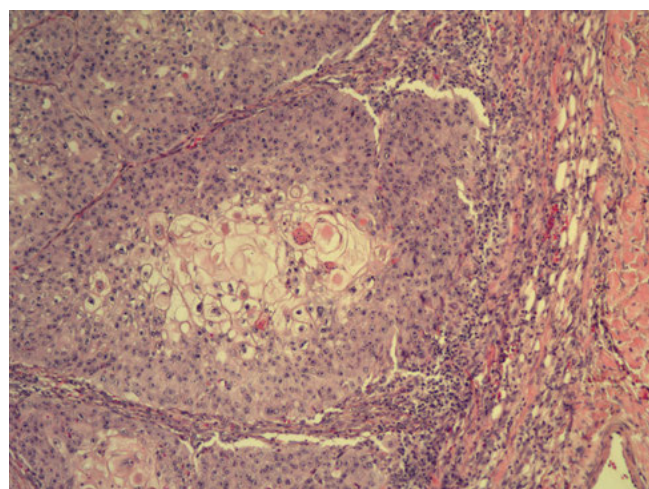
Obr. 1 • Klinický obraz spinocelulárneho karcinómu temena vlasatej časti hlavy



Obr. 2 • Hranica prechodu epidermy do spinocelulárneho karcinómu (HE, 120 x)



Obr. 3 • Periféria spinocelulárneho karcinómu s ložiskami monocelulárnej keratinizácie a s výraznou stromálnou reakciou (HE, 120 x)



Obr. 4 • „Clear cell“ metaplázia v ložiskách spinocelulárneho karcinómu, pomerne často diagnostikovaná v kapilíciu (HE, 120 x)

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty
CRP	15,5 mg/l	0,0 – 5,0 mg/l
Glukóza	19,1 mmol/l	4,1 – 5,9 mmol/l
Kyselina močová	530 μ mol/l	208 – 428 μ mol/l
Triacylglyceroly	4,39 μ mol/l	0,40 – 1,70 μ mol/l
Cholesterol celkový	4,9 mmol/l	<5,17 mmol/l
GMT	2,1 μ kat/l	<0,92 μ kat/l
ALT	1,07 μ kat/l	<0,85 μ kat/l
ALP	2,48 μ kat/l	0,50 – 2,00 μ kat/l
Kreatinín	161,0 μ kat/l	72 – 127 μ kat/l
Lymfocyty	8,4 %	25,0 – 46,0 %

Diskusia

Apremilast významne a dlhodobo zlepšuje kožné prejavy chronickej ložiskovej psoriázy aj v problematicky manažovaných lokalitách ochorenia. Apremilast má dlhodobý priaznivý bezpečnostný profil a preto nie je potrebný špecifický monitoring pacientov pred, ani počas liečby. Dokonca nie je potrebné ani vyšetrenie QuantiFERON TB Goldtestom. Apremilast sa viaže na PDE4, zvyšuje intracelulárne koncentrácie cAMP, neinhibuje B-bunky a nepodieľa sa na ko-stimulácii T-buniek a NK zabíjačov, ale T a NK bunky inhibuje [2]. Fosfodiesteráza 4 (PDE4) je selektívne produkovaná epiteliálnymi bunkami, dendritickými aj T-bunkami, a tiež makrofágmi, monocytmi, keratinocytmi, mezenchymálnymi bunkami hladkého svala, endotéliami ciev, chondrocytmi v kĺboch, bunkami centrálného nervového systému a pod. [3]. Inhibíciou PDE4 stúpajú intracelulárne koncentrácie cAMP a preferenčne sa blokuje tvorba proinflamačných cytokínov a stúpajú protizápalové mediátory [4]. Ukazuje sa teda, že apremilast môže byť aplikovaný pacientom so psoriázou a súčasným onkologickým ochorením, ak onkologické ochorenie je v stabilizovanom štádiu, bez progresie. V dôsledku progresie psoriázy u pacienta bola zahájená liečba chronickej ložiskovej psoriázy apremilastom, v súčasnosti s veľmi dobrým liečebným efektom, ako jediná možná liečba psoriázy v danom prípade.

Literatúra

1. Schafer PH: Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochemical Pharmacology* 2012; 83:1581-1590.
2. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady JF, Ma HW, Muller GW, Stirling DI, Chopra R: Apremilast in a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cellular Signalling* 2014; 26:2016-2029.
3. Houslay MD, Schafer PH, Zhang KY: Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today* 2005; 10: 1503-1519.
4. Eigler A, Siegmund B, Emmerich U, Baumann KH, Hartman G, Endres S: Anti inflammatory activities of cAMP-elevating agents: enhancement of IL-10 synthesis and concurrent suppression of TNF production. *J Leukoc Biol* 1998; 63:101-107.

ENBREL aj vďaka
Vám už 15 rokov
zlepšuje kvalitu
života pacientov



Anti-TNF
liek
číslo 1
vo významných
európskych
krajinách⁷

Viac ako
350
štúdií⁸

Prvý
anti-TNF liek
schválený
EMA

znamenal revolúciu
v liečbe RA¹⁻⁶

Enbrel®
Meníme
kvalitu života
pacientom^{1,2}

Viac ako
5700
publikácií¹⁹

Viac ako
4 milióny
pacientskych
rokov
klinickej
skúsenosti¹⁰

Viac ako
1 milión
liečených
pacientov¹⁰

of partnership and experience
15
years

Skrátaná 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, pediatrická psoriáza s plakmi.

Dávkovanie a spôsob podávania: Enbrel sa podáva subkutánne. Odporúčaná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne, v liečbe psoriázy možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov a následne 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná kontinuálna liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov. Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. Deti a dospievajúci: juvenilná idiopatická artritída (vek ≥ 2 roky): 0,4 mg/kg (max. 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne, alebo 0,8 mg/kg (max. do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. 10 mg inj. liekovka môže byť vhodnejšia u detí s telesnou hmotnosťou do 25 kg. Prerušenie liečby sa má zvážiť, ak nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby. Pediatrická psoriáza s plakmi (vek ≥ 6 rokov): 0,8 mg/kg (max. 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne do 24 týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Sepsa, riziko sepsy. Aktívna infekcia. **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 malignity, alebo ak sa malignita rozvinula. V sledovaniach po uvedení lieku na trh u detí a dospievajúcich boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica boli lymfómy. U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu 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 očkovačie 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 anakinrou, 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, bronchitída, cystitída, 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 uchovávanie predchádzajúce použitiu zodpovedá používateľ a normálne by nemali presiahnuť 6 hodín pri teplote do 25 °C, pokiaľ sa zriedenie 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 lekárske predpis. **Dátum aktualizovania skratenej informácie o lieku:** September 2015. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o. z., tel.: +421-2-3355 5500. Upravené podľa SPC schváleného EMA 25. 09. 2014. Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

* EU5: Francúzsko, Nemecko, Taliansko, Španielsko a Veľká Británia. [†] Všetky indikácie.

References: 1. Scott LJ. Drugs. 2014;74:1379-1410. 2. Enbrel Summary of Product Characteristics. November 2014. 3. Humira Summary of Product Characteristics. October 2014. 4. Remicade Summary of Product Characteristics. September 2014. 5. Cimzia Summary of Product Characteristics. July 2014. 6. Simponi Summary of Product Characteristics. August 2014. 7. Research Partnership. Therapy Watch Market Analytics. EU5 total biologics market share (weighted) and EU5 new starts market share (weighted). MAT October 2014. 8. <http://clinicaltrials.gov>. Accessed 7. Sept. 2015.. 9. www.pubmed.org. Accessed 7. Sept. 2015. 10. Data on File. PSUR 21. March 2014. 11. Emery P, et al. Lancet. 2008;372:375-382.



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



Adalimumab a etanercept – liečba psoriázy u hemodialyzovaných pacientov

Adalimumab and Etanercept – Treatment of Psoriasis in Hemodialyzed Patients

Péčová, K. jr., Vorčáková, K., Péčová, T.

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

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori na základe literárnych údajov analyzujú mechanizmus účinku a farmakokinetiku dvoch molekúl skupiny anti-TNF-alfa – adalimumabu a etanerceptu u pacientov v terminálnom štádiu zlyhania obličiek a u hemodialyzovaných pacientov. Obidve biologiká sa ukazujú ako bezpečné v liečbe reumatoidnej artritídy, psoriázy, psoriatickej artritídy a ďalších ochorení, v ktorých liečbe sa používajú. Ich podávanie nemá vplyv na vzostup markerov akútnej fázy zápalu ani iných zmien biochemických parametrov, a ani si nevyžaduje zmeny odporúčených liečebných schém, nakoľko obidve biologiká sa v zásadnej miere nevylučujú glomerulárnou filtráciou.

Kľúčové slová: adalimumab, etanercept, reumatoidná artritída, psoriáza, psoriatická artritída, hemodialýza

Abstract

The authors analyze the mechanism of action and pharmacokinetics of the anti-TNF-alpha molecules (adalimumab and etanercept) in patients with end-stage kidney failure and hemodialysed patients. The both biologics are used in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis and other immune-mediated diseases. Their administration doesn't interfere with the biochemical parameters nor with the proteins of acute phase of inflammation. Since they are not filtrating through kidney glomerules, their dose doesn't need to be adjusted.

Key words: adalimumab, etanercept, rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, hemodialysis

Úvod

Stredne ťažká, predovšetkým však ťažká forma chronickej ložiskovej psoriázy v dôsledku chronického, dlho trvajúceho zápalu, sa nezriedka spája s poškodením funkcie obličiek, až chronickou renálnou insuficienciou vyžadujúcou si dialýzu. Na uvedenom stave sa tiež podieľajú so psoriázou asociované ochorenia, ako je metabolický syndróm s diabetom, ale tiež dlhodobá liečba psoriázy cyklosporínom, metotrexátom. V prípade psoriázy a psoriatickej artritídy to môže byť tiež dlhotrvajúca liečba nesteroidnými antireumatikami. V poslednom období pribúdajú literárne údaje hemodialyzovaných pacientov so psoriázou liečených anti-TNF-alfa biologikami [1].

Podávanie adalimumabu a etanerceptu u pacientov so psoriázou a s obličkovým zlyhaním

Farmakokinetika adalimumabu rovnako ako etanerceptu nemá vplyv na obličkové funkcie a preto tieto molekuly môžu byť bezpečne podávané pacientom podstupujúcim hemodialýzu, nakoľko sú hydrolyzované celulárnymi lysozómami.

Adalimumab je rekombinantná plne humánna IgG1 monoklonálna protilátka zložená z ťažkého a ľahkého reťazca variabilných regiónov a IgG1:k konštantných regiónov. Je zložený z 1 330 aminokyselín a má molekulárnu váhu približne 148 kd, čo je štrukturálne a funkčne nerozlišiteľné prirodzene prítomného IgG v ľudskom organizme [2]. Eliminácia obličkami (glomerulárnou filtráciou), ktorá je primárnou cestou pre vyčistenie organizmu od liekov pozostávajúcich z malých molekúl je relatívne nepotrebná pre IgG ako veľkú molekulu. Väčšina z organizmu vylučovaného IgG prebieha cestou intracelulárneho katabolizmu, ktorý nasleduje po penetrácii do bunky, alebo po väzbe na receptor mediovaný endocytózou. Tieto údaje jednoznačne podporujú názor, že adalimumab, ktorý je plne humánnou monoklonálnou protilátkou nemá efekt na renálne funkcie a preto môže byť podávaný u hemodialyzovaných pacientov bez redukcie dávky. Uvedené tvrdenia si však budú vyžadovať dôkladné sledovanie a monitorovanie hemodialyzovaných pacientov liečených adalimumabom, nakoľko súčasné poznatky sú získané z malého súboru takto liečených pacientov, predovšetkým s reumatoidnou artritídou [3].

Etanercept je plne humánný dimerický fúzny proteín obsahujúci dve extracelulárne ligandy viažuce sa na domény tumor nekrotizujúceho faktora receptor 75 kDa spojeného s Fc fragmentom humánneho imunoglobulínu G1. Etanercept preto inhibuje aktivitu TNF-alfa, kompetitívne sa viažuc na tento pro inflamačný cytokín, čím predchádza jeho interakcii s receptormi na povrchu buniek. Dimerická štruktúra etanerceptu dovoľuje súčasne viazať dve voľné alebo receptor viažuce molekuly TNF-alfa s afinitou 50 – 1000-násobnou než solubilné monomérické formy TNF-alfa receptora. TNF-alfa má kritickú úlohu pri aktivácii vrodenných, ale aj získaných imunitných odpovedí. Na nešťastie, perzistencia imunitnej odpovede môže viesť ku poškodeniu tkaniva ešte skôr ako nastúpia obranné mechanizmy hostiteľa. Etanercept vďaka mechanizmu svojich účinkov sa s úspechom používa v liečbe reumatoidnej artritídy, psoriázy, psoriatickej artritídy a juvenilnej reumatoidnej artritídy.

Metabolizmus etanerceptu nie je presne známy, predpokladá sa, že komplex etanercept – TNF je metabolizovaný cestou peptidov a aminokyselín recykláciou aminokyselín, alebo elimináciou žľou a močom. Výsledky štúdie Don a spol. [4] ukazujú, že farmakokinetika etanerceptu u pacientov v konečnej fáze zlyhania obličiek je podobná ako u pacientov zdravých s fyziologickou funkciou obličiek, a preto hemodialyzovaní pacienti nemajú nižšie sérové hladiny etanerceptu ako nehemodialyzovaní jedinci. Preto sa predpokladá, že molekulová váha a veľkosť molekuly etanerceptu je za pásmom hemodialýzou odstraňovaných molekúl.

Vznik zápalu u dialyzovaných pacientov je multifaktoriálny a častý, kde dominujú infekčné komplikácie. Väčšina dialyzovaných pacientov má zvýšené markery inflamácie, oxidatívneho stresu a expozíciu dialyzovaných membrán aj iným neinfekčným faktorom. Okrem toho u dialyzovaných pacientov v súvislosti so zápalom (CRP, IL-6) akceleruje vznik aterosklerózy a s tým spojenej kardiovaskulárnej mortality. Adalimumab rovnako ako etanercept sú dobre tolerované anti-TNF-alfa molekuly pacientmi v terminálnej fáze obličkového zlyhávania, nemajú vplyv na vzostup sérového kreatinínu, zmeny sérového albumínu, ani na vzostup zápalových parametrov akútnej fázy zápalu ako CRP. U hemodialyzovaných pacientov liečených adalimumabom alebo etanerceptom nebol zaznamenaný zvýšený výskyt hemodialyzačných komplikácií, ako sú infekcie, septikémia a zvýšenie parametrov autoimunity (protilátky proti dvojvláknovej DNA), a podobne.

Záver

Farmakokinetika adalimumabu a etanerceptu u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou alebo hemodialyzovaných pacientov je podobná ako u pacientov s normálnou fyziologickou funkciou obličiek, a preto si liečba uvedenými molekulami nevyžaduje zmeny odporúčaných dávkovacích liečebných schém.

Literatúra

1. Kusakari Y, Yamasaki K, Takahashi T, Tsuchiyama K, Shimada-Omori R, Nasu-Tamabuchi M, Aiba S: Successful adalimumab treatment of psoriasis vulgaris patient with hemodialysis for renal failure: A case report and a review of the previous on biologic treatments for psoriasis patients with hemodialysis for renal failure. *J Dermatol* 2015;42:727-730.
2. Rau R: Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor a monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initila results of five trials. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl:iii70-73.
3. Sumida K, Ubara Y, Suwabe T, Hayami N, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hoshino J, Sawa N, Takaichi K. Alalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis with renal insufficiency. *Arthritis Care Research* 2013;65(3):471-475.
4. Don BR, Spin G, Nestorov I, Hutmacher M, Rose A, Kaysen GA. The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Pharm Pharmacol (JPP)* 2005;57:1407-1413.

SVOJU PRÁCU ROBÍME SRDCOM A VŽDY MYSLÍME NA NAŠICH PACIENTOV.

Spojili sme zázemie silnej farmaceutickej spoločnosti so špičkovými biotechnologickými poznatkami, aby sme pomohli pacientom zvládnuť výzvy, ktoré denne podstupujú.

Zameriavame sa na vývoj nových liekov, ktoré zlepšujú pacientom kvalitu života a majú významné klinické účinky. Náš výskum je zameraný na oblasti neurológie, imunológie, onkológie, ochorenia obličiek, liečbu hepatitídy C, zdravie žien a starostlivosť o predčasne narodené deti.

www.abbvie.sk



Atopická dermatitída – prvá manifestácia v dospelom veku

Atopic Dermatitis – the First Manifestations in the Adult Age

Vojtášová, I., Vorčáková, K.

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

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Atopická dermatitída je chronické kožné zápalové ochorenie s rôznorodou etiológiou. Jej príznaky môžu začať v ktoromkoľvek veku, ale u väčšiny pacientov začínajú pred 18. rokom života. V našej práci sme sa zamerali práve na pacientov, u ktorých prvé prejavy ochorenia začali až v dospelom veku. Porovnávali sme dostupné údaje získané z literatúry s informáciami, ktoré sme získali zo súboru zdravotných záznamov 123 dospelých pacientov s atopickou dermatitídou. Sledovali sme vek v období vzniku prvých prejavov, pohlavie, prítomnosť infekčných fokusov, lokalizáciu prejavov na tele, rodinnú anamnézu, pridružené alergie a typ liečby.

Kľúčové slová: atopická dermatitída, dospelosť, detstvo, začiatok ochorenia

Abstract

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease of the skin, with various etiologies. The symptoms of atopic dermatitis may begin to manifest at any age, although the majority of patients start to experience the first symptoms before the age of eighteen. The focus of this project was on the patients that experienced the first symptoms of the disease in their adulthood. We compared the available data gathered from literature with the information that we obtained from healthcare files of 123 adult patients with atopic dermatitis. We observed the age of the first symptoms, sex, presence of infection, localisation of manifestations on the body, the family history, the associated allergies and the type of treatment.

Key words: atopic dermatitis, adulthood, childhood, the onset of the disease

Úvod

Atopická dermatitída (AD) je chronické zápalové a pruriginózne kožné ochorenie, pre ktoré je príznačné intenzívne svrbenie kože, lichenifikácia, suchá koža a ekzematózný zápal [1].

Atopický ekzém (AE) je ochorenie, ktorého prvé klinické prejavy nastúpia u väčšiny pacientov do druhého roku života, ale prakticky sa môžu prvé prejavy manifestovať vo všetkých vekových kategóriách [2]. Ochorenie má multifaktorovú etiológiu, ktorá zahŕňa genetickú predispozíciu, imunitnú dysfunkciu a veľké množstvo vonkajších environmentálnych faktorov. Atopický ekzém býva často asociovaný s pozitívnou rodinnou anamnézou alergií, asthmy bronchiale a alergickej rinitídy [3].

Epidemiológia atopickej dermatitídy

Atopická dermatitída má spomedzi celého spektra kožných ochorení vo svete pomerne vysokú prevalenciu. Momentálne sa vyskytuje približne v 1 – 3 percentách dospeléj populácie a postihuje okolo 10 – 20 percent detí. Od 80. rokov minulého storočia výskyt tohto ochorenia vo vyspelých krajinách narástol dvoj až trojnásobne. Naopak, v rozvojových krajinách sa zaznamenal len minimálny nárast výskytu AD. Vyššia prevalencia AD bola v mestách v porovnaní s vidieckymi regiónmi a rovnako vyšší výskyt bol zaznamenaný vo vyššej socioekonomickej vrstve obyvateľstva [4].

Klinický obraz

Klinický obraz AD pozostáva z veľkého spektra príznakov a je veľmi menlivý. Práve preto veľké množstvo lekárov používalo v minulosti pri diagnostikovaní AD viaceré kritériá. Jon Hanifin, Georg Rajka a Walter Lobitz vytvorili prvý jednotný systém diagnostických kritérií atopického ekzému. Hanifin-Rajkove kritériá rozdeľujú symptómy atopického ekzému na hlavné a vedľajšie. Medzi hlavné symptómy patrí pruritus, chronický priebeh, genetická predispozícia, recidívy, xeróza a pozitívna rodinná anamnéza. Vedľajšie symptómy predstavujú suchú kožu, ichtyózu, hyperlinearitu palmárných plôch rúk, keratosis pilaris, zvýšené sérové IgE, cheilitídu, zvýšenú náchylnosť na stafylokokové a herpetické infekcie, perifolikulárnu keratózu, pityriasis alba, keratokonus, kataraktu, potravinové alergie, biely dermatografizmus [5].

Vo väčšine prípadov sa atopický ekzém prejaví lokalizáciou na krku, zápästí, zákolenných jamkách a na koži priehlavku. Priebeh býva poväčšine sezónny so zlepšením klinického obrazu v letných mesiacoch a zhoršením stavu na jeseň a na jar [6].

AD sa na základe klinických prejavov a priebehu ochorenia v jednotlivých vekových kategóriách delí na tri fázy. Hill a Sulzberger ich rozdelili na infantilnú, detskú a dospelú fázu. Detská fáza začína na konci dojčenského obdobia a dospelá fáza sa začína na začiatku puberty [7].

Infantilná fáza

Infantilná, inak nazývaná aj dojčenská fáza atopického ekzému je typická tým, že vzniká do druhého roku života dieťaťa, najčastejšie medzi druhým a štvrtým mesiacom veku [6].

V ojedinelých prípadoch sa prejavy atopického ekzému môžu vyskytovať už v prvých týždňoch po narodení a niektoré matky udávajú, že koža ich dieťaťa bola abnormálna hneď po pôrode. Kožné lézie sú prevažne symetrické a majú akútny charakter [8].

V infantilnej fáze sa prejavy AD začínajú objavovať najskôr v oblasti uší, čela, vo vlasatej časti hlavy, na krku a na líchach. Neskôr dochádza k šíreniu príznakov na extenzorové časti končatín a na oblasť trupu. Až potom AE prejde na flexorové časti končatín a zároveň koža na nose, dlaniach, stupajach a v okolí očí je neporušená. Príznačný pre túto fázu je výrazný centrofaciálny palor. Prítomnosť prejavov AE v oblasti krytej plienkou je veľmi zriedkavá. Malé deti majú nevyvinutú koordináciu rúk, nevedia sa poškrabať, preto sa často šúchajú o podložku. V treťom mesiaci veku dieťaťa sa dá pozorovať škrabanie svrbivých častí kože rukami [7].

Intenzitu ochorenia je možné posudzovať na základe prítomnosti erytému, edému, mokvania, exkoriácií - ako objektívneho markeru pruritu, kvality spánku a šúchania líc o podložku. Medzi najčastejšie komplikácie tejto fázy patria infekcie spôsobené mikroorganizmami *Staphylococcus aureus* a *Herpes simplex virus* [8].

Detská fáza

Detská fáza AD sa začína u väčšiny pacientov po druhom roku života. V tomto období dochádza k zmene prejavov a priebehu tohto ochorenia. Ekzematózne prejavy na extenzorových plochách horných a dolných končatín a trupe sa zmiernia a vzniknú ekzematózne ložiská vo flexorových plochách končatín [9].

Najväčšie množstvo kožných zmien sa nachádza na zápästí, v kožných záhyboch, napríklad v kolenných a lakťových jamkách a na krku. V tejto fáze je charakter ložísk subakútny. Koža je hrubšia, tuhá a jej farba je červenohnedá. Medzi chronické prejavy taktiež patrí odlupovanie kože a občasné praskliny. Deti s atopickou dermatitídou majú suchú kožu, je drsná, studensia, bledá a šupinatá [10].

Dospelá fáza

Atopický ekzém v dospelosti s plynulým prechodom z AE v detstve, prípadne s pozitívnou osobnou anamnézou výskytu AE v detstve, je vzhľadom na svoj klinický obraz, v ktorom dominujú lézie na flexúrach končatín, ľahko diagnostikovateľný. Problém nastáva vtedy, keď sa prvé prejavy AE objavia po období adolescencie, s negatívnou osobnou anamnézou výskytu AE. Klinický obraz je v tomto prípade atypický a tým sťažuje diagnostiku. Morfologický obraz pozostáva z lokalizovaných prejavov na tvári, hlavne

okolo pier a na očných viečkach a z dermatitídy na rukách. Menej často pozostáva z chronického lichenifikovaného ekzému na trupe, ekzému vo flexorovej časti končatín, subakútna a psoriaticformnej dermatitídy. Okrem ekzémovej a lichenoidnej formy sa vyskytujú pruriginózna, numulárna, seboroidná a folikulárna forma [11].

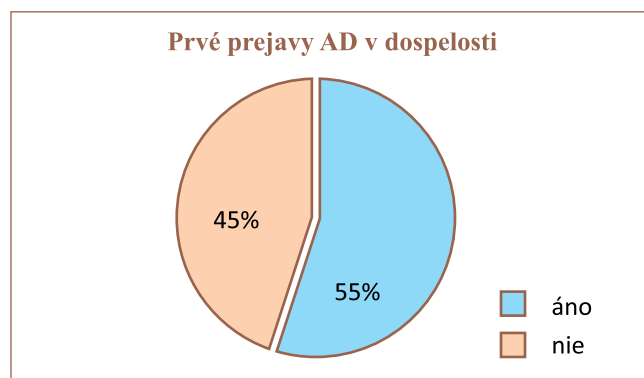
Pre neoadultné formy AD je typické, že začínajú v mladom dospelom veku, ale nezriedka sa objavujú aj u pacientov v senu [7]. Rozdiely medzi neoadultnou a adultnou formou AE, ktorá vznikla prechodom z detskej formy, sú okrem odlišného klinického a morfológického obrazu prítomné aj rozdiely v etiológii vzniku. Za najvýznamnejšie faktory vzniku neoadultnej formy AE sú považované fajčenie, veľké klimatické zmeny, suchá klíma pracovného prostredia a pracovné iritačné faktory [11].

Cieľ práce

Cieľom práce bolo vyhodnotiť pacientov s atopickou dermatitídou, s prvými prejavmi príznakov v dospelom veku, liečených za obdobie v rokoch 2015 – 2016 na Dermatovenerologickej klinike UNM. Analyzovali sme 123 dospelých pacientov (88 žien a 35 mužov). Zo zdravotnej dokumentácie sme vyhodnocovali vek v období vzniku prvých prejavov, pohlavie, prítomnosť infekčných fokusov, lokalizáciu prejavov na tele, rodinnú anamnézu, pridružené alergie a typ liečby. V práci sme sa zamerali na dospelú vzorku pacientov práve preto, že atopický ekzém je ešte stále považovaný za ochorenie, ktoré sa začína manifestovať v detstvom veku. Napriek tomu sú dospelí pacienti s negatívnou osobnou anamnézou atopického ekzému v detstve často nesprávne diagnostikovaní a liečení na iný typ dermatitíd.

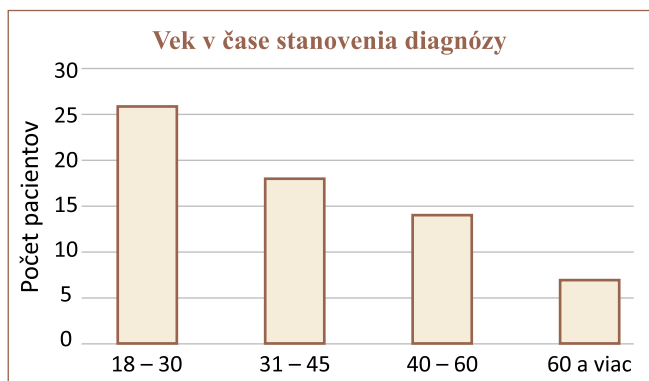
Výsledky práce

V sledovanej skupine 123 pacientov sme vyhodnotili pacientov, ktorí mali pozitívnu osobnú anamnézu atopického ekzému v detstve a tých, ktorí mali prvé prejavy atopického ekzému v dospelom veku (Graf 1).



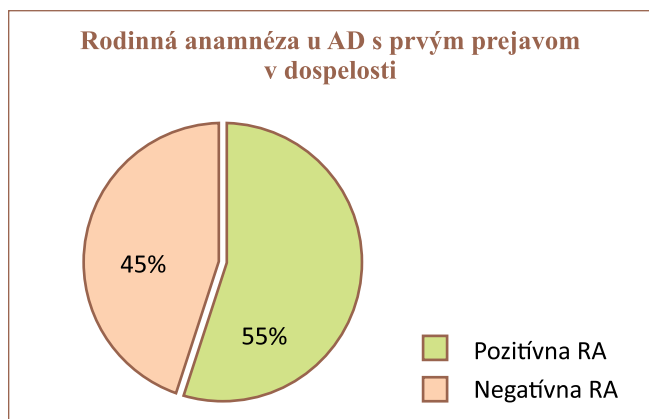
Graf 1 • Prvé prejavy atopickej dermatitídy v dospelosti

Pacienti s prvými prejavmi atopickej dermatitídy v dospelosti boli na základe veku v čase stanovenia diagnózy rozdelení do 4 skupín (Graf 2).

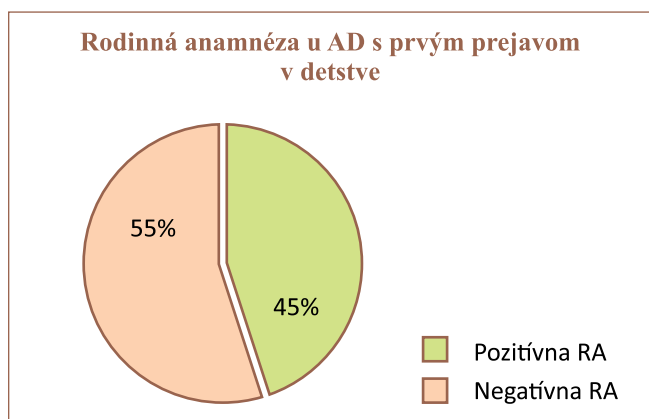


Graf 2 • Vek pacientov s AD v čase stanovenia diagnózy

Vyhodnotenie rodinnej anamnézy v sledovaných skupinách ukázalo, že 55 % pacientov s prvými prejavmi AD v dospelosti má pozitívnu rodinnú anamnézu, zo skupiny pacientov s prvými prejavmi v detstve má 45 % pozitívnu rodinnú anamnézu. (Graf 3, 4)



Graf 3 • Hodnotenie rodinnej anamnézy u pacientov s AD v dospelosti



Graf 4 • Hodnotenie rodinnej anamnézy u pacientov s AD v detstve

V práci sme vyhodnocovali zastúpenie pacientov s prítomnosťou infekčných fokusov - infekcia *Staphylococcus aureus*, *Malassezia species* a *Herpes simplex*. Z celkového počtu pacientov s prvými prejavmi v dospelosti 29 % pacientov malo pozitívnu osobnú anamnézu na prítomnosť infekčného fokusu. U pacientov s prvými prejavmi atopickej dermatitídy v detstve z nich 33 % z malo pozitívnu osobnú anamnézu na prítomnosť horeuvedených infekcií.

Na základe lokalizácie prejavov atopickej dermatitídy boli pacienti s prvými prejavmi AD v dospelosti rozdelení do siedmych skupín: s lokalizáciou na dorzálnnej ploche rúk, na tvári, flexúrach končatín, trupe, dolných a horných končatinách okrem flexúr, perianálne a na generalizovanú AD (Tabuľka č. 1).

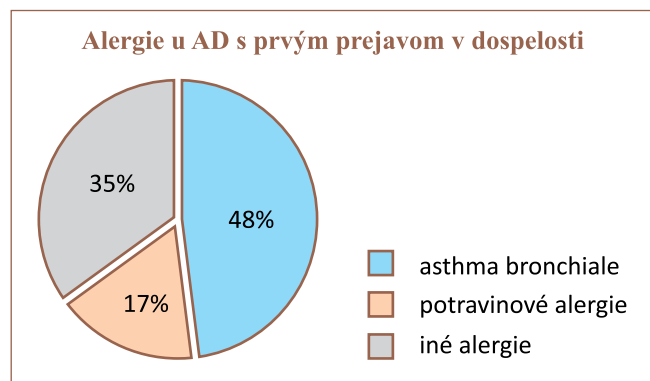
Tabuľka č. 1 • Lokalizácia prejavov AD u pacientov s prvými prejavmi v dospelosti

Lokalizácia prejavov	Počet pacientov
Dorzálna plocha rúk	22
Tvár	19
Flexúry končatín	3
Trup	6
Horné a dolné končatiny okrem flexúr	10
Perianálne	1
Generalizácia	6

Na základe získaných informácií o lokalizácii prejavov atopickej dermatitídy boli pacienti s prvými prejavmi atopickej dermatitídy v detskom veku rozdelení do šiestich skupín: s lokalizáciou na flexúrach končatín, tvári, generalizovaný AE, na dorzálnnej ploche rúk, na horných a dolných končatinách okrem flexúr a na trupe (Tabuľka č. 2).

Tabuľka č. 2 • Lokalizácia prejavov AD u pacientov s prvými prejavmi v detstve

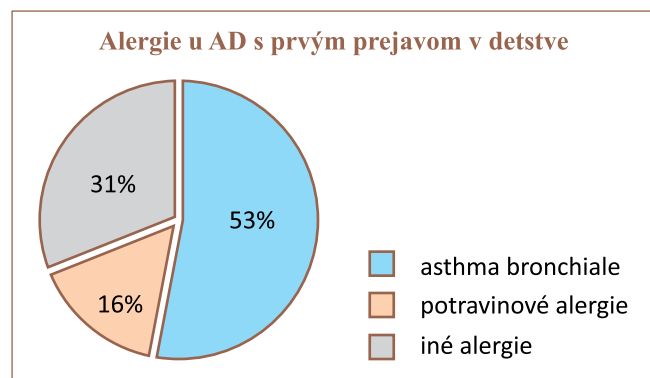
Lokalizácia prejavov	Počet pacientov
Flexúry končatín	24
Tvár	5
Generalizácia	16
Dorzálna plocha rúk	4
Horné a dolné končatiny okrem flexúr	4
Trup	3



Graf 5 • Alergie u AD s prvým prejavom v dospelosti

Sledovaní pacienti s prvými prejavmi atopickej dermatitídy v dospelosti boli na základe prítomnosti iných druhov atopických ochorení rozdelení do troch skupín. Najpočetnejšiu skupinu tvorili pacienti s diagnózou *asthma bronchiale*, druhú skupinu s názvom iné alergie tvorili pacienti napríklad s alergickou rinitídou, rinokonjunktivitídou a ďalšími typmi alergií, a tretiu, najmenej početnú skupinu tvorili pacienti s potravinovými alergiami (Graf 5).

Sledovaní pacienti s prvými prejavmi atopickej dermatitídy v detskom veku boli na základe prítomnosti iných druhov atopických ochorení rozdelení do troch skupín. Najpočetnejšiu tvorili pacienti s diagnózou *asthma bronchiale*, druhú skupinu s názvom iné alergie tvorili pacienti napríklad s alergickou rinitídou, rinokonjunktivitídou a ďalšími typmi alergií, a tretiu, najmenej početnú skupinu tvorili pacienti s potravinovými alergiami (Graf 6).



Graf 6 • Alergie u AD s prvým prejavom v detstve

Posledným skúmaným parametrom bolo hodnotenie terapie, ktoré sme rozdělili na dve skupiny: lokálnu a systémovú liečbu. V oboch skupinách boli výsledky veľmi podobné. U pacientov s prvými prejavmi atopickej dermatitídy v detstve bolo liečených lokálnou terapiou 78 % a so systémovým typom liečby 22 %. V druhej sledovanej skupine bolo 79 % pacientov liečených lokálnou liečbou a 21 % systémovou liečbou.

Diskusia

Zo sledovanej skupiny 123 dospelých pacientov malo 55 pacientov stanovenú diagnózu atopickej dermatitídy už v detstve a 68 pacientov malo prvé prejavy atopickej dermatitídy až v dospelom veku. Týchto 68 pacientov sme na základe veku v čase stanovenia diagnózy rozdělili do štyroch skupín: na pacientov vo veku 18 – 30, 31 – 45, 46 – 60 a nad 60 rokov. Najpočetnejšia bola skupina 18 – 30-ročných v čase stanovenia diagnózy, menej početná 31 – 45, 46 – 60 rokov a najmenej početná bola skupina pacientov vo veku nad 60 rokov. Viaceré štúdie popisujú výskyt tohto ochorenia v jednotlivých vekových kategóriách. Naše výsledky sú zhodné s literatúrou, podľa ktorej je najvyšší výskyt atopickej dermatitídy po 18. roku vo veku 20 – 40 rokov [12]. Ukázalo sa, že až 88 pacientov boli ženy, čo predstavuje 71,5 % a len 35 pacientov, čiže 21,5 % boli muži. Literatúra uvádza, že atopický ekzém, ktorý vznikol po 18. roku veku je častejší u žien (56,3 %) než u mužov (43,7 %) [13].

Zo sledovania prítomnosti infekčných fokusov sme zistili, že ich incidencia je u pacientov s prvými prejavmi atopického ekzému pred 18. rokom života aj po 18. roku života skoro rovnaká. V prvej skupine malo 33 % pacientov prítomný infekčný fokus v anamnéze a v druhej skupine ich bolo 29 %. Literatúra uvádza, že infekčné komplikácie sa vyskytujú u 22 % pacientov s touto diagnózou [14].

V oboch skupinách pacientov, čiže u pacientov s prvými prejavmi atopického ekzému pred 18. rokom života a u pacientov s prvými prejavmi po 18. roku života sme sledovali lokalizáciu prejavov atopickej dermatitídy. Najčastejšia lokalizácia lézií u pacientov s prvými prejavmi atopického ekzému v detstve boli flexurálne časti končatín, vyskytli sa až u 24 pacientov, a generalizovaná forma atopického ekzému, ktorá sa objavila u 16 pacientov. Menej často boli postihnuté tvár, dorzálné plochy rúk, horné a dolné končatiny bez flexurálnych častí a trup. Literatúra uvádza, že najčastejšia lokalizácia prejavov atopickej dermatitídy, ak začne v detstve, sú flexurálne časti končatín, to znamená kubitálne a popliteálne jamky a častý je aj výskyt prejavov na tvári, hlavne na čele a lícach [15]. Najčastejšia lokalizácia lézií u pacientov s prvými prejavmi atopického ekzému v dospelosti boli dorzálné plochy rúk, ktoré sa vyskytli až u 22 pacientov, následne v oblasti tváre sa vyskytli najmä prejavy periorbitálnej a periorálnej oblasti u 19 pacientov. Lézie na horných a dolných končatinách bez flexúr sa vyskytli u 10 pacientov. Menej časté boli prejavy na trupe, generalizovaný atopický ekzém, perianálne a prejavy vo flexurálnych častiach končatín. Literatúra uvádza, že najčastejšia lokalizácia prejavov atopickej dermatitídy, ktorá začne v dospelosti, sú oblasti na tvári okolo pier a na očných viečkach, na dorzálnych plochách rúk a na trupe [11].

Zistili sme, že rodinná anamnéza atopickej dermatitídy u prvostupňových príbuzných u pacientov s prejavmi tohto ochorenia pred 18. rokom bola pozitívna u 45 % pacientov

a po 18. roku života bola pozitívna u 55 % pacientov. Literatúra sa v informáciách o pozitívite rodinnej anamnézy veľmi líši [16]. Uvádza, že 67 % pacientov s atopickým ekzémom má pozitívnu rodinnú anamnézu. Naopak, [17] uvádzajú, že len 17 – 26 % pacientov s atopickým ekzémom má pozitívnu rodinnú anamnézu. Veľké rozdiely medzi týmito dvomi skupinami pacientov neboli ani pri sledovaní percentuálneho zastúpenia pridružených alergických ochorení. U pacientov s prvými prejavmi atopickej dermatitídy v detstve bola najčastejšie sa vyskytujúca *asthma bronchiale* až u 53 % pacientov, druhé boli iné typy alergií, ako sú napríklad alergická rinitída a podobne, ktoré sa vyskytovali u 31 % pacientov a tretie boli potravinové alergie, ktoré malo len 16 % pacientov. U pacientov s prvými prejavmi v dospelosti bola rovnako na prvom mieste *asthma bronchiale* s incidenciou 48 %, druhé boli iné alergie s výskytom u 35 % a posledné boli potravinové alergie, ktoré malo 17 % pacientov. Na výskyt pridružených alergií bolo uskutočnených veľké množstvo štúdií. [18] uvádza, že takmer 50 % pacientov s atopickou dermatitídou má pridruženú *asthma bronchiale*. [19] uvádzajú, že potravinová alergia sa vyskytuje u 30 % pacientov s atopickou dermatitídou.

Percentuálne zastúpenie dospelých pacientov, u ktorých bola použitá systémová terapia - aj tento údaj bol u oboch skupín pacientov skoro totožný. V prvej skupine malo tento typ terapie 22 % a v druhej skupine 21 % dospelých pacientov. Literatúra uvádza, že u dospelých pacientov, u ktorých bol použitý systémový typ terapie, je od 8 do 10,3 %.

Záver

Práca upozorňuje najmä na relatívne vysoký výskyt novovzniknutých prejavov AD v dospelom veku. Uvedený fakt môže byť spôsobený čiastočne tým, že mierne formy ochorenia neboli u našich pacientov v detstve spozorované a zaznamenané v zdravotnej dokumentácii. Nesmieme preto zanedbávať diagnózu atopickej dermatitídy, hlavne ak má dospelý pacient negatívnu osobnú anamnézu na uvedené ochorenie. Atopickú dermatitídu v dospelosti sa nevenuje až taká pozornosť ako AD v detskom veku. Je nevyhnutné poukazovať na fakt, že ochorenie je veľmi časté a v dospelosti má svoje špecifiká.

Literatúra

1. Rothe MJ, Grant-Kels JM: Diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 348:769-770.
2. Mar A, Marks R: The descriptive epidemiology of atopic dermatitis in the community. *Australas J Dermatol* 1999; 40:73-78.
3. Thomsen SF: Atopic dermatitis: natural history, diagnosis and treatment. *Allergy* 2014; 35:42-50.
4. Chan SK, Burrows NP: Atopic dermatitis. Elsevier Ltd 2009; 37:5.
5. Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl* 1980; 92:44-47.
6. Benáková N: Ekzémy a dermatitídy. 2. vyd. Praha: Maxdorf nakladatelství, 2009. ISBN: 978-80-7345-177-6.
7. Chromej I: Atopický ekzém: Patofyziológia, klinika a liečba. 1. vyd. Bratislava: Dali Banská Bystrica, 2007.
8. Ruzicka T: Handbook of atopic eczema. 2. vyd. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006. ISBN 3-540-23133-1.
9. Aoki T, a kol.: Re-evaluation of skin lesion distribution in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 1992 ;176:19-23.
10. Blažovský J: Starostlivosť o dieťa s atopickým ekzémom. 3. vyd. Bratislava: Ústav zdravotnej výchovy, 1996. ISBN: 8071590789.
11. Kanwar A, Narang T: Adult onset atopic dermatitis: Under-recognized or under-reported? *Indian dermatology online journal* 2013; 4:167-171.
12. Thappa DM, Malathin M: Is there something called adult onset atopic dermatitis in India? *IJDVL* 2013; 2:145-147.
13. Zeppa L, Bellini V, Lisi P: Atopic dermatitis in adults. *Dermatitis* 2011; 22: 40-46.
14. Arkwright PD a kol.: Management of Difficult- to-Treat Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013; 1:142-151.
15. Sperger JM, Paller AS: Atopic dermatitis and the atopic march. *J Aller Clin Immunol* 2003; 6:118-127.
16. Schnyder UW: Neurodermatitis- Asthma- Rhinitis. Eine genetisch- allergologische Studie. *Acta Genet Stat Med* 1960; 18:1-106.
17. Schultz-Larsen F a kol.: Genetic investigations in atopic dermatitis. *Tissue Antigens* 1987; 29:1-6.
18. Sampson HA: Food allergy: accurately identifying clinical reactivity. *Allergy* 2005; 60:19-24.
19. Burks AW a kol.: Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988; 113:447-451.

Pyoderma gangrenosum

Pyoderma gangrenosum

Adamicová, K.¹, Fetišiová, Ž.², Stateľová, D.³, Pěč, J.²

¹Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

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

³Klinika maxilofaciálnej chirurgie a stomatológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: katarina.adamicova@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Pyoderma gangrenosum (PG) je zriedkavé ochorenie s nejasnou etiológiou. Býva diagnostickým problémom tak na klinických pracoviskách, ako aj v biotických laboratóriách. Terapia aj správne diagnostikovaná choroby býva zdĺhavá. Autori sa v príspevku venujú najmä patogenéze a histologickým zmenám pyoderma gangrenosum, uvádzajú súhrn možných vyskytujúcich sa ochorení v súvislosti s pyoderma gangrenosum, ako aj diferenciálnu diagnostiku choroby. Na záver sa okrajovo dotýkajú terapie a uvádzajú význam pre prax správnej diagnostiky pyoderma gangrenosum.

Kľúčové slová: pyoderma gangrenosum, definícia, klinický obraz, histológia, neutrofilná dysfunkcia

Abstract

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare disease with an unclear etiology. It is a bit more frequent in women than in men and although it can occur at any age, most frequently it is observed in the patients in their fourth and fifth decades of life. At the young age PG is not frequent, but it also occurs in children. One can rarely find a description of the familial occurrence of this disease. PG can also be found in gravidity. In such cases 50 % of PG are accompanied by other diseases.

Key words: pyoderma gangrenosum, definition, clinical picture, histology, neutrophilic dysfunction

Úvod

Pyoderma gangrenosum (PG) je zriedkavé ochorenie s nejasnou etiológiou. Je o niečo častejšia u žien ako u mužov, môže sa vyskytovať v ktoromkoľvek veku, ale najčastejšie sa pozoruje u pacientov vo štvrtnej a v piatej dekáde života. V mladom veku PG nie je častá, ale vyskytuje sa aj u detí [1, 2, 3]. Zriedkavo býva opísaný aj familiárny výskyt ochorenia. PG sa môže zistiť aj v gravidite. V takých prípadoch v 50 % sprevádza iné ochorenia [4].

Definícia pyoderma gangrenosum

Chronicky prebiehajúca ložisková gangréna kože s neznámou príčinou pravdepodobne vzniká na podklade hyperergickej reakcie a často súvisí s vnútornými ochoreniami. Histodermatologicky sa PG zaraďuje k neutrofilným dermatózam. Nozologicky nejde o pyodermiu, ako by sa podľa používaného zaradenia dalo predpokladať. Priradenie k vaskulitidám je tiež sporné. Priebeh neliečenej PG je vysoko chronický a progredujúci [5].

História

PG prvý raz opísal Brocq v roku 1916 ako „*phagédénisme géométrique*“. Neskôr dostala meno podľa Brunstinga a spol. [6]. Odvtedy sa o nej opakovane referovalo

v súvislosti so základnými ochoreniami, ako je m. Crohn, chronická bronchitída, reumatoidná artritída, a s diverznými hematologickými ochoreniami, ako je leukémia a monoklonálna gamapatia [7].

Epidemiológia

PG je pomerne zriedkavé ochorenie s nie presne známou incidenciou; odhaduje sa 3 – 10 pacientov na 1 milión obyvateľov za rok. V skúmanej sérii pacientov Bhat a spol. [8] zistili 0,03 % z novo diagnostikovaných dermatologických prípadov na ich pracovisku. Vrchol incidencie sa opisuje vo veku 20 – 50 rokov, s miernou prevahou žien. Približne 4 % pacientov s PG sú deti [9]. Incidencia PG na Slovensku v literatúre nebola k dispozícii.

Klinický obraz

Na ľubovoľnom mieste na koži, no predovšetkým na dolných končatinách, sa vyvíjajú viaceré zápalovo začervenané pustulózne ložiská, ktoré splývajú a tvoria plošne sa rozširujúce ulcerácie. Makroskopický obraz vyvinutého ochorenia je pomerne charakteristický. Vytvára veľké nekrotické ulkusy, spravidla s priemerom 10 a viac cm. Tieto lézie môžu vznikať z akneiformných pustúl alebo v teréne erytematóznych nodulov. V typických prípadoch sú

okraje ulkusu podmínované a ich okraj má červenofialovú farbu. PG môže byť solitárna alebo mnohopočetná a najčastejšie postihuje dolné končatiny [10]. Postihnúť môže aj iné lokality, a to hrudník, tvár, horné končatiny, gluteálnu oblasť [11, 12], výnimočne aj orofaryngálnu oblasť, ruky, mihalnice, oči, vulvu, penis, scrotum a cervix uteri. Ulkusy sú bolestivé a môžu perzistovať niekoľko mesiacov alebo až rokov. Komplikácie PG závisia od lokalizácie ulkusov. Na hlave môže spôsobiť kraniálnu osteolýzu alebo nazálnu perforáciu. Ochorenie môže recidivovať. Následkom zhojených ulkusov PG sú zvyčajne lúčovité jazvy (Obr. 1). Systémové postihnutia PG sú zriedkavé. Ak sa vyskytnú, sú v pľúcach, pečeni, kostiach, kĺboch, pankrease a v srdci [4]. Niekedy má PG bulóznou alebo pustulárnu formu. Vo väčších štúdiách sa ukázalo, že nález bulóznych foriem PG je častejší pri ich výskyte na horných končatinách a častejšie sú spojené s krvnými malignitami. Tieto formy sa môžu aj nazývať ako atypická pyoderma gangrenosum, alebo ako vegetatívne

formy PG. Zaujímavým faktom je empiria, že v približne 50 % PG ich vývoju predchádza traumatizácia postihnutých lokalít (patergia; 13). Takým mechanizmom sa môžu ulkusy vyskytnúť po ranách po cholecystektómii, po redukcii alebo zväčšovaní prsníkov, splenektómii, hysterektómii, sekcii cisárskym rezom, po operácii srdcových chlopní, v miestach fasciokutánných štepov, po amputáciách a pod. Nemožno zabúdať ani na vznik ulceróznej PG po banálnych traumách, napr. po injekčných vpichoch, artériovenózných „šantoch“ pri dialýze, transfúziách, akupunktúre alebo po tetováži. Opísané sú i prípady vzniku PG pri dlhšom tlaku bezpečnostných pásov v automobiloch. Vyskytol sa aj prípad po bodnutí pavúkom a po účinkovaní chemických a fyzikálnych faktorov vo vlasovej časti hlavy po kaderníckych výkonoch [4, 14, 15]. V niektorých publikáciách sa uvádzajú ako vyvolávajúce faktory aj niektoré lieky, a to interferón alfa-2b (INF-alfa-2b), izotretinoín, sulpirid a propyltiouracil.

Tabuľka č. 1 • Súhrn ochorení vyskytujúcich sa v súvislosti s pyoderma gangrenosum (prehľad z použitej literatúry)

Acne fulminans, acne conglobata a hidradenitis suppurativa	Chronická myelomonocytová leukémia	HIV infekcie
Získaná ichtyóza	Chronické ochorenia obličiek	Hypertrofická osteoartropatia
Akútna myeloidná leukémia	Chlamýdiové pneumónie	Hypogamaglobulinémia
Alergická kontaktná dermatitída	Coganov syndróm (intersticiálna keratitída a vestibuloauditória dysfunkcia)	Inflamatórne črevné choroby (ulceratívna kolitída a Krohnova choroba)
Anaplastický, veľkobunkový lymfóm	Kolagénová kolitída	Juvenilná idiopatická artritída
Antineutrofilné cytoplazmické protilátky	Kolorektálny karcinóm	Kartagenerov syndróm
Artritída (séronegatívna, reumatoidná), ankylozujúca spondylitída a osteoartróza	Kožný T-bunkový lymfóm	Klinefelterov syndróm
Autoimunitná neutropénia detí	Kryofibrinogénémia	Lupus anticoagulant factor
Morbus Behçet	Kryoglobulinémia	Monoklonálna gamapatia
Bulózny systémový lupus erythematoses	Divertikulóza GIT-u	Sclerosis multiplex
Popáleniny/obareniny	Esenciálna trombocytémia	Myelodysplastický syndróm
C7 deficiencia	Fankoniho anémia	Myelofibróza
Chronická idiopatická myelofibróza	Faktor V Leiden deficiencia	Myeloidná leukémia
Gastrický karcinóm	Glomerulonefritídy	Osteomyelitídy
Morbus Graves	Hepatitídy (autoimunitné a virózne)	Paroxysmálna nočná hemoglobinúria
Polycythaemia rubra vera	Psoriáza	Rekonštrukčné operácie prsníka
SAPHO syndróm	Sarkoidóza	Sjögrenov syndróm
Subkorneálna pustulárna dermatóza	Systémový lupus erythematoses	Systémová skleróza
Tuberkulóza	Varicella	Transplantácia obličiek
		Vaskulitídy



Obr. 1 • Pacientka s dlhoročne trvajúcim vredovým ochorením, diagnostikovaným ako pyoderma gangrenosum

V jednotlivých prípadoch sa PG vyvíja po kombinovanej terapii s cytozínarabinozidom, aklarubicínom a faktormi stimulujúcimi kolónie granulocytov pri myelodysplastickom syndróme. Iný prípad opisuje pacienta s liečbou gefitinibom a EGFR inhibítorom, čo spôsobilo vznik PG. Ostatné možnosti výskytu PG s inými ochoreniami sú uvedené v Tabuľke č. 1.

PG je jedným z komponentov, ktorý sa dnes uvádza ako autozómovo dominantný syndróm, známy ako PAPA (*Pyogenicsterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne*). Tento syndróm je mapovaný na chromozóme 15q, spojený s mutáciou v géne CD2BP1/PSTPIP1. Tieto mutácie majú vzrastajúcu tendenciu väzobnej afinity produktu tohto génu na pyridín, prekonávajúc autoinhibíciu homotrimerov, ktoré poskytujú aktivovanie vrodenej imunitnej odpovede. Táto mutácia napokon spôsobuje vzostup aktivácie caspase-1 ako podstatnej črty pre mnohopočetný vrodenný autoinflamatórny syndróm. Existujú však aj ojedinelé prípady, keď mutácia uvedeného génu chýba, čo môže supponovať, že by sa PG mala zaradiť medzi autoinflamatórne alebo autoimunitné ochorenia. Štúdie PAPA syndrómu môžu taktiež prispieť k osvetleniu patogenetického mechanizmu sporadických PG [16].

Para- a peristomické lokalizácie PG u pacientov s ileostómiou alebo kolostómiou pre zápalové črevné ochorenia (IBD – *Inflammatory Bowel Disease*) sú v praxi známe. Vo veľkých výskumných sériách 13 % pacientov malo peristomickú PG. Obidve ochorenia – morbus Crohn a ulceratívna kolitída – sú asociované s touto komplikáciou. Treba však zdôrazniť, že peristomatická PG môže byť prítomná aj u pacientov bez IBD. Dôkazom býva prítomnosť PG u pacientov so stómiou pre gastrointestinálny karcinóm alebo divertikulózu čriev. PG môže byť diagnostikovaná aj u pacientov s urostómiou pre cystektómiu z dôvodu difúzneho karcinómu močového mechúra [8].

Superficiálna granulomatózna pyoderma predstavuje povrchovú a zriedkavú formu PG. U pacientov sa prejavuje vývojom jedného alebo viacpočetného ulkusu s vegetáciami na okrajoch vredu (v literatúre nazývaný aj vegetatívny variant PG). Ide o následok traumy, často po chirurgickom výkone. Nezriedka je vnímaný ako bolestivý. Ulkus má „čistejšiu“ bázu ako pri klasickej PG. Najčastejšie sa

vyskytuje na hrudníku a horných končatinách a hojí sa kribriformnou jazvou. Niekedy vytvára drénujúce sínusy. Systémové ochorenia spravidla nesprevádzajú túto formu ochorenia [4].

Tzv. „malígna pyoderma“ nie je celkom presný názov a ktorý sa neodporúča používať v oficiálnych záveroch. Niektorí autori vo svojich prácach používajú toto označenie pre variant PG, ktorý postihuje hlavu a krk. V súčasnosti sa presadzuje názor, že „malígna pyoderma“ predstavuje kožný variant Wegenerovej granulomatózy. V istej štúdii sa dokazuje, že 50 % pacientov s PG si vyžaduje dlhodobú terapiu na reguláciu tohto ochorenia. Choroba môže mať fatálny koniec. V inej štúdii sa uvádza 21 pacientov, z ktorých dvaja zomreli na sekundárne pľúcne komplikácie [4, 5, 6].

Patogenéza a histologické zmeny

Ako bolo uvedené vyššie, presná patogenéza PG nie je známa. Súčasné poznatky podporujú teórie o imunitnej dysfunkcii, najmä vrodeneho pôvodu, a/alebo rozvoj choroby na cievnom podklade.

Tabuľka č. 2 • Rozličné imunologické abnormality v príčinnej súvislosti s pyoderma gangrenosum

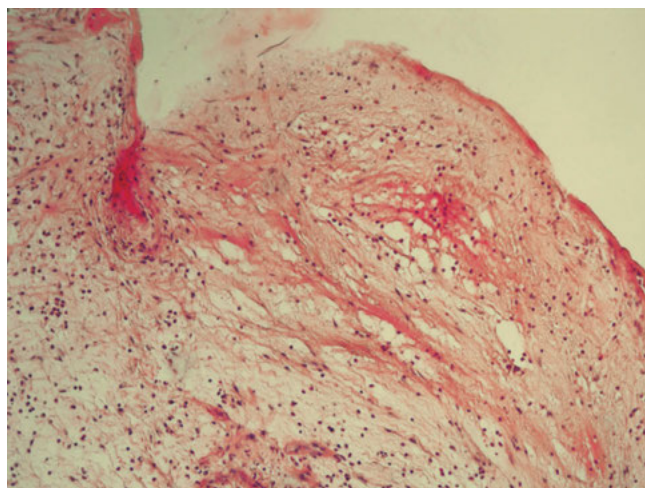
Absencia oneskorenej hypersenzitívnej reakcie na niektoré antigény, napr. mykobaktérie (<i>Candida albicans</i>).
Poruchy chemotaxie neutrofilov.
Poškodenie fagocytózy neutrofilov.
Strata lymfokínov, produkcie migračného inhibičného faktora.
Nadprodukcia interleukínu-8 ako chemotaktického polypeptidu pre neutrofilu.
Redukcia produkcie interleukínu-8 a príbuzných molekúl.
Aberantné funkcie neutrofilov a metabolické oscilácie integrínov $\beta 2$ -CR3 a -CR4 v lezionálnom tkanive.
Elevácia koncentrácie HIF2a a pokles efektorov VEGF a Ang-2, najmä v diseminovanej forme choroby.
Zvýšenie TNF- α , MMP-9 a MMP-10, TNF- α ovplyvňuje mediáciu sekrécie keratinocytov, elafínu a inhibítorov elastázy.

Lokus choroby je viazaný na chromozóm 15q. Spolu s PG sú na tento chromozóm viazané aj familiárne akné a pyogénna artritída [17]. Výsledky imunofluorescenčných štúdií na rozsiahlych štúdiách odhaľujú prítomnosť IgM a komplement v stenách krvných ciev dermy, najmä v blízkosti ulkusov. Napriek tomu tieto nálezy neprispievajú k infekčnej patogenéze PG [4, 10].

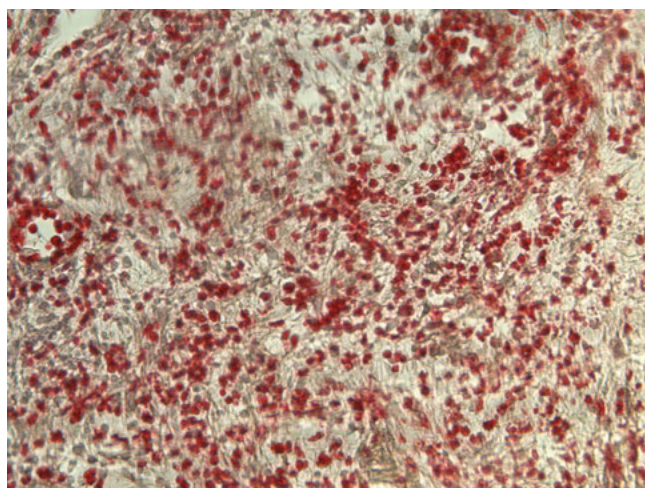
Niektorí autori opisujú aj zmnoženie T-bunkových klonov lymfocytov v koži a cirkulácii. Tento fakt môže upozorňovať na to, že T-lymfocyty majú určitú úlohu ako spúšťač lokálneho stimulu pri PG. T-lymfocytová klonálna

prítomnosť sa opisuje pri PG aj pri absencii prípadného spoluprebiehajúceho myeloproliferatívneho ochorenia. Všeobecne možno povedať, že histopatológia PG zodpovedá nešpecifickým ulceráciám s abscesmi. Na okolitej derme je akútny aj chronický nešpecifický zápalový infiltrát (Obr. 2 a 3). Môžu sa vyskytnúť diferenciálno-diagnostické problémy so pseudo Pelgerovým–Huetovým fenoménom (s hyposegmentovanými neutrofilmi). Včasné lézie PG majú subkorneálne pustuly, ktoré môžu viesť diagnózu iným smerom. Taktiež možno diagnostikovať leukocytoklastické zmeny v cievach, ako aj lymfocytovú vaskulitídu. Podľa poznatkov viacerých skúsených bioptikov každá prítomná vaskulitída je spravidla lokalizovaná v oblasti spodiny vredu alebo v jej bezprostredne susediacom tkanive (Obr. 4). Preto je pravdepodobnejšie, že takýto obraz bude následkom, a nie príčinou lézie PG. Pri tomto ochorení môžu byť prítomné aj obrovské bunky, najmä u pacientov s Krohnovou chorobou. Nie sú však „povinne“ prítomné pri všetkých ochoreniach IBD. Naopak, je faktom, že v súbore 22 pacientov bez IBD pri PG sa nedetegovali nijaké obrovské bunky.

Superficiálna granulomatózna pyoderma je charakterizovaná zónou zápalového infiltrátu v hornej derme. Fokálne sa vyskytujú v lezionálnej koži aj sterilné abscesy, ktoré sa nachádzajú v periférii zóny granulomatózneho zápalu a sú ohraničené lemom lymfocytov a plazmocytov. V bioptickom obraze môžu byť aj krvácania a/alebo aj prítomnosť eozinofilov. Zmeny v zmysle vaskulitídy nie sú. Susedné tkanivá môžu byť zjazvené. Epiderma je akantotická až s obrazom pseudoepiteliomatózne hyperplázie. Veľmi často sa identifikuje cudzorodý materiál, napr. stehy, škrob, zvyšky rastlinného materiálu, triesky či vlasy. Treba zdôrazniť, že pri superficiálnej forme PG nie vždy je postihnutá iba povrchová časť dermy, ale patologické zmeny môžu byť aj v hĺbke kože [4].



Obr. 2 • Histopatologický obraz ulkusu nešpecifického charakteru, s edémom a riedkym zápalovým infiltrátom dermy (HE, obj. 10x)



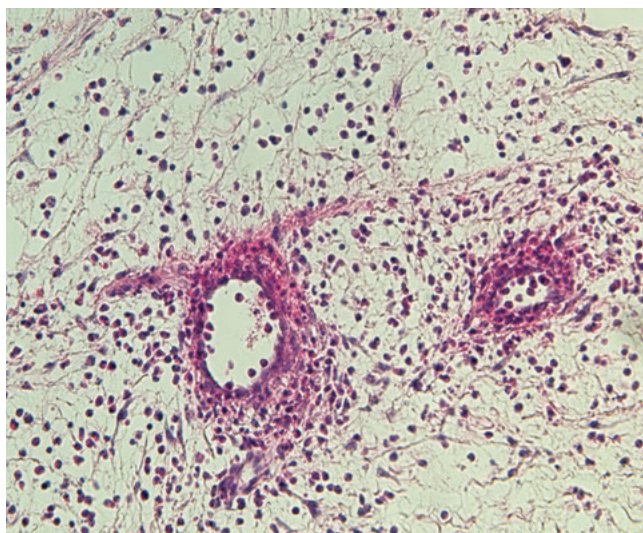
Obr. 3 • Neutrofilný zápalový infiltrát v spodine ulkusu (MPO, obj. 20x)

Tabuľka č. 3 • Prehľad základných histopatologických zmien pri pyoderma gangrenosum

Nešpecifická ulcerácia s abscesmi v hlbkej derme a podkoží.
V priľahlej derme prítomný akútny a chronický zápal. Tzv. "sweet-like" vaskulárna reakcia zodpovedá periférnej prítomnosti leukocytov, bez fibrinoidnej nekrózy.
Včasné lézie sa prezentujú subkorneálnymi pustulami.
Histopatologicky možno pozorovať leukocytoklastickú a lymfocytovú vaskulitídu, uvažuje sa najmä o sekundárnom pôvode vaskulitíd.
Obrovské viacjadrové bunky sú bežne prítomné, najmä v asociácii s IBD.
Fokálne a sterilné abscesy sú ohraničené granulomatóznou zápalovou reakciou, s lemom lymfocytov a plazmatických buniek.
Bežne prítomné sú krvácania. Často je vyvinutá akantóza a pseudoepiteliomatózna hyperplázia epidermy. Prítomnosť eozinofilov variuje.

Neutrofilná dysfunkcia

PG sa niekedy zaraďuje aj do spektra neutrofilných ochorení. Podstatnou príčinou rozvoja PG je najskôr porucha fagocytózy neutrofilov. Analýzou funkcií neutrofilov pri PG sa dokázalo abnormálne fungovanie neutrofilov, ako aj aberantná oscilácia integrínov [17]. Interleukín-8 (IL-8), ako silné chemotaktické médium, je nadprodukovaný v teréne PG ulkusov. V súčasnosti častejšie spomínanom syndróme PAPA sú opísané vysoké expresie IL-16 génu a IL-16 proteínu, ktoré majú výrazný chemotaktický účinok. Tieto fakty podporujú teóriu, že faktory spúšťajúce rozličné imunologické/neutrofilné abnormality sú mnohopočetné a zahŕňajú genetické dispozície, parainfekčné, paraneoplastické a paraimunitné stavy [4, 17]. Pacienti s uvedenými predispozíciami ani po malej traume nereagujú primerane, normálne, ale patologicky vytvorením lézií charakterizujúcich PG. Z hľadiska iatrogenity je dôležité vedieť, že aj niektoré lieky stimulujú vznik PG. Ide najmä o propyltiouracil, pegfilgastrím (*granulocytestimulating factor*), gefinib (*epidermal growth factor receptor inhibitor*) a izotretinoín [4, 18].



Obr. 4 • Sekundárna lymfocytová vaskulitída v okolí ulkusu (HE, obj. 20x)

Tabuľka č. 4 • Návrh na diagnostické kritériá pre diagnózu klasickej ulceratívnej pyoderma gangrenosum (podľa Su a spol. [18])

Hlavné kritériá	Vedľajšie kritériá
Rýchla progresia bolestivých nekrotytických kožných ulkusov s nepravidelnými fialovými a neohrančenými hranicami.	Anamnéza patergie.
	Klinické príznaky kribiformných jaziev.
	Vylúčenie iných príčin vzniku ulkusov.
Vylúčenie iných príčin kožných ulkusov.	Histopatologické zmeny (sterilné dermálne leukocytové infiltrácie a/alebo zmiešaná zápalová celulizácia a/alebo lymfocytová vaskulitída).
	Odpoveď na liečbu (rýchla odpoveď na systémovú steroidovú liečbu).

Diferenciálna diagnostika

Ako sme už uviedli, histopatologický obraz PG nie je špecifický. Táto diagnóza sa stanovuje „*per exclusionem*“, teda vylúčením všetkých iných možných podobných ochorení. Problémom môže byť chirurgický odber probatórnej excízie na biopsické stanovenie diagnózy, pretože patergickým mechanizmom sa môže PG zhoršiť. Metódou voľby pri liečbe PG sú kortikosteroidy [2]. Ak sú však tieto prípady PG v začiatkoch nesprávne diagnostikované, klinik pokračuje v ďalších chirurgických odberoch vzoriek, čím sa lézia komplikuje a hojenie predlžuje. Dôležité pre korektnú diagnózu PG je dôkladné ovládanie klinických informácií, najmä o predchádzajúcich zraneniach v oblasti lézie, resp. chirurgickom debridemente rany. Pri diagnóze je nevyhnutné vylúčiť infekcie (bakteriálne, mykobakteriálne, plesňové). Nekrotizujúca fasciitída má tendenciu postihovať hlbšie fasciálne a podkožné tkanivá, kým pyoderma je lokalizovaná najmä v derme, aj keď nie je vylúčené, že niekedy zasahuje

až do podkožia. Pruhy baktérií v tkanive sú dokázané pri neliečenej nekrotizujúcej fasciitíde. Rozpoznanie týchto dvoch entít je významne dôležité pre liečbu, ktorá je diametrálne odlišná. Kým pri nekrotizujúcej fasciitíde je liečba chirurgická a antibiotická, pri PG sa chirurgická terapia neodporúča a liečba je zameraná na antiimunitné ovplyvnenie a podporné ošetrovanie rany. Sweetov syndróm nebýva spojený s ulceráciami a pri prítomných početných neutrofiloch sa pozoruje väčšia kariorexa. Reakcia po bodnutí niektorými druhmi pavúkov môže vyvolávať podobné zmeny. Relevantné klinické informácie sú nevyhnutne potrebné na odlišenie PG od mnohých iných foriem ulkusov, najmä po traume. Niektorí autori upozorňujú na súvislosť PG s lymfocytovými a leukocytoklastickými vaskulitídami. Túto histopatologickú črtu možno niekedy pozorovať v okolí ulkusu PG. Dnes sa však tento jav pokladá za sekundárny prejav ochorenia. Hodnotenie vaskulitídy ako príčiny ulcerácie kože závisí od dôsledného vyšetrenia

cievneho systému v miestach vzdialenejších od ulkusu. Treba zdôrazniť, že na exaktnú histopatologickú diagnózu PG je nevyhnutné poznanie presných klinických údajov o pacientovi a jeho ochoreniach [4].

Od diagnostiky k liečbe

Diagnóza je stanovená na podklade klinického a histologického obrazu. V diferenciálnej diagnostike prichádzajú do úvahy bazaliómy, spinaliómy, sarkómy, lymfómy a klinické manifestácie leukémií [2]. V rámci terapie je zhoda v potrebe systematickej medikamentózne liečby ako základu pre následné lokálne chirurgické ošetrenie [1]. Možnosti na systémové medikamentózne ošetrenie PG vo vzťahu k m. Crohn zahŕňajú imunosupresívne terapie s kortizónom (ako nárazová liečba), azatioprínom, cyklosporínom, metotrexátom, infliximabom, takrolimusom, dapsonom a adalimumabom [18, 19]. V prípade topickej podpory prichádza do úvahy kortizón, 5-aminosalicylát a takrolimus [3 – 5]. Ako chirurgická lokálna liečba bol

opísaný primárne chirurgický debridement s nasledujúcimi okluzívnymi alebo neokluzívnymi obväzmi/bandážami, ako aj VAC-terapia, larvová liečba a hyperbarická oxygénterapia [3]. Sekundárne chirurgicky je spoľahlivou metódou prekrytie defektu PG kožným štepom [4]. Popritom sa defekty PG dajú na iných miestach ako na kalve prekryť mikrovaskulárnymi vzdialenými lalokmi, ako je *latissimus dorsi*, *m. rectus abdominis* a *m. serratus anterior* pomocou techniky mikrochirurgickej anastomózy. V poslednom čase sa pri liečbe začínajú využívať blokátory TNF- α , a to najmä etanercept a infliximab [20].

Význam pre prax

Pri lézii bez tendencie k hojeniu, po traume, pri anamnéze chronického zápalového ochorenia čreva, reumatoidnom alebo hematoonkologickom základnom ochorení treba myslieť na PG.

Pred chirurgickou terapiou PG musí pacient podstúpiť imunosupresívnu terapiu [21].

Literatúra

1. Sick I, Trautner B, Ruzicka T: Chirurgische Therapie beim Pyoderma gangrenosum. *Hautarzt* 2012;63:577-583.
2. Pizinger K, Uhlíková H, Kofroňová M: Pyoderma gangrenosum. *Dermatol prax* 2008;3:134-136.
3. Graham JA, Hansen KK, Rabinowitz LG, Esterly NB: Pyoderma gangrenosum in infants and children. *Pediatr Dermatol*. 1994;11(1):10-17.
4. Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, McKee PH: McKee's Pathology of the Skin, 4th Edition, 2011. ISBN 978-1-4160-5649-2. 1906.
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH: Dermatológia a venerológia. Prvé slovenské a české vydanie, Martin, Vydavateľstvo Osveta, 2001. ISBN80-8063-080-1. 1475.
6. Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA: Pyoderma gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol Syphilol* 1930;22:655-680.
7. Wollina U, Haroske G: Pyoderma gangraenosum. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):50-56.
8. Bhat RM: Pyoderma gangrenosum: Anupdate. *Indian Dermatol Online J* 2012;3(1):7-13.
9. Powell FC, Su WP, Perry HO: Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(3):395-409.
10. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G: Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):1008-1017.
11. Schwab P, Liebehenschel N, Kreusch T: Wundheilungsstörung der Kopfhaut. *MKG-Chirurg* 2015;8:167-169.
12. Poenitz N, Tadler D, Klemke CD, Glorier E, Goerdt S: Ulzera der Kopfhaut: eine spezielle Manifestation des Pyoderma gangrenosum. *JDDG* 2005;3:113-116.
13. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G: Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):1008-1017.
14. Rietjens M, Cuccia G, Brenelli F, Manconi A, Martella S, DeLorenzi F: A Pyoderma Gangrenosum Following Breast Reconstruction: A Rare Cause of Skin Necrosis. *Breast J*. 2009;16:200-202.
15. Allen CP, Hull J, Wilkison N, Burge SM: Pediatric pyoderma gangrenosum with splenic and pulmonary involvement. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):497.
16. Fathalla BM, Al-Wahadneh AM, Al-Mutawa M, Kambouris M, El-Shanti H: A novel de novo PSTPIP1 mutation in a boy with pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6):956-958.
17. Adachi Y, Kindzelskii AL, Cookingham G, Shaya S, Moore EC, Todd RF 3rd, Petty HR: Aberrant neutrophil trafficking and metabolic oscillations in severe pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol*. 1998;111(2):259-268.
18. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO: Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*. 2004; 43(11):790-800.
19. Campanati A, Brisigotti V, Ganzetti G, Molinelli E, Giuliodori K, Consales V, et al.: Finally, recurrent pyoderma gangrenosum treated with Adalimumab: case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;29(6):1245-1247.
20. Lang F (ed.): Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease. Springer-Verl. Berlin Heidelberg, 2009, ISBN: 978-3-540-67136-7. 1791.
21. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W: Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):273-283.

Bulózna forma lichen sclerosus

Bullous Form of Lichen Sclerosus

Pappová, T.¹, Péč, J.¹, Kozárová, A.¹, Adamicová, K.²

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

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

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Mimogenitálny lichen sclerosus (LS) môže mať rozličnú klinickú symptomatológiu. Okrem charakteristických porcelánovo bielych ložísk s atrofiou môže vytvárať rôzne morfológické varianty. Zvyčajne ide o lokalizované formy, najčastejšie sa vyskytujúce na trupe, krku, horných končatinách a ventrálnych stranách zápästí. Prezentujeme kazuistický prípad 67-ročnej pacientky s histologicky verifikovaným bulóznym LS a uvádzame možnosti terapie tejto zriedkavej dermatózy.

Kľúčové slová: lichen sclerosus, buly, extragenitál, liečba

Abstract

Clinical manifestations of extragenital lichen sclerosus (LS) may have various appearances. It can be presented not only by typical porcelain white atrophic plaques, but also by several morphological variants. Usually it is localized and preferentially found on the trunk, neck, upper arms and flexor parts of the wrists. The authors present a 67-year-old woman with bullous LS confirmed by histology and discuss the possibilities of therapeutic management of this rare dermatosis.

Key words: bullous, extragenital lichen sclerosus, treatment

Úvod

LS patrí medzi zriedkavé chronické zápalové dermatózy, ktorý sa okrem charakteristickej anogenitálnej lokalizácie môže vyskytnúť na ktoromkoľvek mieste na koži. Predpokladá sa, že 15 – 20 % extragenitálnych foriem je kombinovaných s anogenitálnymi léziami, a len 2,5 % tvoria izolované extragenitálne lézie [1]. Vzhľadom na minimálne subjektívne ťažkosti môže byť tento percentuálny odhad podhodnotený. Atrofia epidermy ako hlavný klinický znak môže byť sprevádzaný inými primárnymi či sekundárnymi morfamami (Tabuľka č. 1) [2, 3]. Prezentujeme raritný prípad extragenitálneho LS s bulóznymi prejavmi a tvorbou erózií na predkoleniach.

Tabuľka č. 1 • Morfológické varianty LS (podľa Sauder et al.) [3]

- | | |
|-------|--|
| I. | Bulózny |
| II. | Ulcerujúci |
| III. | Anulárny |
| IV. | Deskvamujúci |
| V. | Teleangiektatický alebo angiokeratomatózny |
| VI. | Verukózný alebo keratotický |
| VII. | Orálny |
| VIII. | Vitiliginózný |

Kazuistika

67-ročná pacientka (výška 172 cm, hmotnosť 98 kg, BMI 33,13) v starostlivosti diabetológa pre DM II. typu na diéte, neurológa a ortopéda pre vertebroalgiálny syndróm LS chrbtice, bola liečená v spádovom dermatovenerologickom pracovisku s jednoročnou anamnézou tvorby erytematóznych makúl. Pre podozrenie na lokalizovanú formu sklerodermie bolo realizované histologické vyšetrenie kože z oblasti stehna, ktorým sa predpokladaná diagnóza potvrdila. Po stanovení diagnózy lokalizovanej sklerodermie bola pacientka preliečená kryštalickým penicilínom po dobu 8 dní a následne bola zahájená liečba prednisonom v úvodnej dávke 20 mg p.o. s postupnou detrakciou. Po mesačnej terapii kortikosteroidmi v klinickom obraze dominovali na pohmat hladké, hyper- a hypopigmentové lézie. Na predkoleniach boli prítomné početné secernujúce erózie s okolitými bulóznymi zmenami a atrofiou na periférii (Obr. 1, 2). Excízia kože z oblasti predkolenia bola histologicky vyhodnotená ako bulózna forma LS (Obr. 3). Vyšetrenie priamou imunofluorescenciou preukázalo IgG lineárnu pozitívitu v oblasti dermoepidermálnej junkcie (DEJ) na vrchu buly (+) a lineárnu pozitívitu fibrinogénu v oblasti DEJ na povrchu buly a v obsahu pľuzgiera (+++).

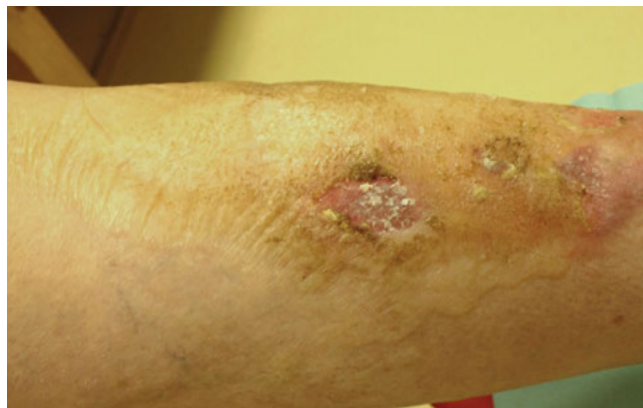
Ostatné vyšetrenia na prítomnosť IgA, IgM, C3, C4 a albumínu boli negatívne.

V súvislosti so stanovenou diagnózou a na vylúčenie spolu sa vyskytujúceho iného autoimunitného ochorenia bol kompletne odobratý autoimunitný panel, ANA skrining a antifosfolipidové protilátky, ktorých hodnoty boli v rámci referenčných hodnôt. Ako možný spúšťač daného ochorenia bola sérologicky vylúčená nielen aktívna infekcia spôsobená boréliami, chlamýdiami *pneumoniae*, yersíniami, mykoplazmami *pneumoniae*, ale aj vírusová infekcia (vírus hepatitídy A, B, C, EBV, CMV). Pre možný súvis s doteraz nezisteným malígnym procesom boli vyšetrené onkomarkery (AFP, CEA, Ca 19-9), USG abdomenu, RTG hrudníka a gynekologické vyšetrenie. Dané vyšetrenia nepreukázali možný paraneoplastický pôvod. Laboratórne krvný obraz, koagulácia, základná biochémia – mineralogram, imunoglobulíny, pečeňové a obličkové parametre, boli bez výraznejších posunov.

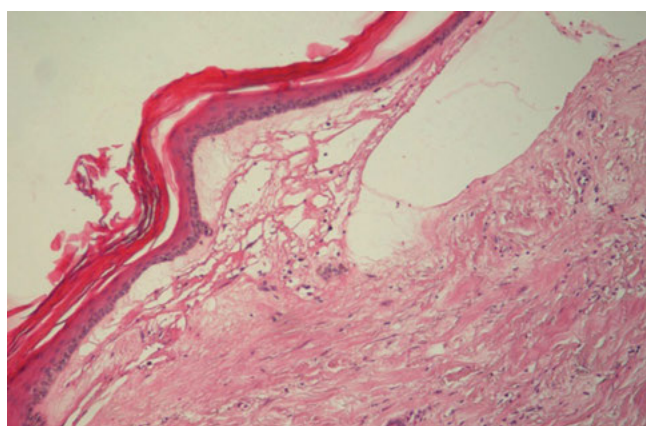
Pre neefektívnosť monoterapie kortikosteroidmi bola pacientka po stanovení diagnózy nastavená na kombináciu metotrexát spočiatku 5 mg 1x týždenne s titráciou na 10 mg 1x týždenne a metylprednisolon v úvodnej dávke 8 mg s postupnou detrakciou. Vzhľadom na kultivačný dôkaz MRSA ++ v stere z erózií bola lokálna terapia limitovaná a na danú oblasť bol použitý prontosan gél, do okolia sa aplikoval sulfadiazín strieborná soľ (dermazin krém). Hoci po 6-tich mesiacoch terapie došlo ku kompletnému zhojeniu erózií s následnou hyperpigmentáciou, pretrvávala epidermálna atrofia na periférii kožných zmien (Obr . 4).



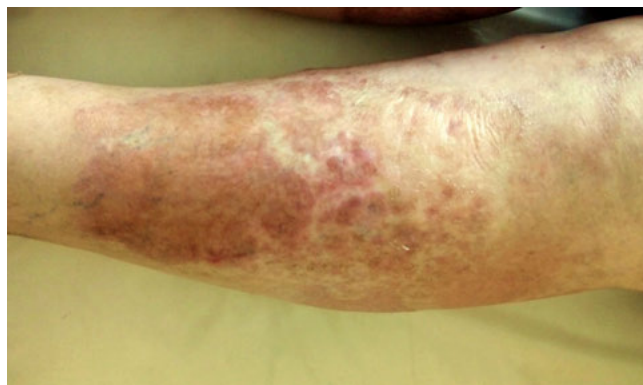
Obr. 1 • Ľavé predkolenie - početné erózie s okolitou hyperpigmentáciou, hypopigmentáciou a s naznačenými vezikulami na periférii



Obr. 2 • Ľavé predkolenie – erózie s rozsiahlymi bulóznymi léziami v okolí a atrofiou epidermis na periférii



Obr. 3 • Subepidermálny pľuzgier, atrofia epidermis s dermálnym edémom a homogenizáciou kolagénu (HE)



Obr. 4 • Lokálny nález po 6 mesiacoch terapie. Hyperpigmentácie s atrofiou na periférii

Diskusia

LS s bulóznymi prejavmi je považovaný za zriedkavý variant, avšak doposiaľ neboli realizované adekvátne epidemiologické štúdie, ktoré by túto hypotézu potvrdili, keďže mnoho pacientov nepociťuje žiadne ťažkosti, a teda nevyhľadá ani lekársku pomoc. Z histologického a pravdepodobne aj patologického hľadiska má LS predispozíciu k tvorbe búl.

Z multifaktoriálnej etiológie, ktorá zahŕňa genetický, autoimunitný, infekčný a hormonálny podklad, pravdepodobne práve tvorba bulózneho pemfigoidného antigénu 180 a 230 (PB 180, PB 230), rovnako ako v patogenéze pemfigoidu, môže byť príčinou vzniku bulózných prejavov [4]. Avšak všeobecne akceptované hypotézy pre vznik bulózne formy LS vyplývajú z histologických zmien. Predpokladá sa, že základom tvorby búl môže byť vakuolárna, hydropická degenerácia buniek v „stratum basale“, ktorá vedie k nestabilite bazálnej membrány. Druhá hypotéza vyplýva z oslabenia štruktúry kože v dôsledku epidermálnej atrofie a dermálnych zmien (lymfedém papilárnej dermis, homogenizácia kolagénu a oploštenie dermálnych papíl), ktorá môže viesť k oslabeniu dermoepidermálnej funkcie a tvorbe subepidermálneho pľuzgiera po minimálnej traume [3, 5, 6].

Bulózne prejavy sa môžu vyskytovať izolovane, podobne ako u našej pacientky, alebo generalizovane. Zvyčajne sa vyznačujú hemoragickým obsahom, ale ojedinele môžu byť vyplnené i čírym sekrétom, podobne ako u prezentovaného prípadu [2].

Histologické rozlíšenie LS a morfeje nie je vždy jasná a vyžaduje edukovaného histopatológa. Napriek nejasej etiopatogenéze, LS a morfea majú niektoré spoločné patogenetické znaky, predovšetkým autoimunitný podklad, čo potvrdzuje výskyt asociovaných autoimunitných ochorení, genetickú predispozíciu a špecifickú reakciu na infekcie, najmä infekciu spôsobenú spirochétou *Borrelia burgdorferi* [7]. Hoci u prezentovanej pacientky neboli zistené autoprotílátky, priama imunofluorescencia s pozitívitou IgG a fibrinogénu v oblasti DEJ potvrdzuje imunologický

podklad. Keďže nemáme prvotnú biospiu z oblasti stehna k dispozícii, nie je vylúčené, že sa môže jednať o koincidenciu týchto 2 klinických jednotiek.

Terapia extragenitálneho bulózneho LS sa odvíja od terapie klasického genitálneho LS. V prvej línii, podobne ako pri genitálnom LS, sa uplatňujú predovšetkým silné kortikosteroidné externá, ktoré sú však v terapii extragenitálnych lézií menej účinné [8]. V prípade generalizovaných prejavov alebo zlyhania lokálnej terapie sa odporúča prejsť na systémové kortikosteroidy [3, 9]. Vzhľadom na izolovanie MRSA v eróziách bulózneho LS u prezentovanej pacientky bola lokálna terapia zameraná na elimináciu daného patogéna a zahájila sa systémová liečba kortikosteroidmi. Keďže tento typ prvolíniovej liečby nebol dostatočne efektívny, pacientka pokračovala v terapii s metotrexátom ako druholíniovým liečivom a nízkymi dávkami kortikosteroidov. Na danej liečbe sa po 6 mesiacoch podarilo dosiahnuť kompletne zhojenie erózií. Okrem metotrexátu možno v druhej línii zvážiť aj fototerapiu, predovšetkým UVA 1. V prípade rezistentných foriem LS sa môže uplatniť tret'olíniová liečba acitretínom alebo cyklosporínom [3, 9].

Záver

Aj keď sa bulózne LS radí k zriedkavým formám, nie je vylúčené, že incidencia tejto dermatózy je vyššia než sa predpokladá. Hoci extragenitálne formy bývajú problematicky liečiteľné, doposiaľ nebolo zaznamenané zvýšené riziko malígnej transformácie, ktorá naopak u pacientov s genitálnymi prejavmi predstavuje celoživotné riziko [8].

Literatúra

1. Ballester I, Bañuls J, Pérez-Crespo M, Lucas A: Extragenital bullous lichen sclerosus atrophicus. *Dermatology Online Journal* 2009; 15(1):6.
2. Khatu S, Vasani R: Isolated, localised extragenital bullous Lichen sclerosus et atrophicus: A rare entity. *Indian J Dermatol* 2013; 58(5):409.
3. Sauder MB, Linzon-Smith J, Beecker J: Extragenital bullous lichen sclerosus. *JAAD* 2014; 71(5):981-984.
4. Quatrano NA, Shvartsbeyn M, Meehan SA et al.: Extragenital bullous lichen sclerosus. *Dermatology Online Journal* 2015; 21(12):6.
5. Lima RSA, Maquiné GÁ, Schettini APM, Santos M: Bullous and hemorrhagic lichen sclerosus - Case report. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(3):118-120.
6. Kimura A, Kambe N, Satoh T et al.: Follicular keratosis and bullous formation are typical signs of extragenital lichen sclerosus. *J Dermatol* 2011; 38(8):834-836.
7. Yasar S, Mumcuoglu CT, Serdar ZA, Gunes PA: Case of Lichen Sclerosus et Atrophicus Accompanying Bullous Morphea. *Annal Dermatol* 2011; 23 (3):354-359.
8. Lee YH, Wu YH: Extragenital bullous lichen sclerosus: A case report and literature review. *Dermatologica Sinica* 2014; 32(3):169-171.
9. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Brit J Dermatol* 2010; 163:672-682.

Extragenitálny lichen sclerosus a lokalizovaná sklerodermia ako paraneoplastický syndróm, 2 kazuistiky

Extragenital Lichen Sclerosus and Scleroderma Circumscripta as a Paraneoplastic Syndrome, 2 Case Reports

Pappová, T.¹, Péč, J.¹, Kozárová, A.¹, Bukovinská, Z.¹, Adamicová, K.²

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

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

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Paraneoplastické prejavy môžu byť prvým prejavom doposiaľ neznámej malignity alebo môžu signalizovať jej progresiu. Autori popisujú kožné paraneoplastické prejavy prostredníctvom 2 klinických prípadov. V prvom prípade sa jedná o náhlu progresiu dlhodobo stabilizovanej lokalizovanej sklerodermie v súvislosti s novodiagnostikovaným hepatocelulárnym karcinómom (HCC). V druhom prípade prezentujeme pacientku s karcinómom prsníka a rozvojom extragenitálneho lichen sclerosus (LS), nielen s typickými sklerotickými ložiskami, ale aj s prítomnosťou hemoragických búl.

Kľúčové slová: lichen sclerosus, lokalizovaná sklerodermia, malignita

Abstract

Paraneoplastic syndromes may be present as the first sign of an unknown malignancy, or may indicate its progress. The authors describe two clinical cases with cutaneous paraneoplastic manifestations. In the first case, the authors present a patient with sudden progression of long-term stabilized localized scleroderma in the connection with newly diagnosed hepatocellular carcinoma (HCC). The second case describes a female patient with breast cancer and the development of extragenital lichen sclerosus (LS), not only with typical sclerotic lesions, but also with the presence of hemorrhagic bullous.

Key words: lichen sclerosus, scleroderma circumscripta, malignity

Úvod

Paraneoplastické syndrómy patria medzi zriedkavé symptómy vznikajúce v dôsledku prítomnosti nádoru v tele. Za tieto prejavy sú zodpovedné nádorom produkované substancie ako hormóny, cytokíny, biologicky aktívne proteíny a ich prekursori, ale aj zmenený imunitný systém s tvorbou protilátok, ktoré vedú k skríženým imunitným reakciám medzi malígnym a zdravým tkanivom. Paraneoplastické syndrómy môžu postihnúť rôzne orgánové systémy, najčastejšie endokrinný, neurologický, dermatologický, reumatologický a hematologický systém. Doposiaľ najviac prejavov bolo popísaných v súvislosti s malobunkovým nádorom pľúc, karcinómom prsníka, gynekologickými a hematologickými malignitami. Predpokladá sa, že u 8 % pacientov s malignitou sa prejavia paraneoplastické syndrómy, táto incidencia však neustále stúpa v dôsledku zlepšujúcich sa diagnostických metód a dlhšieho prežívania pacientov [9, 10].

Kazuistika 1

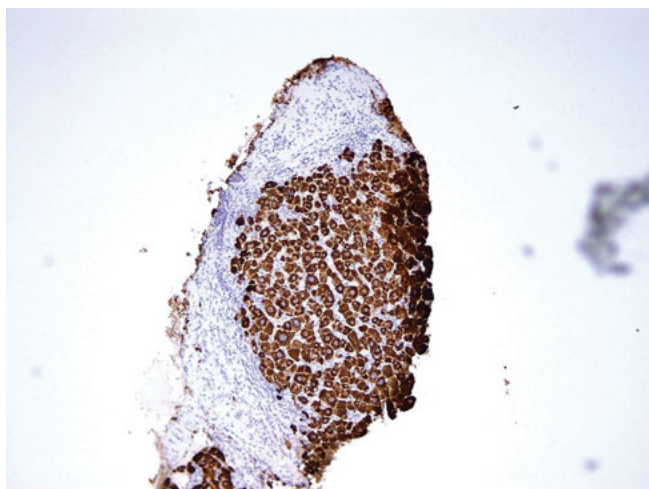
68-ročný pacient bol hospitalizovaný na našom pracovisku pre náhlu progresiu, pôvodne 20 rokov stabilizovanej lokalizovanej sklerodermie s novotvorbou sklerotických ložísk s *lilac ringom*. V súvislosti so sklerodermiou bol pacient v minulosti preliečený na boreliózu deoxymikoinom po dobu 28 dní. Pacient bol sledovaný internistom a diabetológom pre arteriálnu hypertenziu a diabetes mellitus 2. typu, doposiaľ kompenzovaný diétnymi opatreniami. Za posledný rok absolvoval 2x MR vyšetrenie pre malouzlóvu cirhózu pečene s podozrením na dysplastické noduly vysokého stupňa a možným rozvojom HCC v segmente VII pravého laloka heparu. Okrem uvedeného nálezu bola opakovane potvrdená splenomegália a portálna hypertenzia s podozrením na trombózu *vena portae*. V klinickom obraze dominovali viacpočetné, tuhé ložiská morfeje s postihnutím cervikrálnnej, torakálnej a lumbosakrálnej oblasti s rozsiahlou hyperpigmentáciou v okolí a naznačeným

lilac ringom (Obr. 1). V biochemickom profile boli zvýšené parametre poukazujúce na hepatopatiu (GMT, celkový a konjugovaný bilirubín), pričom hepatotropné vírusy (HCV, HAV, HBV, EBV, CMV) rovnako ako infekcia spôsobená *Borrelia burgdorferi* vyšetované PCR metódou boli negatívne. V krvnom obraze bola prítomná anémia ľahkého stupňa a trombocytopenia ťažkého stupňa.

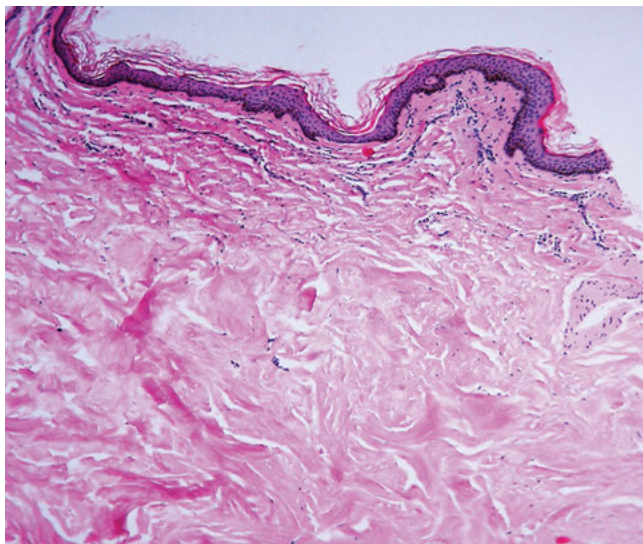


Obr. 1 • Rozsiahle prejavy morfeý s naznačeným *lilac ringom*

Aj napriek negativite AFP ako špecifického onkomarkeru pre HCC histologický obraz excízie heparu vykazoval obraz vysoko stupňového dysplastického uzla a okrajovo zachytené štruktúry skorého HCC (Obr. 2). Histologické vyšetrenie sklerodermického ložiska kože potvrdilo klasickú histomorfológiu inveterovanej sklerodermie (Obr. 3). Na vylúčenie systémového postihnutia pri sklerodermii bol realizovaný klírens kreatinínu, echokardiogram, spirometria a reopletizmografia rúk a nôh s chladovým testom. Uvedené vyšetrenie nepreukázali systémové postihnutie.



Obr. 2 • Histologický obraz z excízie heparu. Cytoplazmatická pozitivita abnormálnych hepatocytov pri použití protilátky HepPar1 (HepPar1+, zväčšenie 150x)



Obr. 3 • Histologický obraz morfeý z lumbosakrálnej oblasti. Skleróza retikulárnej dermy (HE, zväčšenie 100x)

Kazuistika 2

53-ročná pacientka s hypopigmentovanými makulami lokalizovanými na trupe, inguinách, predkoleniach a ramenách, s ojedinelou droboškvritou hyperpigmentáciou, klinicky klasifikovanými ako lokalizovaná sklerodermia, bola hospitalizovaná spádovým pracoviskom pre progresiu lézií v súvislosti so zistenou aktívnou boréliovou infekciou. Pacientka bola preliečená kryštalicým penicilínom 21 dní s čiastočným zlepšením. O rok neskôr bol pacientke diagnostikovaný duktálny invazívny karcinóm ľavého prsníka s následnou chemoterapiou a rádioterapiou. Pacientka podstúpila abláciu ľavého prsníka aj s exenteráciou lymfatických uzlín z ľavej axily, pričom v 9 z 12 LU boli verifikované metastázy. Vyšetrenie PET CT bolo negatívne. Počas tohto roku kožný nález progredoval a pacientka bola hospitalizovaná na našej klinike. Pri fyzikálnom vyšetrení v klinickom obraze dominovali hypopigmentované makuly s atrofiou, klinicky prehodnotené ako extragenitálny LS (Obr. 4) a rozsiahle hemoragické buly v mieste aplikácie rádioterapie (Obr. 5). Histologické vyšetrenie buly potvrdilo bulóznou formu LS (Obr. 6). Z vyšetrených onkomarkerov mal CEA stúpajúcu tendenciu a CA 19-9 bol výrazne zvýšený.

Diskusia

Malignita v súvislosti so systémovou sklerodermiou bola popísaná jednak ako priamy dôsledok fibrotizujúceho postihnutia vnútorných orgánov, ale aj ako pôvod paraneoplastického prejavu vo forme systémovej sklerodermie, najmä v asociácii s rakovinou pľúc, pečene, močových ciest a hematologickými malignitami [6, 8]. V súčasnosti sú dostupné publikácie o náhlom vzniku morfeý pred diagnostikou malignity alebo v úzkom časovom rozpätí, najmä v súvislosti s nádorom pľúc a prsníka [1, 3, 4, 7]. Tieto nové poznatky podporujú možnú paraneoplastickú etiológiu morfeý.

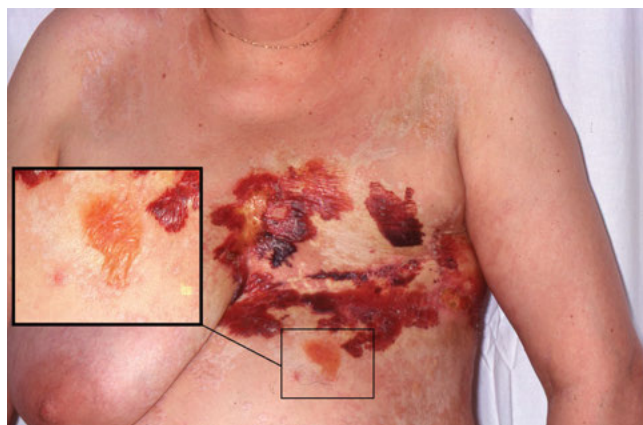


Obr. 4 • Hypopigmentované atrofické ložiská a hyperpigmentované lézie na chrbte

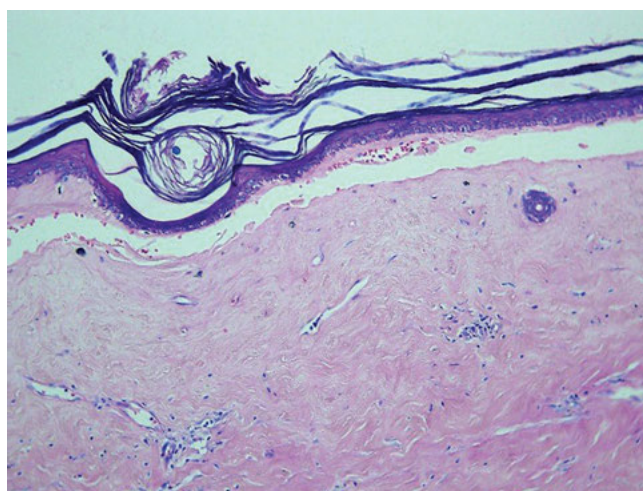
U prezentovaného pacienta sa systémová forma sklerodermie nepotvrdila, a teda je nepravdepodobné, aby lokalizovaná forma mohla viesť k vzniku HCC. Progresia sklerotických zmien na koži s absenciou systémového postihnutia pri novodiagnostikovanom HCC tak predostiera možnosť paraneoplastického prejavu.

Etiopatogenéza LS nie je dostatočne objasnená. Súčasné publikácie sa prikláňajú predovšetkým k autoimunitnému podkladu, čo podporuje aj koincidencia s mnohými inými autoimunitnými ochoreniami ako autoimunitná tyreoiditída, alopecia areata, vitiligo či perniciózna anémia [5]. Lokalizácia LS môže byť ovplyvnená Koebnerovým fenoménom, pričom lézie vznikajú predominantne v mieste predchádzajúcej traumy, dlhodobého trenia alebo v jazvách. Rádioterapia taktiež spôsobuje traumatizáciu a sklerotizáciu kože. Existuje niekoľko publikácií, ktoré dokumentujú vznik prejavov LS po radiačnej terapii [11, 12, 13]. Snáď najodvážnejšie tvrdenie v etiológii popísal Here Curth v roku 1973, kedy u pacienta došlo k zmierneniu klinických prejavov LS pri resekcii nádoru a opätovnému vzplanutiu prejavov pri recidíve malignity. Here Curt vyslovil podozrenie na paraneoplastický prejav LS [2].

Podobne aj u našej pacientky bola bulózna forma LS histologicky verifikovaná z miesta, kde bola aplikovaná rádioterapia. Avšak diseminované ložiská mimo radiačného poľa, vzniknuté v čase diagnostiky nádoru, klinicky hodnotené tiež ako LS, poukazujú aj na možný paraneoplastický pôvod extragenitálneho LS. Náhla progresia kožného nálezu



Obr. 5 • a – rozsiahle hemoragické bulózne prejavy v mieste aplikácie rádioterapie; b – detail buly



Obr. 6 • Histologický obraz buly, Subepidermálny pľuzgier, atrofia epidermis a homogenizácia kolagénu (HE, zväčšenie 100x).

vo forme bulóznych prejavov môže signalizovať recidívu karcinómu prsníka. Túto hypotézu podporuje aj prítomnosť onkomarkerov so stúpajúcou tendenciou.

Záver

V etiopatogenéze LS aj morfea sa čoraz väčší dôraz kladie na autoimunitné procesy. Keďže niektoré paraneoplastické prejavy vznikajú autoimunitným mechanizmom s tvorbou protilátok a následnou skríženou imunitnou reakciou medzi nádorovým a zdravým tkanivom, je pravdepodobné, že spomínané prípady môžu dokazovať aj paraneoplastický pôvod daných ochorení.

Literatúra

1. Beenekli M, Yalcin B et al.: Disseminated Morphea in Small Cell Lung Cancer. *Acta Derm Venereol*, 1998, 78, 1, 71-72.
2. Curth HO: Lichen sclerosus et atrophicus [Comment]. *Arch Dermatol*, 1973, 108, 433.
3. Davis DA, Cohen PR et al.: Localized scleroderma in breast cancer patients treated with supravoltage external beam radiation: Radiation port scleroderma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1996, 35, 6, 923-927.

4. Desmond BL, Blattner CM, Young J: Generalized morphea as the first sign of breast carcinoma: a case report. *Dermatology Online Journal*, 2016, 22, 2, 10.
5. Fistarol SK, Itin PH: Diagnosis and Treatment of Lichen Sclerosus. *Am J Clin Dermatol*. 2013, 14, 1, 27-47.
6. Forbes AM, Woodrow JC et al.: Carcinoma of breast and scleroderma: four further cases and a literature review. *British journal of rheumatology*. 1989, 28, 1, 65-69.
7. Omid J, Roxann P et al.: Paraneoplastic generalized progressive bullous morphea. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015, 72, 5 S1, p. AB57.
8. Onishi A, Sugiyama D et al.: Cancer Incidence in Systemic Sclerosis: Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Arthritis & Rheumatism*, 2013, 65, 7, 1913-1921.
9. Pelosof L, Gerber DE: Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.*, 2010, 85, 9, 838–854.
10. Šandorová M: Paraneoplastické syndrómy. *Onkológia*, 2010, 5, 6, 348-351.
11. Tournillac I, Dandurand M, Guillot B: Bullous lichen sclerosus after radiotherapy. *Ann Dermatol Venereol*. 1998, 125, 2, 121-123.
12. Vujovic O: Lichen sclerosus in a radiated breast. *CMAJ*, 2010, 182, 18, E860.
13. Yates VM, King CM, Dave VK: Lichen sclerosus et atrophicus following radiation therapy. *Arch Dermatol*, 1985, 121, 1044-1047.

POKYNY PRE AUTOROV

Autor sa odovzdaním rukopisu zaväzuje dodržať všetky podmienky pri uverejňovaní prác v časopise.

K práci treba pripojiť vyhlásenie, že práca nebola doteraz publikovaná, ani zadaná do tlače u nás, ani v zahraničí a že autor rešpektuje všetky princípy autorského zákona.

Požiadavky na rukopisy

Celý rukopis vrátane príloh musí byť k dispozícii v elektronickej podobe.

Textová časť rukopisu musí byť spracovaná pomocou textového editoru Microsoft Word (verzia Microsoft Office 2000 až 2006) bez rozdeľovania slov a automatických odkazov. Pokiaľ sú v dokumente používané špeciálne fonty (typy písma), je nutné dodať tieto vo formáte OTP resp. TTF. Táto podmienka platí aj pre grafy a tabuľky. Textový súbor je pomenovaný tak, aby nemohlo dôjsť k zámene, napr. priezvisko autora, kľúčovým slovom z názvu a označením textu (bez diakritiky): „Horakova_Crohn_text.doc“. Používajte riadkovanie 2 na textovú časť vrátane legendy, je odporúčané písmo Times New Roman veľkosti 12, šírka textu 15 cm. Každý oddiel začínajte na novej strane. V rámci celého rukopisu číslujte strany, počiatočná strana je titulná. Číslo strany uvádzajte na konci stránky dole uprostred. Zachovajte poradie: titulná strana vrátane poďakovania, súhrn a kľúčové slová, vlastný text, prehľad literatúry.

Tabuľky môžu byť vytvorené pomocou Microsoft Word (prípadne iného tabuľkového editoru, napr. MS Excel) formou samostatného súboru, ktorý je možno editovať, nie však needitovateľný súbor (bmp, jpg a pod.). Obdobné grafy zasielajte v editovateľnej podobe, napr. vo formáte MS Excel. Každú tabuľku a graf uveďte na samostatnej strane, číslujte ich podľa poradia, v akom sú po prvý krát citované v texte, a ku každej tabuľke a grafu doplňte stručný popis. Vysvetlivky umiestnite naspodok tabuľky, nie v záhlaví. Zároveň vysvetlite všetky skratky, ktoré boli v každej tabuľke alebo grafe použité. Overte si, či sú každá tabuľka a graf citované v texte. Súbor nazvite podobne ako text: („Horakova_Crohn_tabuľky.doc“).

Obrazové prílohy odosielajte v elektronickej podobe vo formáte „tiff“, „eps“ alebo „jpg“, číslujte v poradí, v akom sú citované v texte, ukladajte jednotlivo ako samostatné súbory na pamäťové médium (optimálne CD) a označte obdobne ako text a tabuľky („Horakova_Crohn_obr.jpg.“). Overte si, či je každý obrázok citovaný v texte.

Obrázky je treba dodať v potrebnom tlačovom rozlíšení 300 dpi, obrázok v šírke jedného stĺpca v časopise musí mať minimálnu šírku 1200 pixelov (95 mm).

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

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

Text článku

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

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

Literatúra

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

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

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

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

Otezla
(apremilast) 30mg
tablety

**SMART RIEŠENIE PRE
JEDNODUCHŠÍ ZAJTRAŠOK
PACIENTOV S PSORIÁZOU**

Otezla (apremilast – inhibítor PDE4)
– NOVÁ liečba kombinujúca
účinnosť, bezpečnosť a komfort
PERORÁLNEHO PODANIA
u pacientov s psoriázou

- Signifikantné zlepšenie príznakov a kvality života pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou vrátane ťažko liečiteľných oblastí¹
- Apremilast bol podaný viac ako 4000 pacientom a preukázal, konzistentný bezpečnostný profil naprieč indikáciami²
- Perorálne podávaná liečba nevyžadujúca skrining ani laboratórny monitoring podľa SPC¹

▼ **Názov lieku:** Otezla 10 mg, 20 mg a 30 mg filmom obalené tablety. **Zloženie lieku:** Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg, 20 mg a 30 mg apremilastu. **Lieková forma:** Filmom obalené tablety. **Indikácie:** Otezla, samostatne alebo v kombinácii s antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) u dospelých pacientov, ktorí mali neadekvátnu odpoveď alebo boli intolerantní na predchádzajúcu liečbu DMARD. Otezla je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí neregagovali alebo majú kontraindikáciu, alebo sú intolerantní na inú systémovú terapiu vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralenu ultrafialového-Ažiarenia (PUVA). **Dávkovanie a spôsob podávania:** Liečbu Otezla začať špecialista so skúsenosťami v diagnostike a liečbe psoriázy psoriatickej artritídy. Odporúčaná dávka Otezly je 30 mg dvakrát denne podaná perorálne, ráno a večer, približne v 12-hodinovom odstupe, bez obmedzenia príjmu potravín. Plán iniciálnej titrácie je požadovaný ako je uvedené nižšie v Tabuľke 1. Po iniciálnej titrácii nie je požadovaná retitraci.

Tabuľka 1: Plán titrácie dávky

Deň 1			Deň 2		Deň 3		Deň 4		Deň 5		Deň 6 a ďalej	
DOP*	DOP	POP*	DOP	POP	DOP	POP	DOP	POP	DOP	POP		
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg		
*DOP - dopoludnie; *POP – popoludnie												

Počas pivotných štúdií bolo pozorované najväčšie zlepšenie priebehu prvých 24 týždňov liečby. AK pacient nevykazuje žiadne známky liečebného prínosu po 24 týždňoch, liečba sa má prerušiť. Reakcia pacienta na liečbu sa má hodnotiť v pravidelných intervaloch. Kontraindikácie: Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Osobitné skupiny pacientov: Pediatrická populácia:** Bezpečnosť účinnosti apremilastu u detí vo veku od 0-17 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. **Starší pacienti:** U týchto pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. **Pacienti sporuchou funkcie obličiek:** Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky pacientov s miernou astredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml za minútu odhadovaný pomocou vzorca podľa Cockcrofta a Gaulta). Pre počiatočnú titráciu dávky tejto skupine sa odporúča, aby bola 0,5x dávky titrovanej iba podľa dopoludňajšieho plánu uvedeného v Tabuľke 1 a aby boli popoludňajšie dávky vynechané. **Pacienti s poruchou funkcie pečene:** Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózy intolerance, laktózy nedostatku, deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózevej malabsorpcie nesmú užívať tento

liek. Dávka Otezly pacientov sporuchou funkcie obličiek by mala byť znížená na 30 mg jedenkrát denne. Pacientov, ktorí majú na začiatku liečby podozrivú, sa má pravidelne monitorovať ich telesná hmotnosť. V prípade nevysvetliteľných a klinicky významných úbytkov hmotnosti majú byť títo pacienti vyšetrení praktickým lekárom a má sa zvážiť ukončenie liečby. **Liekové a iné interakcie:** Súbežné podávanie silného enzýmového induktora cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), rifampicínu, viedlo k zníženiu systémovej expozície apremilastu, čo môže mať za následok stratu účinnosti apremilastu. Preto sa používanie silných enzýmových induktorov CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný) s apremilastom neodporúča. V klinických štúdiách bol apremilast súbežne podávaný s lokálnou liečbou (vrátane kortikosteroidov, dechtového šampónu avlasových prípravkov obsahom kyseliny salicylovej) a UVB fototerapiou. Nebola zistená žiadna klinicky významná lieková interakcia medzi ketokonazolom a apremilastom. Apremilast môže byť súbežne podávaný so silným CYP3A4 inhibítorom ako je ketokonazol. Neboli zistené žiadne farmakokinetické liekové interakcie medzi apremilastom a metotrexátom pacientov so psoriatickou artritídou. Apremilast môže byť súbežne podávaný s metotrexátom. Neboli zistené žiadne farmakokinetické liekové interakcie medzi apremilastom a perorálnou antikoncepciou obsahujúcou etinylestradiol a norgestimát. Apremilast môže byť súbežne podávaný s perorálnou antikoncepciou. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vo fáze III klinických štúdií boli gastrointestinálne poruchy vrátane hnačky a nauzey. Tieto nežiaduce reakcie sa väčšinou objavili počas prvých 2 týždňov liečby a zvyčajne ustúpili počas 4 týždňov. Iné najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali infekcie horných dýchacích ciest, bolesť hlavy a tensnú bolesť hlavy. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Celgene Europe Limited, 1 Longwalk road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Veľká Británia. **Registračné číslo:** EU/1/14/981/001, EU/1/14/981/002, EU/1/14/981/003. Dátum revízie textu: 07/2016. **Dátum prípravy:** 08/2016. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.**

Určené pre odbornú verejnosť. Pred predpísaním sa oboznámte súplnou informáciou o lieku, ktorá je dostupná na www.sukl.sk.

Referencie: 1. SPC Otezla 2016, www.sukl.sk
2. Papp et al, J AM ACAD DERMATOL; 2015;July:37-48



Otezla[®]
(apremilast) 30mg
tablets



Celgene s. r. o., Prievozská 4B, 821 09 Bratislava,
tel.: +421 232 638 000. fax: +421 232 784 000. www.celgene.com

Xolair® je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie (CSU) u dospelých a dospievajúcich (nad 12 rokov) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami¹

Hradená liečba
od 1. 1. 2015³

Xolair® 300 mg:

MENÍ ŽIVOTY PACIENTOV S CSU

pri liečbe prípravkom Xolair® v dávke 300 mg bolo 44 % pacientov po 12 týždňoch bez príznakov svrbenia a pupencov*²

Xolair® 300 mg:

- Významná redukcia príznakov²
- Rýchly nástup liečebného účinku²
- Dobrá tolerancia²

Xolair®
omalizumab
Nový spôsob liečby CSU

Xolair 75 mg injekčný roztok
Xolair 150 mg injekčný roztok

Prezentácia: Omalizumab 75 mg alebo 150 mg; injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Indikácie:** **Alergická astma:** Xolair je indikovaný u dospelých, dospievajúcich a detí (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospievajúci (vo veku 12 rokov a starší):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 < 80%), ako aj časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobému účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Deti (vo veku 6 až <12 rokov):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobému účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Chronická spontánna urtikária (CSU) (len Xolair 150 mg):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie u dospelých a dospievajúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami. **Dávkovanie:** **Alergická astma:** 75 – 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a vychodiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu akútnej exacerbácie astmy, akútneho bronchospazmu alebo status asthmaticus. Xolair môže vyvolať miestne alebo systémové alergické reakcie vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby a niekedy viac ako 24 hodín po injekcii. Anafylaxia v anamnéze nesúvisiaca s omalizumabom môže byť rizikovým faktorom pre anafylaxiu po podaní Xolairu. U malého počtu pacientov v klinických skúšaní boli zistené protilátky proti omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytnúť systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatózna vaskulitída (Churgov-Straussovej syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytnúť alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatrnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivenosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivenosti. Xolair sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Omalizumab sa nemá podávať v období dojčenia. Nie sú žiadne údaje o omalizumabe v súvislosti s fertilitou ľudí. **Interakcie:** Nezistili sa interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobou a dlhodobou účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénov, teofylíni a perorálnymi antihistaminikami) alebo proti CSU (antihistaminikami anti-H1 a anti-H2 alebo antagonistami leukotriénových receptorov). Xolair môže nepriamo znížiť účinnosť liekov na liečbu infekcií červami alebo inými parazitmi. **Nežiaduce účinky:** **Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli bolesť hlavy a reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia. V klinických skúšaní u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sinusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. **Vybrané nežiaduce reakcie:** Anafylaxia: Anafylaktické reakcie boli zriedkavé v klinických skúšaní. Na základe odhadovanej expozície lieku po jeho uvedení na trh je frekvencia hlásení približne 0,20 %. **Arteriálne tromboembolické príhody (ATE):** V kontrolovaných klinických skúšaní a v pokračujúcej observačnej štúdii sa pozorovala nerovnováha v počtoch ATE, ktoré zahŕňali cievnú mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický útok, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (pomerný výskyt ATE oproti placebo 1,13). **Infekcie parazitmi:** U pacientov s chronicky vysokým rizikom infekcie červami ukázalo klinické skúšanie kontrolované placebo mierne numerické zvýšenie podielu infekcií pri omalizumabe. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Veľkosť balenia:** Xolair 75 mg: 1x75 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1x150 mg/1 ml **Registračné čísla:** EU/1/05/319/005-010 **Dátum revízie informácie:** Február 2016 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, SK-821 04 Bratislava, Slovakia

Literatúra:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Xolair, www.ema.europa.eu
2. Maurer M et al. N Eng J Med 2013; 368:924-935.
3. Kategorizácia MZSR, <http://www.health.gov.sk/?kategorizacia-a-uuc>

* Údaje zo štúdie ASTERIA II, ostatné dve štúdie Fázy III (ASTERIA I a GLACIAL) sledovali tiež účinnosť a bezpečnosť lieku Xolair u pacientov s refraktórnou formou CSU.

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Novartis Slovakia s.r.o.
Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava
Tel.: +421 2 5070 6111, Fax: +421 2 5070 6100
www.novartis.sk