

2 / 2023

ISSN 1339-5297



11. ročník

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

Liečba DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine



Liečba DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení

2 / 2023
Ročník 11
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.

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Zástupca vedúceho redaktora pre histopatológiu

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

Redakčná rada

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Ing. Peter Beňo

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

MUDr. Tatiana Hurtová, PhD.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Prof. MUDr. Martin Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Péčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

MUDr. Táňa Rajcigelová, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

MUDr. Lenka Turoňová, PhD.

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Vydavateľ

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

Adresa pre korešpondenciu:

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

Návrh obálky, grafická úprava:

BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, www.beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhD. Jana Stachová

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

Kopírovanie a rozmnožovanie materiálov je možné len so súhlasom vydavateľa. Vychádza 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 reklamy. Zaslané príspevky sa nevracajú. Distribúcia je zabezpečená poštou resp. kuriérom.

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

Dátum vydania: Jún 2023

©2023, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Vážení čitatelia,

v súčasnosti vytvárame pre časopis „Liečba dermatovenerologických ochorení“ webovú stránku, na ktorej počnúc týmto číslom bude náš časopis pravidelne zverejňovaný, čím zvýšime dostupnosť a sledovanosť časopisu pre širšiu odbornú verejnosť. Na druhej strane nás tento krok povzbudzuje naďalej zvyšovať kvalitu článkov na čo najvyššiu možnú úroveň.

Máme ambíciu, aby v každom čísle časopisu „Liečba dermatologických ochorení“ boli okrem repetitória uverejnené aspoň štyri a viac odborných dermatovenerologických článkov. Repetitóriom bude zamerané na krátke, ale výstižné histopatologické štúdie a kazuistiky. V tomto čísle sa profesorka Adamicová, ktorá rubriku vedie, zamerala na problematiku m. Behçet. V úvodnej publikácii zdôrazňuje dôležitosť dermatopatológie pri diagnostike a liečbe dermatóz aj s pohľadom

do budúcnosti a s perspektívou ďalšieho rozvoja tejto diagnostiky. Aj ostatné články považujeme za aktuálne, pojednávajúce o najnovších poznatkoch problematiky hidradenitis suppurativa a benígnej monoklonálnej gamapatie (tzv. syndróm MGUS), ako aj súčasný výskyt zápalových ochorení čreva (IBD) a psoriázy. V časopise publikujeme aj článok s kazuistikou, ktorý dopĺňa prehľad problematiky „Granuloma swimming pool“, vyvolanej atypickou mykobaktériou *Mycobacterium marinum*.

Keďže druhé číslo časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“ vychádza ešte pred časom letných dovolení, prajeme všetkým našim čitateľom pekné leto a ničím nerušenú dovolenku, plnú aktívneho oddychu alebo len leňošenia a veľa pekných zážitkov.

za redakčnú radu
Juraj Pěč, šéfredaktor

OBSAH

	Dermatopatológia ako nevyhnutná súčasť dermatologickej diagnostiky a terapie – náhľad do budúcnosti Dermatopathology as an essential part of dermatological diagnostics and therapy – a glimpse into the future
3	Adamicová, K.
	Swimming pool granuloma, prehľad a kazuistika Swimming pool granuloma, a review and the case report
8	Hurtová, T., Pěčová, K.jr., Vorčáková, K., Adamicová, K., Nováková, E., Pěč, J.
	Hidradenitis suppurativa asociovaná s MGUS (Monoklonálna gamapatia nejasného významu) – prehľad problematiky Hidradenitis suppurativa associated with MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance) – a review
14	Mažgútová, E., Pěčová, K.jr., Vorčáková, K., Pěč, J., Adamicová, K.
	Výskyt zápalových ochorení čriev u pacientov so psoriázou – prehľad problematiky The occurrence of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis – a review
19	Rajcigelová, T., Vorčáková, K.
	Repetitóriom: Bechçetova choroba
24	Adamicová, K.

Dermatopatológia ako nevyhnutná súčasť dermatologickej diagnostiky a terapie – náhľad do budúcnosti

Dermatopathology as an essential part of dermatological diagnostics and therapy – a glimpse into the future

Adamicová, K.

Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin, Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky kožných ochorení v Martine

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Súhrn

Už viac ako 100 rokov je dermatopatológia nevyhnutnou diagnostickou súčasťou tak dermatológie, ako aj patológie ako základ pre vysokokvalifikovanú starostlivosť o pacienta. Už veľa rokov dermatopatologická diagnostika postúpila ďaleko za hranice základnej histopatologickej morfológie (Obr. 1). Imunohistochemia a molekulárna patológia sú v súčasnosti nevyhnutnou súčasťou a predpokladom zachovania tejto osobitej disciplíny. S ohľadom na vzrastajúcu implementáciu digitalizácie a umelej inteligencie je dermatopatológia perspektívna a môže ponúknuť zaujímavé pracovné prostredie pre adeptov tohto odboru. Dermatopatológia je tak, ako aj iné obsahy špeciálnej patológie nevyhnutná aj pre výskum. Tento fakt by sa mal zohľadniť aj pri vytváraní akademických pozícií a inauguračných konaní v budúcnosti. Pre vhodné uchovávanie materiálu predstavujeme možnosť využitia biobanky.

Kľúčové slová: dermatopatológia, digitalizácia, personalizácia diagnostiky

Abstract

For more than 100 years, dermatopathology has been an essential part of both dermatology and pathology as the basis for highly qualified patient care. Dermatopathological diagnosis has progressed far beyond the basic histopathological morphology (Fig. 1). Immunohistochemistry and molecular pathology are now an essential part and prerequisite for the preservation of this special discipline. With regard to the increasing implementation of digitization and artificial intelligence, dermatopathology is promising and can offer an interesting work environment for adepts of this field. Dermatopathology, like other contents of special pathology, is essential for research. This fact should also be taken into account when creating academic positions and inauguration proceedings in the future. For the appropriate storage of material, we present the possibility of using a biobank.

Key words: dermatopathology, digitization, personalization of diagnostics

Digitalizácia a umelá inteligencia v dermatopatológii

Jednou z možností je digitalizácia excízií tkanív, ktorá je v súčasnosti možná v najvyššej kvalite. Na tento cieľ sa preparáty so zafarbenými rezmi tkaniva digitalizujú v skeneri sklíčok a sú pripravené na hodnotenie na obrazovke. Medzi výhody patrí hodnotenie nezávislé od miesta a mikroskopického prístroja tak v tréningu, ako aj v každodennej klinickej praxi. Tento vývoj po pomerne rýchlom nástupe sa ustálil v strednodobom horizonte. Lineárny vývoj sa pristavil pre finančné a právne problémy. Existujú právne prekážky, ktoré treba prekonať (zodpovednosť a poistenie), a dodatočné investičné náklady pre pracoviská. Hoci sa pred rokmi ukázalo, že diagnostika

na digitálnych rezoch je porovnateľná s mikroskopiou, sú potrebné ďalšie validačné štúdie pre rozličné systémy skenerov [1].

Na integráciu digitálnych diapozitívov do rutínnej biptickej diagnostiky musia byť skenery diapozitívov integrované do laboratórneho informačného systému. Okrem toho musia byť nakúpené kapsuly, v ktorých je tkanivo umiestnené, a sklíčka označené strojovo čitateľným kódom, spravidla QR kódom. Kvalita spracovania by sa mala udržiavať na vysokej úrovni (napr. krycie sklíčka by nemali prečnievať cez okraj a tkanivové rezy by mali byť umiestnené čo najviac v strede podložného sklíčka vo vyrovnannej kvalite). To si spočiatku vyžaduje dodatočné časové rezervy a finančné výdavky, ktoré ešte neboli začítované v bodovacom systéme úhrady za tieto služby.

Ďalším problémom je skladovanie naskenovaných preparátov. V závislosti od veľkosti vyšetrovanej vzorky a kvality skenovania môže byť potrebné veľké množstvo pamäte počítača. Odhaduje sa, že počas pracovného dňa možno spracovať a uložiť približne 1,5 terabajtu. Žiaduce by bolo naskenované vzorky archivovať natrvalo. V niektorých laboratóriách však požadovaná skladovacia kapacita nie je dostatočná a to znamená, že staršie vzorky musia byť po určitom čase vymazané [2].

Na kongresoch patológie sa už niekoľko rokov používajú digitálne diapozitívy na vzdelávacie semináre a školenia. Podobne je to už aj u nás, napríklad na Martinskom bioptickom seminári. Digitalizované vzorky tkaniva majú tú výhodu, že ich účastníci môžu po akcii použiť na ďalšie vzdelávanie (Obr. 2).

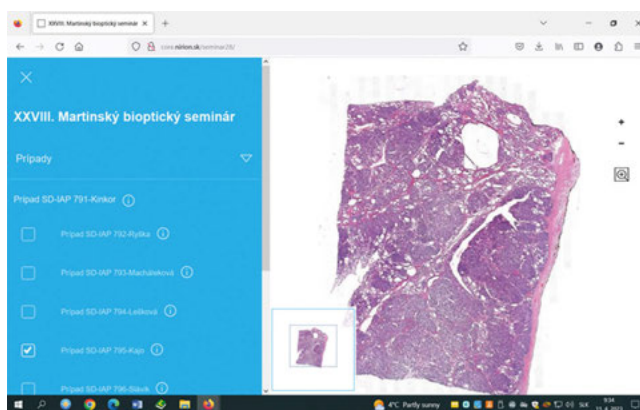
Odoslanie digitálnych obrazov tiež otvára možnosť rýchleho získania druhého (konzultačného) posudku v prípade zložitých diagnóz, ktoré nemožno jednoznačne klasifikovať. Vedecké otázky možno riešiť aj bez veľkého logistického úsilia [3].

Digitalizácia je tiež predpokladom na budúce využitie umelej (arteficiálnej) inteligencie (AI), ktorá si už našla cestu do rozličných oblastí diagnostickej medicíny. Najmä pri kvantifikácii imunohistologických signálov vedie AI k reprodukovateľným a objektívnym výsledkom. Presná kvantifikácia je dnes dôležitým predpokladom rozličných terapeutických prístupov. S očakávaným vzrastom diagnostiky AI môže pomôcť lepšie alokovať čoraz vzácnejšie ľudské zdroje na zložitejšie problémy. V dermatopatológii sa tiež očakáva, že AI spočiatku zníži pracovnú záťaž pre časté diagnózy. Doteraz sa štúdie AI v dermatopatológii zameriavali predovšetkým na diagnostiku bežných nádorových entít (detekcia bazocelulárnych karcinómov, seboreoických keratóz či melanocytových nádorov) [4]. Dnes už existujú systémy AI, ktoré vedú identifikovať a správne diagnostikovať kožné nádory [4]. Okrem toho, že navrhujú diagnózu ošetrojúcemu lekárovi, môžu merať hrúbku nádoru (najčastejšie malígnu melanóm v derme) a vyhodnotiť okraje excízie, aby sa zabezpečilo úplné odstránenie nádoru. Záverečné overenie takého nálezu lekárom je však stále nevyhnutné a v budúcnosti ho nemožno nahradiť!

Okrem toho AI otvára novú oblasť výskumu, v ktorej úzko spolupracujú dermatopatológovia, aplikovaní matematici a počítačoví vedci. Zaujímavosťou je, že AI vie nielen rozpoznať a vyhodnotiť veci, ktoré sú ľudskému oku viditeľné, ale aj detaily, ktoré sú oku na prvý pohľad skryté. Napríklad vhodne „vyškolená“ AI môže diagnostikovať mikrosatelitovú nestabilitu priamo z tkanivových sklíčok zafarbených hematoxylínom a eozínom (H & E) bez potreby imunohistochemického farbenia alebo molekulárnych analýz. Ak AI umožňuje čítanie svojho diagnostického algoritmu, môže nielen poskytnúť dôležité informácie ošetrojúcemu lekárovi, ale aj zlepšiť pochopenie patogenézy ochorenia [5].



Obr. 1 • Unna PG. Histologischer atlas zur Pathologie der Haut. V. 4., 1900. Od dôkladnej mikroskopickej morfológie diagnostika v súčasnosti postúpila míľovými krokmi dopredu



Obr. 2 • Digitalizované preparáty určené na seminár s možnosťou nastaviť pole a plynule zväčšovať či sprehľadniť sledované detaily (vlastný materiál)

Predovšetkým v nádorovej dokumentácii možno kvalitu diagnostických náleзов a výslednú registráciu v nádorovom registri zlepšiť či uľahčiť štandardizáciou diagnostických parametrov, ktorú možno podporiť vhodným využitím AI. V rámci synoptického hlásenia

sú teda príslušné parametre systematicky zadané v tabuľkových šablónach v závislosti od diagnózy [6]. To uľahčuje lekárovi - klinikovi jednoznačné pochopenie patologických nálezov. Tiež možno oveľa rýchlejšie zaznamenať príslušné sledované parametre. Systém zabezpečuje aj to, že informácie patológa v správe sú úplné a jasne formulované. Tieto údaje sa potom môžu automaticky importovať do registrov a systémov dokumentácie nádorov, čo povedie k výraznému zníženiu pracovnej záťaže výkonných odborníkov [3].

Vývoj v príprave excízií a personalizácia dermatopatologickej diagnostiky

Štandardom histopatologickej diagnostiky je aj dnes hodnotenie tkanivových rezov pri farbení H & E a iných špeciálnych histochemických farbeniach. Zavedením imunohistologických techník, približne pred 50 rokmi, sa spektrum diagnostiky značne rozšírilo nad rámec čistej morfológie. Imunohistochemia významne prispela k zodpovedaniu doteraz nevyriešených otázok o histogénéze a patogenéze širokej škály ochorení. Medzitým sa testy genetickej a molekulárnej patológie stávajú čoraz dôležitejšími ako ďalšie diagnostické stavebné kamene. Napríklad kým genodermatózy boli klasifikované na základe klinických a morfológických kritérií (svetelná a elektrónová mikroskopia), genetická diagnostika tejto skupiny ochorení sa stáva povinnou. Genetická diagnostika napr. umožnila úspešne odlíšiť podobné makroskopické klinické obrazy do rozličných patogenetických entít.

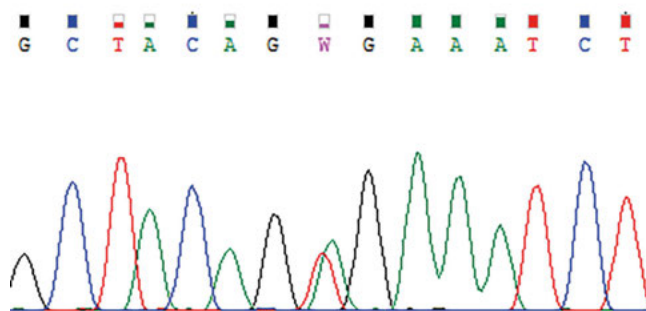
V dermatopatologických laboratóriách vyššej úrovne sa v súčasnosti uprednostňujú molekulárne metódy na mikrobiologickú a nádorovú diagnostiku. V mikrobiologickej diagnostike dermatopatológia deteguje najmä vírusy (napríklad ľudský papilomavírus, vírus Epstein-Barrovej), huby, parazity (napríklad Leishmania), typické a atypické mykobaktérie a iné baktérie, ako sú borélie [7]. Techniky siahajú od *in situ* hybridizácie cez PCR (polymerázová reťazová reakcia) po sekvenáciu DNA.

V diagnostike nádorov možno niektoré nádorové entity spoľahlivo klasifikovať pomocou molekulárnej diagnostiky (napríklad dermatofibrosarcoma protuberans). Veľkú skupinu melanocytových nádorov možno lepšie subklasifikovať podľa molekulárnej patológie s následkami pre terapiu. V každodennej rutine sa napríklad melanómy vyšetrojú na ich mutačný stav (napríklad BRAF; Obr. 3), aby sa vyhodnotila uskutočniteľnosť cielej terapie. Komplexná genetická analýza využívajúca sekvenovanie novej generácie (NGS) umožňuje okrem iného detekciu genetických zmien v melanocytových nádoroch. Keďže tieto testy sú zložité a vyžadujú si bioinformatické zručnosti, zriadenie centier s príslušnou odbornosťou môže byť technicky aj ekonomicky realizovateľné, čím sa zvýši všeobecná dostupnosť metodiky.

Očakáva sa, že vzrastajúca personalizácia medicíny povedie k zvýšeniu molekulárnej diagnostiky s následnou špecifickou terapiou. Molekulárna

patológia sa právom dostáva do nových učebných osnov pre dermatopatológiu a je dôležitá pre zachovanie a budúci rozvoj tejto momentálne nezastupiteľnej špecializácie.

Dermatopatológia, tak ako všetky odbory, sa musí prispôbiť medicínskemu pokroku a sociálnemu vývoju. Je preto zodpovednosťou pedagógov a školiacich stredísk zatriktívniť výučbu v dermatopatológii a poskytnúť čas, priestor a materiálne vybavenie na absolvovanie sústavného vzdelávania v týchto technikách. Predpokladom zachovania dermatopatológie v odbore dermatológia je neprestajný nábor mladých lekárov a ďalšieho personálu a úzka spolupráca s biopťickými pracoviskami. Každodenná diagnostická a terapeutická skúsenosť ukazuje, aká dôležitá je klinicko-patologická spolupráca pre kvalitnú (v niektorých prípadoch už personalizovanú) starostlivosť o pacienta. Musíme sa učiť my, musíme učiť nasledovníkov, musíme spolupracovať okrem medicínskych odborov aj s para- a metamedicínskymi disciplínami. Aj keď pokusy s AI všeličo naznačujú, kvalifikovaný biopťik a kvalifikovaný klinik nebudú v medicíne tak rýchlo nahraditeľní.



Obr. 3 • Príklad sekvenčného elektroforetogramu s mutáciou BRAF V600E, typickou pre diagnózu malígneho melanómu

Problém úložiska dát i materiálu a úloha biobanky

Ako bolo uvedené vyššie, personalizovaná starostlivosť o pacienta, ako i vedecká práca v tejto oblasti si budú vyžadovať aj iné prístupy archivácie vzácnych materiálov. Nie všetky pracoviská majú k dispozícii dostatočné priestorové kapacity. Z takých dôvodov sa veľká časť materiálu časom nenahraditeľne zničí. Tomuto stavu by mali pomôcť biobanky. Na Slovensku štartuje projekt založenia a prevádzkovania systému biobáň, ktorý sa usilujú realizovať tímy odborníkov na Ministerstve zdravotníctva SR, Univerzite Komenského a Slovenskej akadémii vied. Napr. v novobudovanej biobanke v Martine sa budú uskladňovať už predtým diagnostikované vzorky pacientov z celého Slovenska v najmodernejších automatických systémoch, pri uplatnení všetkých právnych a etických noriem (Obr. 4). Biobanky budú mať pre ľudské vzorky čoraz väčší význam, najmä v oblasti preventívnej zdravotnej starostlivosti. Predstavujú kľúčový nástroj na zvýšenie efektívnosti medicínskeho výskumu v globálnom rozsahu. Spoločné a synergické využitie týchto zdrojov umožní

realizovať mnohé výskumné aktivity vrátane možnosti overenia výsledkov základného výskumu, napr. nových biomarkerov na klinických vzorkách, o vývoji nových modelov na skúmanie mechanizmov rakoviny a zriedkavých chorôb, pričom sa výrazne môžu zlepšiť podmienky participácie slovenskej vedy vo veľkých medzinárodných projektoch. V konečnom dôsledku etablovanie biobankovej infraštruktúry vedie k rozširovaniu poznatkov o zdraví, chorobách a ich vývoji. V oblasti dermatopatológie pôjde tak o výskum genodermatóz, ako aj iných nenádorových a nádorových ochorení, pri ktorých sa bude dať zásadne prispieť k patogenéze, a tým aj následnej liečbe. Ich implementácia do praxe teda pomôže zachovať zdravie alebo úspešne liečiť mnohé vážne ochorenia. Infraštruktúra, ktorá na Slovensku dlhodobo chýbala ako v jednej z mála krajín EU, pomôže vedcom nachádzať súvislosti týkajúce sa vzniku ochorení a efektívnejšie im predchádzať. Slovensko má možnosť zapojiť sa aj do európskej či svetovej siete národných biobánk, a tak zvýšiť úspešnosť výskumu a vývoja v oblasti nových preventívnych opatrení, diagnostiky či liečby. Biobanka ako zdroj dát, expertízy a klinických súvislostí môže posilniť a rozvíjať aj inovačné aktivity výskumníkov a nových firiem na Slovensku i v kontexte medzinárodnej spolupráce. Ako základný predpoklad pre rozvoj excelentného biomedicínskeho výskumu má biobanka veľký potenciál viesť k vývoju unikátnych nových postupov či liekov, ktoré zviditeľnia Slovensko na inovačnej mape v oblasti zdravia.



Obr. 4 • Štúdia biobanky v Martine

Biobanka zabezpečuje bioinformatickú časť, ako aj archiváciu digitálnych záznamov a využívanie algoritmov umelej inteligencie, ktoré umožnia prepájať a nachádzať súvislosti medzi výsledkami analýz a klinickými dátami. Svoje know-how v oblasti informačných technológií na generovanie a analýzu dátových balíkov pre biobanku v Martine poskytnú odborníci zo Žilinskej univerzity. Projektový program infraštruktúry biobánk tvorí komplexné konzorcium vedené JLF UK v Martine spolu s Biomedicínskym centrom SAV v Bratislave, Centrom sociálnych a psychologických vied SAV v Bratislave, Lekárskou fakultou UK v Bratislave, Ministerstvom zdravotníctva SR, Národným onkologickým ústavom v Bratislave, Národným ústavom reumatických chorôb v Piešťanoch a Žilinskou univerzitou v Žiline [8].

Literatúra

1. Mukhopadhyay S, Feldman MD, Abels E, et al. Whole slide imaging versus microscopy for primary diagnosis in surgical pathology: a multicenter blinded randomized non-inferiority study of 1992 cases (pivotal study). *Am J Surg Pathol*. 2018;42:39-52.
2. Niedobitek G, Strobel P. [Are microscopes obsolete? The digital future of pathology]. *Pathologe*. 2021;42:540-543.
3. Mitteldorf C, Tronnier M. Dermatopathology - Current status and development in German-speaking dermatology. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2023;1-5. <https://doi.org/10.1111/ddg.15047>.
4. Jansen P, Baguer DO, Duschner N, et al. Evaluation of a deep learning approach to differentiate Bowen's disease and seborrheic keratosis. *Cancers (Basel)* 2022;14:3518.
5. Xie N, Zhou H, Yu L, et al. Artificial intelligence scale-invariant feature transform algorithm - based system to improve the calculation accuracy of Ki-67 index in invasive breast cancer: a multicenter retrospective study. *Ann Transl Med*. 2022;10:1067.
6. Sluijter CE, van Lonkhuijzen LR, van Slooten HJ, et al. The effects of implementing synoptic pathology reporting in cancer diagnosis: a systematic review. *Virchows Arch*. 2016;468:639-649.
7. Kempf W, Flaig MJ, Kutzner H. Molecular diagnostics in infectious skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(Suppl 4): 50-58.
8. Biobanka v Martine. https://www.jfmed.uniba.sk/detail-novinky/back_to_page/jesseniova-lekarska-fakulta-uk/article/biobanka-pomoze-liecit-rakovinu-aj-zriedkave-ochorenia/, 2020.

Mohli by vaši pacienti so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou dosiahnuť úplné vyčistenie kože?

ÚHRADA

od 1.5.2023
v indikácii
psoriáza^{5*}

DAJTE PSORIÁZE VEDIEŤ

INOVÁCIA V DERMATOLÓGII JE TU

BIMZELX® (bimekizumab)
je indikovaný na liečbu stredne závažnej
až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých,
ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.¹

Bimzelx®
(bimekizumab)

VÝNIMOČNÁ
PRÍLEŽITOSŤ PRE PACIENTOV[†]

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

Skrátaná informácia o lieku: Bimzelx 160 mg injekčný roztok v naplnenom pere • **Zloženie:** Každé naplnené pero obsahuje 160 mg bimekizumabu v 1 ml. **Indikácie:** Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou je 320 mg (podávaná vo forme 2 subkutánnych injekcií po 160 mg) v 0., 4., 8., 12., 16. týždni a potom každých 8 týždňov. **Pacienti s nadváhou:** U niektorých pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 120 kg, ktorí nedosiahli úplné vyčistenie kože v 16. týždni, sa dávkou 320 mg každé 4 týždne po 16. týždni môže ešte viac zlepšiť odpoveď na liečbu. Úprava dávky u **starších osôb (vo veku ≥ 65 rokov)** a pacientov s **poruchou funkcie obličiek alebo pečene** nie je potrebná. Tento liek sa podáva subkutánnou injekciou. Medzi vhodné oblasti na podanie injekcie patria stehno, brucho a nadlaktie. Naplnené pero sa nesmie pretrepávať. Po náležitom zaškolení, ako sa podáva subkutánnu injekciu, si naplneným perom môžu Bimzelx injekčne podávať pacienti. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** **Infekcie:** Bimekizumab môže zvýšiť riziko vzniku infekcií, ako sú infekcie horných dýchacích ciest a orálna kandidóza. Pri zvažovaní použitia bimekizumabu u pacientov s chronickou infekciou alebo s recidivujúcou infekciou v anamnéze je potrebná opatrnosť. Liečba bimekizumabom sa nesmie začínať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neustúpi alebo sa adekvátne nevylieči. Pacienti liečení bimekizumabom majú byť poučení, že majú vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy alebo príznaky naznačujúce infekciu. **Hodnotenie pred liečbou zamerané na tuberkulózu (TBC):** Pacienti majú byť pred začatím liečby bimekizumabom vyšetrení na infekciu tuberkulózu (TBC). Bimekizumab sa nemá podávať pacientom s aktívnou TBC. U pacientov užívajúcich bimekizumab je potrebné monitorovať prípadný výskyt prejavov a príznakov aktívnej TBC. **Zápalové ochorenie čriev:** Pri užívaní bimekizumabu boli hlásené prípady nových prípadov alebo exacerbácií zápalového ochorenia čriev. Bimekizumab sa neodporúča podávať pacientom so zápalovým ochorením čriev. **Precitlivenosť:** Pri inhibítoroch IL-17 boli pozorované závažné hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaktických reakcií. **Čiastočné:** Pred začatím liečby bimekizumabom sa má zvážiť absolvovanie všetkých príslušných imunizácií vo vekových skupinách podľa aktuálnych pokynov pre imunizáciu. Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom liečeným bimekizumabom. **Liekové a iné interakcie:** Nie je možné vylúčiť klinicky významný účinok na substráty CYP450 s úzkym terapeutickým indexom, pri ktorých je dávka individuálne upravená (napr. warfarín). Na začiatku liečby bimekizumabom u pacientov liečených týmito druhmi liekov sa má zvážiť monitorovanie liečby. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu najmenej 17 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Bimzelxu počas gravidity. Má sa zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: infekcia horných dýchacích ciest. Časté: orálna kandidóza, infekcie tinea, infekcie ucha, infekcie herpes simplex, orofaryngeálna kandidóza, gastroenteritída, folikulitída, bolesť hlavy, dermatitída a ekzém, akné, reakcie v mieste podania injekcie, únava. Menej časté: kandidóza sliznice a kože (vrátane kandidózy pažeráka), konjunktivitída, neutropenia, zápalové ochorenie čriev. **Dostupné liekové formy a veľkosti balenia:** Balenie s 2 naplnenými perami. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** UCB Pharma S.A., Brusel, Belgicko. **Registračné číslo:** EU/1/21/1575/006. **Zatriedenie lieku podľa spôsobu jeho výdaja:** Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. **Dátum revízie textu:** 05.12.2022. Pred predpísaním lieku si prečítajte plné znenie súhrnu charakteristických vlastností lieku. Liek je hradený z prostriedkov ZP.

Referencie: 1. Bimzelx® (bimekizumab) Súhrn charakteristických vlastností lieku, 05.12.2022. 2. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021; 397 (10 273): 487–498. 3. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. Lancet. 2021; 397 (10 273): 475–486. 4. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2102388. 5. Rozhodnutie MZ SR č. S14413-2023-OKCHL-23789 o zaradení LP Bimzelx do zoznamu kategorizovaných liekov. <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23789>.

[†] Na základe účinnosti sledovanej v klinických skúšaní fázy 3 v porovnaní s placebom, adalimumabom a ustekinumabom.
^{5*} Indikácia stredne závažnej až závažnej formy ložiskovej psoriázy u dospelých

© UCB Biopharma SRL. 2021. Všetky práva vyhradené.

BIMZELX® je registrovaná obchodná známka spoločností skupiny UCB Groups.

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

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

Dátum prípravy: máj 2023
SK-P-BK-PSO-2300017



Inspired by patients.
Driven by science.

Swimming pool granuloma, prehľad a kazuistika

Swimming pool granuloma, a review and the case report

Hurtová, T.¹, Péčová, K.jr.¹, Vorčáková, K.¹, Adamicová, K.², Nováková, E.³, Péč, J.¹

¹Klinika dermatovenerológie, 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

³Ústav lekárskej mikrobiológie a imunológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: juraj.pec@uniba.sk

Súhrn

Autori popisujú prípad pacientky liečenej kortikosteroidmi na sarkoidózu pľúc III. štádia. Po čistení akvárií sa na jej ľavej ruke vytvorila nodozita, ktorá progredovala s regionálnou lymfadenitídou. V priebehu dvoch týždňov sa vytvorili na dorze ruky viaceré nodozity s inflamovaným povrchom. Klinický nález bol klasifikovaný ako swimming pool granuloma. Biopsicky bol diagnostikovaný granulomatózny proces s negatívnym nálezom atypických mykobaktérií, ktoré nedokázala ani kultivácia. Mykobaktérie však dokázalo až vyšetrenie PCR. Pacientka mala tiež pozitívny Quantiferonový test. Liečbou klaritromycínom 1000 mg denne v trvaní 12 týždňov došlo ku kompletnej regresii klinických prejavov ochorenia.

Kľúčové slová: *Mycobacterium marinum*, infekcia kože, PCR, swimming pool granuloma, klaritromycín

Abstract

The authors describe the case of a patient treated with corticosteroids for pulmonary sarcoidosis stage III. A nodosity developed on the left arm after cleaning an aquarium, which progressed with regional lymphadenitis. Over 2 weeks, several nodules with an inflamed surface formed on the dorsum of the hand. The clinical finding was classified as a swimming pool granuloma. By the biopsy, a granulomatous process was diagnosed with a negative finding of atypical mycobacteria, which had not been confirmed even by culture. Mycobacteria was only proven by PCR. The patient also had a positive Quantiferon test. Treatment with clarithromycin 1000 mg per day for 12 weeks resulted in a complete regression of the clinical manifestations of the disease.

Key words: *Mycobacterium marinum*, skin infection, PCR, swimming pool granuloma, clarithromycin

Úvod

Atypické mykobaktérie boli definované ako humánne patogény v roku 1938 (*Mycobacterium fortuitum*), v roku 1984 (*Mycobacterium ulcerans*). V roku 1954 Linellom a Nordonom bolo identifikované *Mycobacterium marinum* ako patogén schopný vyvolať lézie po kontakte kože ľudí s vodou v bazénoch [1]. Ochorenie bolo pomenované ako swimming pool granuloma, alebo rybí akvagénny granulóm [2]. Vďaka prevažujúcemu podielu infekciami *Mycobacterium tuberculosis* a *Mycobacterium leprae* nebol dlho ich patogénny potenciál plne rozpoznávaný. Nakoľko často napodobňujú infekciu *M. tuberculosis* a vyžadujú špecifické podmienky na kultiváciu, pravdepodobne je veľa nesprávne diagnostikovaných prípadov.

Diagnostika závisí od identifikácie patogénu. Využívajú sa na to špeciálne laboratória, schopné zabezpečiť podmienky pre ich rast na kultivačných médiách. Existujú antigény aj na intradermálne kožné

testovanie mykobakteriálnych infekcií analogicky k testovaniu *M. tuberculosis*, avšak v klinickej praxi nie sú využívané kvôli obmedzenej dostupnosti [3].

Mykobaktérie sú v prírode rozšírené väčšinou ako komenzály alebo saprofyty. Atypické mykobaktérie sú obvyčajne získané z prírodných zdrojov ako voda alebo pôda. Prípady sú zvyčajne sporadické, ale určité typy expozícií môžu viesť k prepuknutiu vo väčších komunitách. Môže byť postihnutý ktorýkoľvek orgán alebo orgánový systém, ale existuje oveľa menšie riziko diseminácie než u *M. tuberculosis*, a infekcie mávajú benígnejší a limitovaný priebeh.

Len dve mykobaktérie, *M. ulcerans* a *M. marinum*, majú charakteristický klinický obraz. Imunosupresia hostiteľa alebo poškodenie orgánu sú facilitujúce faktory pre tieto infekcie [3].

Prezentujeme prípad swimming pool granuloma u pacientky liečenej na sarkoidózu pľúc, kde ku infikovaní došlo čistením akvárií.

Popis prípadu

45-ročná pacientka (hmotnosť 64 kg, výška 169 cm, BMI 22,4), pracujúca ako zdravotná sestra na oddelení pediatrie, sa dostavila so suspektnou diagnózou swimming pool granuloma. Po dovolenke v Egypte a následne doma po čistení akvárií sa na ľavej ruke vytvorila nodozita, ktorá progredovala s regionálnou lymfadenitídou. V priebehu dvoch týždňov sa vytvorili na dorze ruky a aj prstov viaceré ďalšie nodozity s inflamovaným povrchom, s tendenciou fluktuácie (Obr. 1-4). V mieste trvalého bydliska pacientky bola jedna z nich biopsizovaná v histologickom obraze s podozrením nálezu atypických mykobaktérií. V priebehu nasledujúcich 3 rokov boli odobraté ďalšie 4 biopsie, ktorých nálezy popisuje Tabuľka 1 a zobrazujú Obr. 5 - 8. Pre neúspech liečby ciprofloxacinom bola zahájená liečba klaritromycínom v dávke 1000 mg denne. Liečba trvala 6 týždňov za kompletnej regresie kožného nálezu, aby tento v priebehu 6 mesiacov opakovane recidivoval. Nasledovala ďalšia liečba klaritromycínom v dennej dávke 1000 mg 12 týždňov s úplnou regresiou kožného nálezu. Na diagnózu sarkoidózy pľúc III. štádia, verifikovanú z transbronchiálnej biopsie, v priebehu posledných 20 rokov bola pacientka 7 rokov liečená prednisonom v dávke 30 mg denne v kombinácii s 20 mg omeprazolu denne. Pre pozitivitu Quantiferon Gold testu a na základe podozrenia na latentnú TBC pľúc bola liečená zaistovacou profylaktickou antituberkulóznou liečbou hydrazidom kyseliny izonikotínovej 300 mg denne v kombinácii s rifampicínom 450 mg denne. Po tejto liečbe sa už nijaké problémy pacientky neobjavili. V súčasnosti pacientka pracuje ako zdravotná sestra v zahraničí. V priebehu sledovaného obdobia bola pacientka opakovane vyšetrovaná metodikou ELISA aj PCR na Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, cytomegalovírus, tiež herpetické vírusy, vírus Epstein-Barrovej, Borélia burgdorferi a aj vírus HIV a TPFA. Všetky parametre autoimunity mala v rámci referenčných hodnôt, rovnako ako ASLO, CRP, parametre mineralogramu, hepatálne enzýmy, imunoglobulíny IgG, IgA, IgM, IgE, ako aj krvný obraz diferenciál z periférnej krvi.



Obr. 1 • Swimming pool granuloma pred liečbou, lokalizácia na predlaktí



Obr. 2 • Hyperpigmentácia po liečbe nodóznej lézie swimming pool granuloma klaritromycínom



Obr. 3 • Swimming pool granuloma pred liečbou, lézie lokalizované na dorze ruky a na prstoch



Obr. 4 • Lézie swimming pool granulomatóza po liečbe klaritromycínom

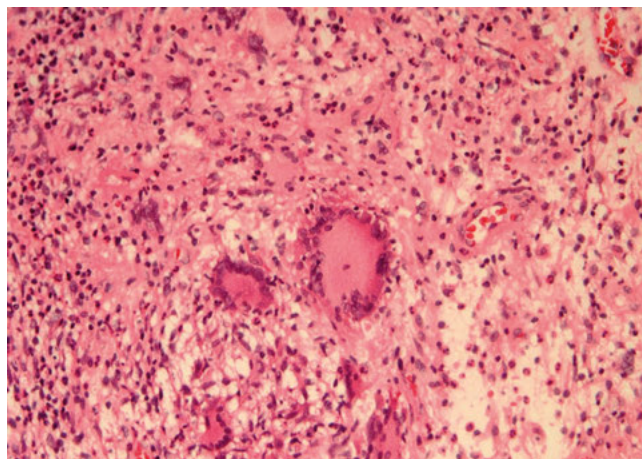
Pacientka bola 4-krát biopsicky vyšetrená na Ústave patologickej anatómie JLF UK a UNM v Martine v priebehu 3 rokov. Dátum vyšetrenia, klinické diagnózy a záverečné histopatologické diagnózy uvádzame v Tabuľke 1.

V prvých dvoch vyšetreniach išlo o histopatologický obraz abscedujúcich granulomatóznych zápalov kože a podkožia, s prítomnosťou prevažnej väčšiny CD68+ a CD163+ histiocytovej a monocytov s ojedinelými obrovskými Langhansoidnými bunkami, a s prímiesou CD3+T-lymfocytov, ako aj malého počtu eozinofilov v okolí centra. Abscedujúce centrá granulomov boli vyplnené akumulovanými neutrofilmi a ich rozpadnutými fragmentami (Obr. 5 a 6). Špeciálnymi metódami - PAS, Gramovým farbením, Warthin-Starryho impregnačnou metódou, Ziehl-Neelsenovou metódou, auramínom T sme žiadne intracelulárne ani extracelulárne mikroorganizmy nedokázali. Taktiež

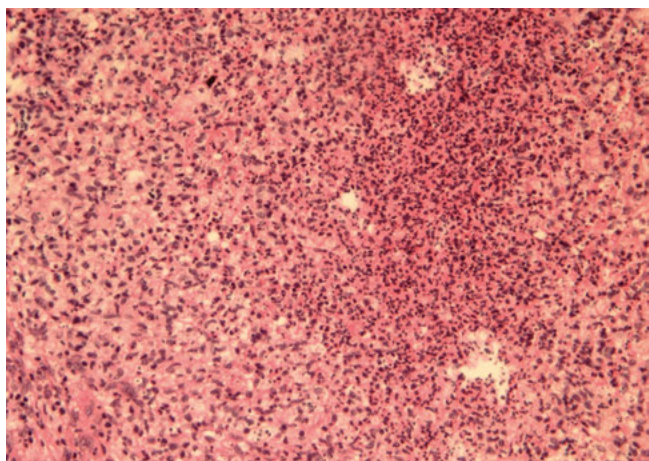
polarizovaným svetlom a ďalšími imunohistochemickými metódami sme vylúčili prítomnosť cudzích telies, malígnych štruktúr, akumuláciu patologických metabolitov, či iných histologicky dokázateľných látok, pre potvrdenie či vylúčenie iných foriem infekčných a/alebo neinfekčných granulomatóvých ochorení kože (Tabuľka 2). Nález sme dva razy po sebe uzavreli ako atypickú mykobakteriózu bez dokázaného mikrobiálneho agens. V ďalších dvoch vyšetreniach sa histopatologický obraz zmenil na disperzný granulomatózny zápal s ojedinelými ložiskami degenerovaného kolagénu dermy (Obr. 7), a v poslednom vyšetrení aj s náznakom palisádovania okolitých histiocytovej. V ložiskách zápalu, najmä v jeho okrajoch sme detegovali prevahu CD3+T-lymfocytov. Nález sme uzavreli ako nešpecifický granulomatózny zápal dermy s fenotypom disperzného aj ložiskového granuloma annulare (Obr. 8).

Tabuľka 1 • Prehľad bioptických vyšetrení

Mesiac a rok vyšetrenia	Klinická dg.	Bioptická dg.
5/2010	Bolestivé uzly na predlaktí	Histiocytový granulomatózny abscedujúci zápal kože, ako jedna z foriem atypickej mykobakteriózy (nemôžno vylúčiť „cat scratch disease“) bez dôkazu etiologického agens
6/2010	Sarkoidóza	Atypická mykobakterióza
9/2012	Dif. Dg: sarkoidóza, latentná TBC pľúc, swimming pool granuloma	Nešpecifické inveterované granulomatózne ochorenie kože
1/2013	Sarkoidóza	Disperzné granuloma annulare



Obr. 6 • Obrovské Langhansoidné bunky v leme histiocytovej granulómu (HE, obj. 40x)



Obr. 5 • Granulóm s abscedujúcim centrom (HE, obj. 20x)

Tabuľka 2 • Zjednodušené rozdelenie granulomov kože podľa pôvodu

Infekčný pôvod	Neinfekčný pôvod
Protozoa	Cudzí telesá
Baktérie	Malígnity
Mykobaktérie (vrátane atypických foriem)	Metabolity
Sexuálne prenosné granulomatózne ochorenia	Chemické látky
Iné bakteriálne choroby	Neznáme príčiny (imunologické?)
Spirochény	
Hlboké plesňové infekcie	
Parazity	

Diskusia

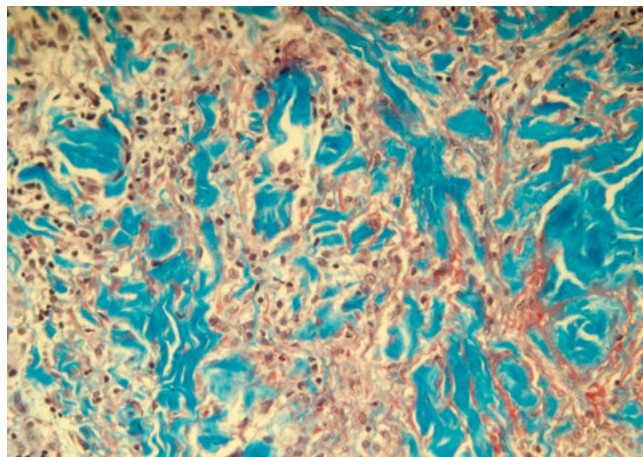
Ročná incidencia ochorení vyvolaných *Mycobacterium marinum* je v Európe 0,04 - 0,27 na 100 000 obyvateľov [4].

Mycobacterium marinum je netuberkulózne fotochromogénne *Mycobacterium* species patriace do 1. skupiny Runyonovej klasifikácie [5]. *Mycobacterium marinum* rastie na Löwenstein-Jensenovej pôde v priebehu 2 - 3 týždňov pri teplote 30 °C za produkcie žltého pigmentu, ktorý sa vizualizuje za expozície svetlom.

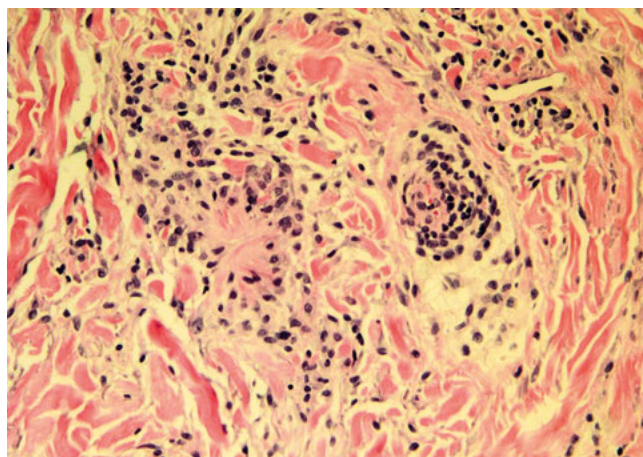
Využitím najnovších poznatkov z imunológie a molekulovej biológie a genetiky je v súčasnosti možné okrem tuberkulózy skúšky požiť aj nové sérologické *en vivo* testy, tzv. IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) testy na diagnostiku hlavne latentnej TBC infekcie. Nakoľko je už dávnejšie známy genóm *M. tuberculosis*, bolo možné syntetizovať peptidové antigény – stimulujúci sekrečný antigén ESAT-6 (*Early Secretory Antigenic Target-6*), proteínový filtrát CFP-10 (*Culture Fibrat Protein-10*), ako aj a TB7.7 (p4), ktoré sa nachádzajú len v *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. szulgai*, *M. marinum*. Nie sú prítomné v *M. BCG bovis* a iných netuberkulózných mykobaktériách (*M. avium complex*, atď.). Testy využívajú skutočnosť, že jedinci infikovaní *M. tuberculosis complex*, ev. *M. kansasii*, *M. marinum* a *M. szulgai*, majú v krvi senzibilizované T-lymfocyty. Ak sú tieto lymfocyty vystavené účinku vyššie uvedených antigénov, uvoľňujú efektorové T-lymfocyty cytokín interferón- γ (IFN- γ). Už dávnejšie sa zistilo, že stimulácia a pomnožovanie efektorových T-lymfocytov vyžaduje trvalú prítomnosť mykobaktériových antigénov. Ak sú tieto antigény odstránené vlastnou obranou organizmu, alebo účinnou liečbou antituberkulotikami, väčšina efektorových buniek podľahne apoptóze a prežívajú len pamäťové T-bunky, ktorých je len 10 %. Navyše efektorové T-lymfocyty produkujú IFN- γ už behom niekoľkohodinovej stimulácie, ale pamäťové bunky až po dostatočnej diferenciácii, trvajúcej viac ako 24 hodín.

V súčasnosti máme u nás k dispozícii dva druhy IGRA testov: QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (vyrábaný firmou Cellestis, Victoria, Austrália) a T-SPOT.TB test (vyrábaný firmou Oxford, Immunotec, Veľká Británia). Pri T-SPOT.TB teste sa z odobratej periférnej krvi najskôr separujú mononukleárne bunky, inkubujú sa s antigénmi (ESAT-6 a CFP-10) a následne sa zisťuje počet buniek, ktoré produkujú IFN- γ metódou ELISPOT, test využíva aj pozitívnu kontrolu, kde sa lymfocyty inkubujú spolu s mitogénom (fytohemaglutinín) a negatívnu kontrolu s fyziologickým roztokom.

M. marinum sa celosvetovo vyskytuje tak v sladkej, ako aj v slanej vode, vrátane kúpalísk a akvárií, čím najčastejšie vyvoláva aquagénne lymfokutánne a nelymfokutánne lokalizované lézie [6]. Rizikovými faktormi pre infekciu sú anamnéza traumy, akvaristika, rybárčenie, prípadne práca vo vode, eventuálne aj s výlovom rýb, potápanie. Klinicky



Obr. 7 • Disperzný granulomatózný zápal v derme typu disperzného granuloma annulare (Massonov modrý trichróm, obj. 20x)



Obr. 8 • Granulómové ložisko s centrálnou degeneráciou kolagénu ohraničené histiocytmi s naznačeným palisádovaním a s riedkym lymfo-histiocytovým zápalom v derme. Nález podporuje dg. granuloma annulare (HE, obj. 20x)

sa prejavuje ako livídna až fialová papula zjavujúca sa po 2 – 3 týždňoch v mieste inokulácie, s ďalším vývojom psoriaziformných alebo verukózných ložísk, ktoré neskôr môžu exulcerovať. Predilekčné lokalizácie (viac ako 80 %) sú ruky, chodidlá, kolená alebo lakťe predovšetkým u mužov (Obr. 1 – 4) [7]. V zriedkavých prípadoch však môžu byť okrem mäkkých tkanív postihnuté aj šlachy, kĺby a kosti [8]. Ku diseminácii infekcie môže dôjsť u imunosprimovaných osôb (HIV, lymfoproliferatívne ochorenia) [9].

Lézie sú zvyčajne solitárne, môže sa však vyskytnúť aj lymfokutánne šírenie. Môže dôjsť k spontánnemu vyhojeniu v priebehu 1 – 2 rokov s následnou tvorbou jazvy. Príležitostne môžu byť ložiská skôr supuratívne než granulomatózne, a to rovnako u imunkompetentných, ako aj u imunosuprimova-

ných pacientov [3, 10]. Infekcia vyvolaná *M. marinum* podľa závažnosti ochorenia so zreteľom na postihnutie tkanív je možné klasifikovať na:

- **typ I** – samo hojivú nodulárnu léziu, spontánna regresia trvá mesiace až roky;
- **typ II** – jeden alebo niekoľko granulómov;
- **typ III** – závažná infekcia postihujúca hlboké tkanivo vyúsťujúce do tendosynovitídy;
- **typ IV** – diseminovaná infekcia postihujúca pľúca, alebo iné systémové orgány [11, 12].

Mycobacterium marinum je prirodzene rezistentné proti tuberkulostatickým liekom, ako je isoniazid a pyrazinamid [13], stredne citlivé je na antibiotiká, ako streptomycín, doxycyklín a minocyklín [2]. *Mycobacterium marinum* je citlivé na rifampicín, rifabutín, klaritromycín, sulfonamidy a kotrimoxazol [14, 15]. Liečba je prolongovaná v trvaní 4 – 6 týždňov,

v niektorých prípadoch až rok. Dramatické zlepšenie lézií swimming pool granuloma možno pozorovať po aplikácii streptomycínu a imunoglobulínov. V štádiu vývoja je aj anti *M. marinum* vakcína. Je potrebné uviesť, že jednotná liečebná schéma swimming pool granuloma nie je známa. Každý prípad je jedinečný a je na terapeutovi, ktorú molekulu ako monoterapiu alebo kombinovanú liečbu si zvolí.

Záver

Diagnostika a liečba ochorení atypickými mykobaktériami môže byť komplikovaná, musí byť prolongovaná. Možná je aj zriedkavá kombinácia sarkoidózy a latentnej TBC. Problematiku môže komplikovať aj pozitivita Quantiferon Gold testu v prípade prítomnosti *Mycobacterium marinum* v organizme.

Literatúra

1. Linell F, Norden A. *Mycobacterium balnei*, a new acid-fast bacillus occurring in swimming pools and capable of producing skin lesions in humans. *Acta Tuberc Scand Suppl* 1954; 33: 1-84.
2. Aubry A, Mougari F, Reibel F, et al. In *Mycobacterium marinum* Schlossberg D, editor *Microbiol Spectr*. 2017;52: 5.2.22. DOI:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0038-2016.
3. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 8th ed. McGraw Hill 2012. ISBN 978-0-07-166904-7.
4. Holden IK, Kehrer M, Andersen AB, et al. *Mycobacterium marinum* infections in Denmark from 2004 to 2017: a retrospective study of incidence, patient characteristics, treatment regimens and outcome. *Sci Rep* 2018;8(1): 6738.
5. Runyon E. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1959; 43: 273-290.
6. Bartralot R, Garcia-Patos V, Sitjas D, Rodríguez-Cano L, Mollet J, Martín-Casabona N, Coll P, Castells A, Pujol RM. Clinical patterns of cutaneous nontuberculous mycobacterial infections. *Brit J Dermatol* 2005; 152: 727-734.
7. Canetti D. *Mycobacterium marinum*: a brief update for clinical purposes. *Eur J Internal Med* 2022;105:15-19.
8. Petrini B. *Mycobacterium marinum*: ubiquitous agent of waterborne granulomatous skin infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:609-613.
9. Enzensberger R, Hunfeld KP, Elshorst-Schmidt T, Boer A, Brade V. Disseminated cutaneous *Mycobacterium marinum* infection in a patient with non-Hodgkin's infection. 2002;30:393-395.
10. Solovič I. Latentná tuberkulózná infekcia a biologická liečba. *LDVO* 2016;4(1):18-25.
11. Hashish E, Merwad A, Eigami S, et al. *Mycobacterium marinum* infection in fish and man: epidemiology, pathophysiology and management, a review. *Veterinary Quarterly* 2018;38(1):35-46.
12. Bhatta Ma, Turner DPJ, Chamberlain ST. *Mycobacterium marinum* and infection: case reports and review of literature. *Br J Plast Surg* 2000;53(2):161-165.
13. Guz L, Puk A. Antibiotic susceptibility of mycobacteria isolated from ornamental fish. *J Vet Res* 2022;66(1):69-76.
14. Griffith DE, Aksamit T, Brown Elliott BA, et al. An official ATS/DSA statement: diagnosis, treatment and prevention nontuberculous mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(4):367-416.
15. Mendel-Plaza M, Esteban J. Current treatment options for *Mycobacterium marinum* cutaneous infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2211258>

Väčšina pacientov, ktorí začali liečbu Tremfyu, pokračovala v liečbe dlhodobo^{1,2}

Tremfya®
(guselkumab)

77%

PsO pacientov
užívajúcich Tremfyu
ostávalo aj po 5 rokoch
stále na liečbe.*¹

88%

PsA pacientov
užívajúcich Tremfyu
ostávalo na liečbe aj
po 2 rokoch.*²

* Vráťane pacientov, ktorí boli na začiatku sledovania randomizovaní na Tremfyu, a pacientov, ktorí na ňu prešli z placeba v 16. týždni (PsO) a 24. týždni (PsA).^{1,2} 76,9 % pokračovalo v liečbe Tremfyu počas 252 týždňov¹ a 88 % pacientov dokončilo liečbu Tremfyu počas 100 týždňov sledovania.²
PsA – psoriatická artritída, PsO – psoriáza

Skrátená informácia o lieku TREMFYA®

Názov lieku a lieková forma: Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere. **Účinná látka:** Každá naplnená injekčná striekačka, resp. každé naplnené injekčné pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku. **Indikácie*:** Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Tremfya samotná alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (DMARD) nebola dostatočná alebo ju netolerovali. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Dávkovanie a spôsob podávania*:** Ložisková psoriáza: Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov (q8w). Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby. Psoriatická artritída: Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. U pacientov s vysokým rizikom poškodenia kĺbov možno podľa klinického úsudku zvážiť dávku 100 mg každé 4 týždne (q4w). V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď ani po 24 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby. Tremfya je určená na subkutánne použitie. Podrobné informácie nájdete v SPC. **Špeciálne skupiny pacientov*:** Nie je potrebná úprava dávky u pacientov vo veku ≥ 65 rokov. U pacientov vo veku ≥ 65 rokov, resp. ≥ 75 rokov sú dostupné obmedzené, resp. veľmi obmedzené informácie. Použitie Tremfy sa neskúmalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Bezpečnosť a účinnosť Tremfy u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. **Osobitné upozornenia*:** Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Guselkumab môže zvýšiť riziko infekcie. Pred začatím liečby sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulóza liečba sa má zvážiť pred začatím liečby u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie. Niektoré vážne reakcie z precitlivenosti sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivenosti, podávanie guselkumabu sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby sa má zvážiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným guselkumabom sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. Pred očakovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očakovaní. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou sa pozorovala zvýšená incidencia zvýšených hodnôt pečenejých enzýmov u pacientov liečených guselkumabom q4w v porovnaní s pacientmi liečenými guselkumabom q8w alebo placebom. Pri predpisovaní guselkumabu q4w pri psoriatickej artritíde sa odporúča vyhodnotenie pečenejých enzýmov na začiatku liečby a naďalej v rámci bežnej liečby pacienta. Ak sa spozoruje zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) a existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, liečba sa má dočasne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevylúči.* Podrobné informácie nájdete v SPC. **Nežiaduce účinky*:** Najčastejšou nežiaducou reakciou boli infekcie dýchacích ciest. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou boli do 24. týždňa v skupinách liečených guselkumabom častejšie hlásené nežiaduce udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz* (8,6 % v skupine s režimom q4w a 8,3 % v skupine s režimom q8w) ako v skupine s placebom (4,6 %) a takisto bola častejšie hlásená nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov u skupiny liečenej guselkumabom (0,9 %) ako v skupine s placebom (0 %). Počas 1 roka boli nežiaduce udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz hlásené u 12,9 % pacientov v skupine s režimom q4w a u 11,7 % pacientov v skupine s režimom q8w a nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená u 0,9 % pacientov liečených guselkumabom (po 24. týždni nebola skupina s placebom).* Podrobné informácie nájdete v SPC. **Predávkovanie*:** V prípade predávkovania sa musí pacient sledovať, či sa u ňo neobjavia akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, a okamžite sa musí podať vhodná symptomatická liečba. **Interakcie:** Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450. Bezpečnosť a účinnosť guselkumabu v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa v štúdiách so psoriázou nehodnotili. **Fertilita, gravidita a laktácia*:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Tremfy počas gravidity. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojčenie dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo nepoužívať liečbu Tremfy so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Tremfya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Balenie:** Tremfya je dostupná v baleniach obsahujúcich jednu naplnenú injekčnú striekačku a v multibalení obsahujúcich 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky, alebo v balení obsahujúcom jedno naplnené injekčné pero a v multibalení obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné perá. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C), chrániť pred mrazom a svetlom. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko. **Registračné čísla:** EU/1/17/1234/001, EU/1/17/1234/002, EU/1/17/1234/003, EU/1/17/1234/004. **Dátum poslednej revízie textu*:** 07/2022

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

Liek je viazaný na lekárske predpis. Liek je hrađený z verejného zdravotného poistenia v indikácii stredne závažná až závažná ložisková psoriáza u dospelých. Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa, prosím, s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). SPC je dostupná na vyžiadanie na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, s. r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/3240 8400, <https://www.janssen.com/slovakia/>

Literatúra: 1. Griffiths this CEM, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results From the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Prezentované na 16th Annual Coastal Dermatology Symposium, October 15-16, 2020. 2. McInnes IB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. Prezentované na Innovations in Dermatology Conference, March 16-20, 2021. Online.

Hidradenitis suppurativa asociovaná s MGUS (Monoklonálna gamapatia nejasného významu) – prehľad problematiky

Hidradenitis suppurativa associated with MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance) - a review

Mažgútová, E.¹, Péčová, K.jr.¹, Vorčáková, K.¹, Péč, J.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: erika.mazgutova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú základnú charakteristiku ochorenia hidradenitis suppurativa, asociovaného s monoklonálnou gamapatiou nejasného významu.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, MGUS

Abstract

The authors present the basic characteristics of diagnosis hidradenitis suppurativa, associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance.

Key words: hidradenitis suppurativa, MGUS

Hidradenitis suppurativa

Na druhom kongrese konanom v San Franciscu v marci 2009 a organizovanom Hidradenitis suppurativa Foundation bola konsenzuálne prijatá definícia ochorenia. Hidradenitis suppurativa (ďalej HS) je definovaná ako prítomnosť rekurentných, bolestivých, hlboko situovaných, okrúhlych nadozít končiacich v abscesoch alebo sinusových traktoch s hnisaním a s tvorbou hypertrofických jaziev apokrinných žliaz kože. Hidradenitis suppurativa je teda chronické, zápalové, opakujúce sa, vyčerpávajúce, a zoslabujúce organizmus postihnutého jedinca. Primárne je hidradenitis suppurativa ochorenie folikulov kože, obvyčajne prítomné po puberte s bolestivými, hlboko situovanými zápalovými léziami, v miestach výskytu apokrinných žliaz ako sú axily, inguinálna a genitoanálna oblasť. Ochorenie prvýkrát popísal v 18. storočí profesor Aristide Auguste Stanislas Verneuil, z čoho sa odvíja aj ďalší názov tohto ochorenia „maladie de Verneuil“. Celková prevalencia HS predstavuje hodnotu do 1,4 % populácie, často je však nesprávne diagnostikovaná, preto sa odhalí len u približne 1 % pacientov [1].

Patogenéza ochorenia doposiaľ nie je kompletne známa, napriek tomu poukazujú posledné výskumy na kombináciu genetických a environmentálnych

faktorov. Fajčenie a obezita sú jedny z najčastejších vonkajších faktorov, ktoré sa považujú za spúšťacie faktory pri rozvoji HS [2]. Existuje mnoho štúdií, ktoré zdôrazňujú význam genetických faktorov v etiopatogenéze HS, ktoré ukazujú, že 30 – 40 % pacientov uvádza výskyt ochorenia v rodinnej anamnéze. Okrem toho boli opísané familiárne formy HS podľa autozomálneho dominantného vzoru dedičnosti so 100 % penetráciou, ktoré sú spojené s mutáciami v podjednotkách gama-sekretázy. V patofyziológii zohráva primárnu úlohu oklúzia a následný zápal vlasového folikulu (Obr. 1, 2), ktoré sú spolu s vrodenou adaptívnou imunitnou dysreguláciou nevyhnutné k rozvoju klinickej HS. Samotná bakteriálna infekcia a kolonizácia sú považované len za sekundárny faktor, ktorý môže prispieť k progresii a zhoršeniu ochorenia [3].

Množstvo pacientov žije s nediagnostikovanou HS, nakoľko je veľmi problematické túto diagnózu s istotou potvrdiť. Samotná diagnostika spočíva v správnom interpretovaní a zhodnotení prejavov prítomných pri ochorení, vzhľadu kože a precíznej anamnézy. Doposiaľ nie je dostupný jednoznačný laboratórny test na potvrdenie diagnózy HS. V rámci diferenciálnej diagnostiky môžeme u HS uvažovať o množstve ďalších ochorení, najčastejšie ide o bežný absces,

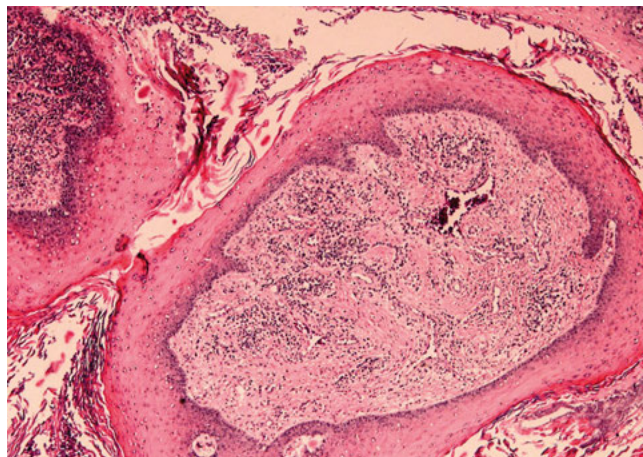
karbunkul alebo furunkul. Môžeme sem zaradiť ale aj ochorenia ako je pilonidálna cysta, aktinomykóza, lymfogranuloma venerum, alebo IBD ochorenia ako Crohnova choroba [4].

Liečba HS je zložitá a dlhodobá, správna voľba závisí najmä od závažnosti ochorenia a jeho individuálnym dopadom na život pacienta. Jednou z možností sú kortikosteroidy podávané vo vysokých dávkach, typické anti-neutrofilné agens sú aj dapson, kolchicín a thalidomid. U niektorých pacientov sú výsledky remisie popisované aj pri podávaní cyklosporínu a azathioprinu, avšak ich použitie je odporúčané najmä po zlyhaní odpovede na štandardné terapie prvej, druhej a tretej línie liečby. Z antibiotík viaceré výskumy poukazujú práve na klindamycín ako liek s najvýraznejším účinkom pri HS Hurley štádiu I. a II. Pri rozšírenom štádiu Hurley I. alebo miernom štádiu Hurley II. sa ukázalo ako prospešné použiť kombináciu klindamycín 300 mg s rifampicínom 600 mg dvakrát denne, kedy až 47 % pacientov udávalo remisiu ochorenia po 10 týždňoch, a viac ako 30 % pacientov uviedlo aspoň mierne zlepšenie. Dôležitú úlohu v liečbe HS zohráva práve biologická liečba. Štúdie ukázali, že najmä adalimumab a infliximab, monoklonálne protilátky proti TNF- α , sú účinné v liečbe stredne ťažkej až ťažkej formy HS a výrazným zlepšením kvality života pacienta. Dôležitým aspektom je tiež chirurgická intervencia, ktorá je však účinnejšia najmä po predchádzajúcej biologickej liečbe [5].

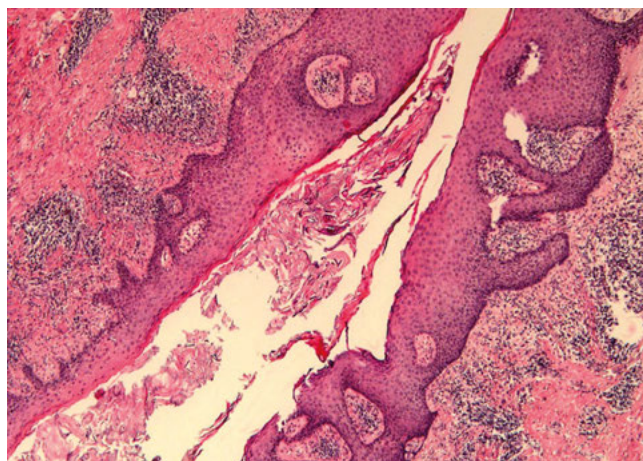
Monoklonálna gamapatia nejasného významu

Monoklonálna gamapatia je definovaná ako stav, pri ktorom sú monoklonálne protilátky alebo ich fragmenty produkované klonovou proliferáciou buniek B lymfocytovej línie. MGUS môže progredovať do širokého spektra hematologických ochorení, vrátane mnohopočetného myelómu, Waldenströmovej makroglobulinémie, AL amyloidózy a lymfómu. Na polyklonálnu hypergamaglobulinémiu u pacientov s hidradenitis suppurativa upozornili Hoffman a spol. [6]. Monoklonálna gamapatia nejasného významu (MGUS), označovaná aj ako benígna, je charakteristická troma kritériami – sérové hladiny M-proteínu menej ako 3 g/dL, výskyt nádorových plazmatických buniek kostnej drene menej ako 10 %, sérová koncentrácia monoklonálneho imunoglobulínu do 30,0 g/l [7]. Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu je nevyhnutné kontrolovať aj sérové hodnoty kappa a lambda reťazcov (referenčné hodnoty 3,30 - 19,4 mg/l) a voľných lambda reťazcov (referenčné hodnoty 5,7 - 26,3 mg/l) s normálnymi hodnotami pomeru kappa/lambda 0,26 - 1,65, pričom znížené hodnoty znamenajú klonalitu ľahkých reťazcov lambda a elevácia pomeru predstavuje naopak klonalitu ťažkých reťazcov kappa [8].

Nakoľko medzi MGUS a mnohopočetným myelómom je kontinuálny plynulý prechod, ktorý je signifikantný už od 10 rokov trvania MGUS a zvyšuje sa postupne



Obr. 1 • Hidradenitis suppurativa. Kožné sínusy s okolitým zmiešaným exsudatívnym a proliferatívnym zápalom (HE, 5x)



Obr. 2 • Sínusy so zápalovým infiltrátom nešpecifického charakteru (HE, obj. 5x)

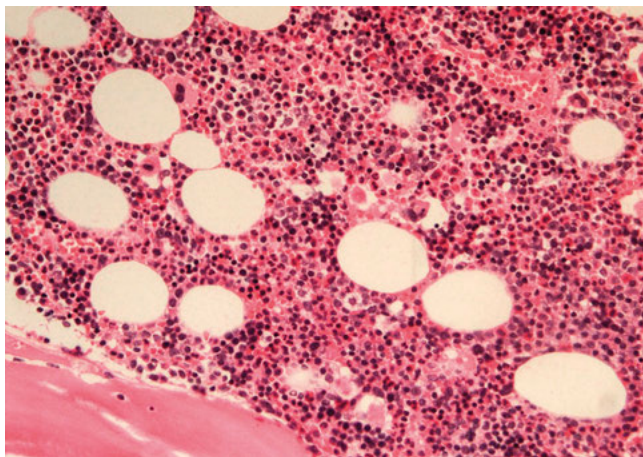
s odstupom času, skupinou International Myeloma Working Group (IMWG) boli stanovené medzinárodné platné diagnostické kritéria pre potvrdenie MGUS (2003-2005, revidované v roku 2010) [9, 10] – prítomnosť sérového M-proteínu menej ako 3,0 g/dl, sérová koncentrácia monoklonálneho imunoglobulínu nesmie presiahnuť hodnotu 30,0 g/dl, počet klonu plazmatických buniek v kostnej dreni predstavuje hodnotu do 10 %, plazmatická hladina vápnika, kreatinínu a hemoglobínu sa nachádza v rámci referenčných hodnôt, a teda nie je prítomná hyperkalcinémia (hodnoty sérového kalcia vyššie resp. rovné 11,5 mg/dL), renálna insuficiencia (sérový kreatinín vyšší, resp. rovný 2 mg/dL), anémia (hemoglobín pod 10 g/dL alebo nad 2 g/dL), nie sú prítomné žiadne lytické ložiská skeletu [10, 11], ani známky amyloidózy alebo poškodenia orgánu monoklonálnym imunoglobulínom, tzv. ochorenie depozít ľahkých reťazcov (light chain deposition disease) [12]. Spiaci mnohopočetný myelóm (smoldering multiple myeloma – SMM) je charakterizovaný prítomnosťou M-proteínu

v sére (paraproteín) v hodnotách vyšších, resp. rovných 3,0 g/dL a infiltráciou kostnej drene klonom plazmocytov hodnotou vyššou, resp. rovnou 10 % a neprítomnosťou tzv. CRAB kritérií pre mnohopočetný plazmocytóm.

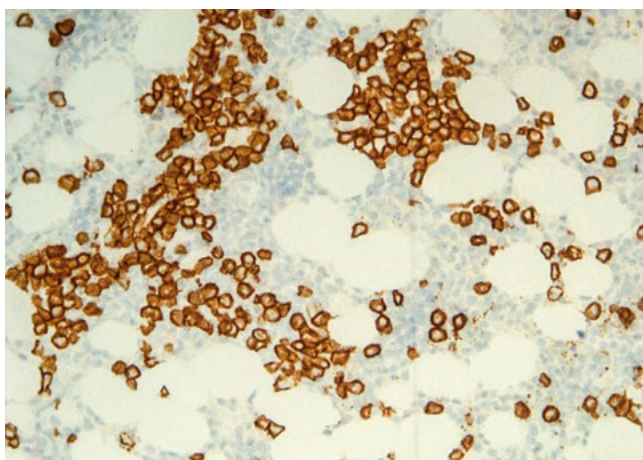
Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu v sére je okrem trepanobiopsie kostnej drene potrebné zamerať sa aj na laboratórne hodnoty krvného obrazu, základnej biochémie, vrátane kreatinínu a vápnika, vyšetriť kvalitatívne imunoglobulíny, beta-2-mikroglobulín, kvantitatívne imunoglobulíny v sére, laktát-dehydrogenázu a realizovať röntgenové vyšetrenie skeletu. Pre správnosť diagnostiky je potrebné vyšetrenia opakovať v cykle 6 mesiacov až jeden rok. Vyšetrenie monoklonálny imunoglobulín v sére a v moči je vhodné najmä u pacientov s prítomnosťou patologickej únavy, dlhodobej nevýkonnosti, bolesťami hlavy a kostí, pri zhoršenej funkcii obličiek, anémii a hyperkalcinémii, opakovaných infekciách, nefrotickom syndróme a periférnej neuropatii, ale aj pri idiopatickej kardiálnej insuficiencii. Okrem uvedeného sa môže monoklonálna gamapatia vyskytovať aj pri ďalších významných ochoreniach, vrátane dermatologických autoimunitných diagnózach, ako napríklad hidradenitis suppurativa, pyoderma gangrenosum alebo sclerodermia [12].

MGUS vo všeobecnosti postihuje približne 3 % celosvetovej populácie a vyskytuje sa častejšie u pacientov starších ako 50 rokov, s maximom vo veku 85 rokov a viac. Ťažká forma HS, predovšetkým štádium Hurley III. môže byť asociovaná a predstavovať príčinu vzniku monoklonálnej gamapatie IgG a IgA spolu so splenomegáliou, reaktívnou plazmocytózou kostnej drene (Obr. 3, 4, 5) s polyklonálnou dysproteinémiou pri chronickom ochorení MGUS, čo pri dlhoročnom trvaní výrazným spôsobom negatívne ovplyvňuje stav organizmu a vyčerpáva pacienta [13]. Napriek tomu, že HS môže byť asociovaná s mnohými systémovými ochoreniami, súvislosť medzi týmito ochoreniami s MGUS je pomerne raritná. Podľa najnovších štúdií predstavuje prevalencia hodnotu menej ako 5 % pacientov, zatiaľ čo napríklad pri ochorení pyoderma gangrenosum sa popisuje asociácia s MGUS u približne 10 % pacientov [14, 15].

V takýchto prípadoch je liekom voľby najmä biologická liečba adalimumabom, ktorá môže znamenať nielen stabilizáciu ochorenia HS, ale tiež pokles tvorby monoklonálnych protilátok a biochemických parametrov zápalu. Takýchto pacientov je nevyhnutné pravidelne monitorovať so sledovaním hladín amyloidu a v prípade progresie MGUS podávanú biologickú liečbu anti-TNF-alfa ukončiť [16]. Frekvencia výskytu MGUS v humánnej populácii je rasovo a etnicky rozdielna, vyšší výskyt MGUS je u obéznych jedincov [1], jedincov nad 50 rokov (3 % populácie), nad 70 rokov (5 % a viac), mužov, ako aj u osôb žijúcich na vidieku ako v mestách v dôsledku možného vplyvu pesticídov [2, 8]. Ochorenie MGUS je tiež charakterizované génovou nestabilitou, ako aj primárna chromozómová translokácia postihujúca často lokus pre ťažký reťazec imunoglobulínu 14q32, ďalej hyperdiploidita, delécia chromozómu 13 a pod. [3].



Obr. 3 • Hypercelulárna pulpa (HE, obj. 20x)



Obr. 4 • Kostná dreň s cca 30 % zrelých polyklonových plazmocytov (CD138+, obj. 20x)



Obr. 5 • Ťažká abscedujúca forma HS – štádium Hurley III

"Dent disease 2" predstavuje raritné genetické renálne tubulárne ochorenie, charakterizované prejavmi dysfunkcie proximálneho tubulu, s proteínúriou, hyperkalciúriou, nefrolitiázou, nefrokalcinózou až progresívnym zlyhaním obličiek.

Extrarenálne postihnutie je v tomto prípade pomerne časté, avšak môže byť mierneho rozsahu a nerozpoznateľné.

Hidradenitis suppurativa bola nedávno asociovaná s ochorením „Dent disease 2“ (ďalej DD2), nakoľko DD2 by mohla sprostredkovať stafylokokové kožné infekcie a tým poškodzovať dermoepidermálne spojenia. Jeden z prvých pacientov, u ktorých sa potvrdila popisovaná asociácia medzi prípadmi DD2 a HS vykazoval počas sledovania polyklonálnu gamapatiu [6]. U daného pacienta bolo ochorenie hidradenitis suppurativa diagnostikované v 7 rokoch veku, pričom tesne pred dovŕšením 18 rokov veku sa u neho objavili rozsiahle lézie najmä na trupe, v podpazuší a gluteálnej oblasti, svedčiace pre štádium Hurley III. Hodnota indexu poškodenia autozápalovým ochorením bola 6 (jeden bod pre proteinúriu, dva pre prítomnosť renálnej insuficiencie a tri pre kognitívnu poruchu), avšak tieto prejavy sú striktne asociované s ochorením DD2. Krvné testy ukázali eleváciu CRP 7,36 mg/dl, ferritínu 448 ng/ml, zvýšenú hodnotu sedimentácie erytrocytov a eleváciu IgG viac ako 3900 mg/dl. Vírusová sérológia, vyšetrenie krvného náteru a monoklonálne zložky v sére a v moči boli negatívne. Autoimunitné príčiny polyklonálnej gamapatie boli vylúčené. U pacienta boli realizované zobrazovacie vyšetrenie - USG abdomenu a RTG hrudníka, bez patologických nálezov. Hodnoty sérového kreatinínu predstavovali hodnotu 2,3 mg/dl a bola zahájená dvojmesačná perorálna liečba minocyklínom, namiesto kombinovanej terapie klindamycínu s rifampicínom. Dlhodobé užívanie perorálneho acitretínu a lokálneho klindamycínu viedlo k výraznému zlepšeniu kožných prejavov, znižovaniu hladiny IgG a zápalových parametrov, ale tiež k normalizácii laboratórnych výsledkov proteínov a hemoglobínu [17]. U popisovaného pacienta je možné tvrdiť, že závažnosť HS vyvolala systémový zápal kože a následne polyklonálnu gamapatiu. Ide o prípad dospievajúceho, postihnutého ťažkou formou HS a rozvíjajúcou sa sekundárnou PG, preto treba brať ohľad na vek vývoja HS u pacientov s DD2 v porovnaní s bežnou populáciou. U daného pacienta sa polyklonálna gamapatia vyvinula, keď mal takmer 18 rokov ako následok chronického zápalu kože, spôsobenom HS, ktorá mala trvanie už takmer 11 rokov. Je nesmierne dôležité pri diagnostike myslieť na existujúcu súvislosť medzi ochorením HS a DD2 [17].

AA amyloidóza je pomerne vzácnou komplikáciou prakticky každého chronicky prebiehajúceho zápalového ochorenia, chronickej infekcie alebo nádorového ochorenia. Za vyvolávajúci faktor sa považuje dlhodobá elevácia proteínu akútnej fázy, konkrétne SAA proteínu [18]. Hladiny sérového amyloidu A sú pod transkripčnou reguláciou pozápalových cytokínov, najmä TNF- α a IL-1b. Systémová amyloidóza je veľmi raritnou komplikáciou HS a doposiaľ bolo nahlásených len 17 prípadov tejto asociácie. Doba latencie na diagnostiku amyloidózy, po nástupe HS je medzi 3 a 51 rokmi. Vzhľadom na vek, pohlavie a etnicitu bola prevalencia rizika vzniku amyloidózy vyššia u pacientov s HS v porovnaní so zdravými jedincami. Hlavným sledovaným orgánom sú obličky a proteinúria predstavuje prvý klinický prejav až u 95 % pacientov. U pacientov s HS, u ktorých sa vyvinula amyloidóza, až 44,4 % pacientov progreduje do zlyhania obličiek, pričom rozsah samotného poškodenia obličiek určuje prognózu pacientov, ktorá bez adekvátnej liečby môže ohroziť život pacienta. Najpriaznivejšie výsledky predstavuje liečba inhibítormi TNF- α s biologikami, vrátane IL-17 A (secukinumab) a anti IL-1 (anakinra) [19, 20].

Hidradenitis suppurativa sa v niekoľkých prípadoch vyskytuje ako komorbidita tiež pri ochorení pyoderma gangrenosum. Vzhľadom na posledné štúdie je prevalencia komorbidita HS pri pyoderma gangrenosum vyššia vzhľadom na etnicitu u afroamerických pacientov v porovnaní s jedincami bielej rasy, a to 33 % ku 4 % populácie. Pyoderma gangrenosum asociovaná s HS predstavuje vyššiu prevalenciu v populácii u mladších pacientov. Posledné zistenia poukazujú na dobrý efekt infliximabu v liečbe pyodermy gangrenosum asociovej s HS, kombinovanej s ostatnými možnosťami systémovej terapie, vrátane TNF- α , IL-1b, IL-17 [20, 21].

Záver

Literárne údaje o spoločnom výskyte HS a MGUS sú zriedkavé. V skutočnosti sa však obidve ochorenia súčasne vyskytujú oveľa častejšie ako sa diagnostikuje, predovšetkým u ťažkých foriem HS Hurley III. Diagnosticky potvrdiť MGUS si okrem biochemických parametrov vyžaduje vyšetrenie kostnej drene. Pacientov s MGUS je potrebné dlhodobo pravidelne monitorovať pre možný prechod do plazmocytómu, a preto takéto prípady HS je nutné adekvátne liečiť, nezriedka aj s radikálnym chirurgickým odstránením lézií HS.

Literatúra

1. Péčová K.jr., Rohoň I, Madleňák M, Adamicová K, Adamík M. Progresia hidradenitis suppurativa / acne inversa na atypických miestach lokalizácie u pacienta liečeného adalimumabom a operačne. Liečba dermatovenerologických ochorení, 2017, 3:25-30.
2. Seivright J, Collier E, Grogan T, Shih T, Hogeling M, Shi VY, Hsiao JL. Pediatric hidradenitis suppurativa: epidemiology, disease presentation, and treatments. J Dermatol Treat. 2022; 33(4):2391-2393.
3. Chu CB, Yang CC, Tsai SJ. Hidradenitis suppurativa: Disease pathophysiology and sex hormones. Chin J Physiol. 2021; 64(6):257-265.

4. Andersen RK, Yazdanyar S, Ernst JM, Saunte DM. Concomitant Hidradenitis Suppurativa and Eruptive Xanthomas Presenting with Phimosis - The Importance of Timely Diagnosis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2020; 28(3):154-156.
5. Hayashi N, Hayama K, Takahashi K, Kurokawa I, Okazaki M, Kashiwagi T, Iwashita E, Terui T. Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: 12-week interim analysis of post-marketing surveillance in Japan. *J Dermatol.* 2022; 49(4):411-421.
6. Hoffman LK, Ghias M, Cohen SR, Lowers MA. Polyclonal hyperglobulinemia and elevated acute phase reactants in hidradenitis suppurativa. Doi: 10.1111/bjd.15958
7. Weinhold N, Johnson DC, Rawstron AC, Försti A, Doughty C, Vijayakrishnan J, Broderick P, Dahir NB, Begum DB, Hosking FJ, Yong K, Walker BA, Hoffmann P, Mühleisen TW, Langer C, Dörner E, Jöckel KH, Eisele L, Nöthen MM, Hose D, Davies FE, Goldschmidt H, Morgan GJ, Hemminki K, Houlston RS. Inherited genetic susceptibility to monoclonal gammopathy of unknown significance. *Blood.* 2014; 123(16):2513-2517; quiz 2593.
8. Saleum JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistère France. *J Clin Pathol* 1982; 35:63-68.
9. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J Haematol* 2003; 21(5):749-757.
10. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic multiple myeloma): IMWG consensus perspectives risk factors progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24:1121-1127.
11. Agarwal A, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: a review of the current understanding of epidemiology, biology, risk stratification and management of myeloma precursors disease. *Clin Cancer Res* 2012; 19(5):985-994.
12. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. *Hematology* 2013; 113(22), 478-487.
13. Fischer AH, Jourabchi N, Saami H, Khalifian, Lazarus GS. Spectrum of diseases associated with hidradenitis suppurativa. New insights on the diagnosis and therapy of comorbid HS. 2022; PMID: 3538510, DOI: 10.1111.
14. Phan K, Raiker R, Saxon D, Smith. The association between hidradenitis suppurativa and other comorbidities. 2022; (85), 593-597.
15. Machan, Achraf, Azendour, Hasna, Frikhd, Rachid, Hjira. The case of the patient with hidradenitis suppurativa associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. 2020; (5), 18-26.
16. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, Colby CL, Therneau TM, Clark R, Kumar SK, Bradwell A, Fonseca R, Jelinek DE, Rajkumar SV. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet.* 2010; 375(9727):1721-1728.
17. Marzuillo P, Piccolo V, Mascolo M, et. al. Patients affected by dent disease 2 could be predisposed to hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol. Venerol* 2018; 32:309-311.
18. Ozer I, Karacin C, Adisen E, Guz G, Ali GM. Two diseases one remedy? Systemic amyloidosis secondary to hidradenitis suppurativa. *Dermatol Ther.* 2020; 33:e14205.
19. Schandorff KD, Miller IM, Krstrup D, Jemec GB, Marckmann P. Renal amyloid and amyloidosis as a complication of hidradenitis suppurativa. *Clin Nephrol.* 2016; 86: 51-54.
20. Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A. Sex- and age-adjusted population analysis of prevalence estimates for hidradenitis suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017; 153(8):760-764.
21. Marzano AV, Cecherini I, Gattorno M, et. al. Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(27):e187.

Výskyt zápalových ochorení čriev u pacientov so psoriázou – prehľad problematiky

The occurrence of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis – a review

Rajcigelová, T., Vorčáková, K.

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

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

S novými možnosťami liečby psoriázy, predovšetkým cieľenou biologickou liečbou IL-17A sa dostáva do popredia otázka skríženého výskytu psoriázy so zápalovými ochoreniami čriev (IBD), keďže práve táto terapia môže vyvolať, či spôsobiť manifestáciu doposiaľ subklinických IBD. Súčasné štúdie sa zaoberajú objasnením ich vzájomného prepojenia na viacerých úrovniach – na genetickej, imunologickej, či na podklade črevnej dysbiózy.

Kľúčové slová: psoriáza, IBD, biologická liečba

Abstract

Nowadays, the question of the cross-occurrence of psoriasis with inflammatory bowel diseases (IBD) start to be more interesting because of new treatment options of psoriasis, especially targeted biological treatment with IL-17A. This type of treatment can cause and even lead to the manifestations of subclinical IBD. Recent studies have investigated a relationship between psoriasis and IBD involving genetics, immunity and bowel dysbiosis.

Key words: psoriasis, IBD, biologic treatment

Úvod

Psoriáza je imunologicky mediované, chronické zápalové ochorenie na genetickom podklade, ktoré okrem postihnutia kože môže mať aj systémový dopad. Psoriáza je považovaná za jeden z nezávislých rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení a môže byť súčasťou metabolického syndrómu [1 – 3]. Prehľad komorbidít asociovaných so psoriázou je zhrnutý v Tabuľke 1. Spolu s napredujúcim výskumom a dopĺňaním patologických ciest sa na trhu objavuje stále viac a viac cieľená liečba, ktorá je na jednej strane bezpečnejšia než štandardná systémová terapia, na druhej strane treba zvýšiť obozretnosť so zameraním sa na možný vývoj, alebo manifestáciu doposiaľ maskovaných komorbidít, predovšetkým IBD.

Psoriáza a IBD

Psoriáza a IBD patria medzi imunologicky mediované zápalové ochorenia, v ktorých zohráva dôležitú úlohu genetický podklad a cytokínová dysregulácia s prozápalovou odpoveďou. Zo štúdií vyplýva, že klinický obraz pacientov s IBD a súčasne prebiehajúcim aspoň jedným imunologicky mediovaným zápalovým ochorením, je agresívnejší, vyžadujú si chirurgické ošetrovanie či biologickú liečbu [4, 5].

V posledných rokoch bolo uverejnených viacero štúdií, ktoré potvrdili zvýšený výskyt IBD alebo psoriázy u pacientov liečených na jedno z týchto ochorení, než v kontrolnej skupine. Staršie dáta z roku

Tabuľka 1 • Komorbidity asociované so psoriázou (upravené podľa Santos Paim de Oliveira et al. [28])

Klasické	Psoriatická artritída
	Zápalové ochorenia čriev
	Psychologické a psychiatrické poruchy
	Uveitída
Vyvíjajúce sa	Metabolický syndróm
	Kardiovaskulárne ochorenia
	Ateroskleróza
	Nealkoholické tukové ochorenie pečene
	Lymfómy
	Spánkové apnoe
	Chronická obštrukčná choroba pľúc
	Osteoporóza
	Parkinsonova choroba
	Celiakia
V súvislosti so životným štýlom	Erektálna dysfunkcia
	Abúzus fajčenia
	Abúzus alkoholu
V súvislosti s terapiou	Anxieta
	Dyslipidémia (acitretin, cyklosporín)
	Nefrotoxicita (cyklosporín)
	Hypertenzia (cyklosporín)
	Hepatotoxicita (metotrexát, leflunomid, acitretín)
	Nádory kože (PUVA)

2001 a 2008 opisujú 2,9 násobné vyššie riziko rozvoja Crohnovej choroby (CD) u psoriatických pacientov a pacienti trpiaci na CD majú až 7 násobne vyššie riziko vzniku psoriázy v porovnaní so zdravou populáciou [6, 7]. Rozsiahla meta-analýza súboru pacientov liečených prostredníctvom anti-TNF α (z roku 2020) preukázala 3,6 %-nú prevalenciu psoriázy u pacientov s CD a 2,8 %-nú u pacientov s ulceróznou kolitídou (UC), a teda celková prevalencia psoriázy bola 6,7 % oproti 3,1 % v skupine pacientov s IBD neliečených biologikami [8]. Fu et al. vo svojej meta-analýze prezentovali 1,7 – 2,53 násobne zvýšené riziko vzniku CD a 1,75 násobne zvýšené riziko pre vznik UC [9]. Avšak viaceré publikácie sa zhodujú vo zvýšenom riziku vzniku CD vynímajúc UC. Cohen et al. potvrdili zvýšené riziko vzniku CD oproti UC (odds ratio 2,49 pre CD a 1,64 pre UC) v skupine pacientov s diagnostikovanou psoriázou v porovnaní s vekovo a pohlavne identickou kontrolnou skupinou [10]. Jedna z posledných rozsiahlych meta-analýz z roku 2022 zaoberajúca sa spoluvýskytom IBD s chronickými zápalovými ochoreniami kože prezentovala incidenciu novodiagnostikovaného IBD v danom súbore pacientov 1,73 na 1000 pacientov. V prípade psoriatických pacientov preukázali zvýšený výskyt predovšetkým CD, nie však UC [11]. Podobné výsledky publikovali aj Sun et al. Vo svojej štúdii nezaznamenali žiadne prepojenie psoriázy s UC. Na druhej strane pacienti so psoriázou mali až 35 % vyššie riziko vzniku CD a 42,5 % vyššie riziko rozvoja psoriázy v súbore pacientov s geneticky predisponovanou CD [12].

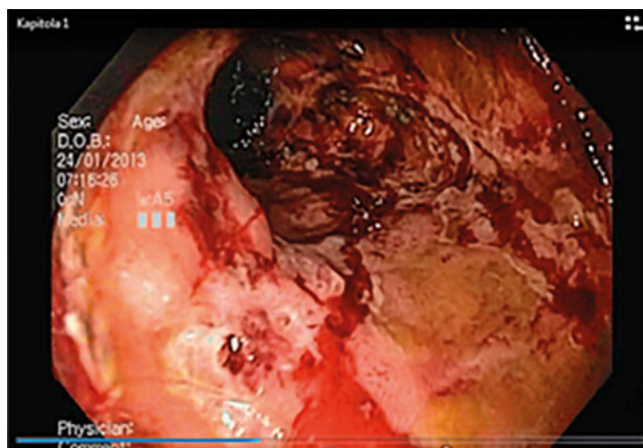
Vzájomné prepojenie psoriázy a CD (Obr. 1, 2), ktoré potvrdzujú mnohé rozsiahle štúdie môžu byť vysvetlené na rôznych úrovniach:

1. **Genetika** – chromozomálne lokusy pre individuálnu náchylnosť na psoriázu, CD a UC sa nachádzajú v tesnej blízkosti. Avšak každá z týchto klinických jednotiek má identifikované aj iné genetické lokusy. Náchylnosť na psoriázu spolu s náchylnosťou na CD má až 7 chromozomálnych lokusov, z čoho vyplýva ich spoločný genetický základ [13, 14].
2. **Črevná dysbióza** – variácie v črevnom mikrobióme spôsobujú zvýšenú črevnú permeabilitu a narúšajú imunitnú rovnováhu, ktorá následne môže viesť k zápalom kože [15].
3. **Imunologické mechanizmy** – podkladom imunologických mechanizmov, ktoré spájajú psoriázu a CD, môže byť dysbióza pôsobiaca ako bežná patogénna dráha, ktorá spôsobí Th17 mediovanú imunitnú odpoveď u geneticky predisponovaných jedincov. Navyše, IL-23 pravdepodobne podporuje proliferáciu a prežívanie Th17 buniek a zároveň indukuje uvoľňovanie cytokínov, čím sa prezentuje ako kľúčový regulátor cytokínov pri autoimunitných ochoreniach [16 – 18].

Na základe prebiehajúceho zápalového procesu a vyskytujúcich sa genetických rizík Binus et al. poukázali na zvýšený výskyt aj iných komorbidít ako je séronegatívna artritída, tyreoiditída, diabetes a lymfómy u pacientov so súbežne prebiehajúcou psoriázou a CD [19].



Obr. 1 • Generalizovaná forma psoriázy



Obr. 2 • Kolonoskopia colon ascendens, sliznicové prejavy m. Crohn

Zaujímavými boli štúdie zamerané na fenotyp a závažnosť psoriázy, či závažnosť IBD. Rozsiahla meta-analýza z roku 2022 prezentovala vznik miernejších prejavov predovšetkým palmoplantárnej či inverznej formy psoriázy u pacientov s IBD. Najnižšiu prevalenciu mala psoriáza nechtov [20]. Dánska národná štúdia preukázala pozitívnu rodinnú anamnézu na psoriázu u takmer ¼ pacientov s IBD. Riziko IBD u psoriatických pacientov bolo vyššie u žien než u mužov a u pacientov mladších ako 30 rokov. Mierna forma bola zaznamenaná častejšie než rozsiahla ložisková forma. Klinický priebeh CD u psoriatických pacientov bol závažnejší v porovnaní s kontrolnou skupinou. Riziko rozvoja IBD (aj CD aj UC) priamoúmerne korelovalo so závažnosťou psoriázy [21].

Spoločná imunologická cesta je hlavným určovateľom v imunologicky mediovaných ochoreniach. Ukazuje sa, že zápalové mediátory a cytokíny, ktoré sú zodpovedné za vznik IBD, predovšetkým TNF α , IL-17 a IL-23 sú rovnako dôležité v patogenéze psoriázy a hidradenitis suppurativa (HS). Toto patofyziologické prepojenie vysvetľuje efektivitu rovnakých systémových imunomodulačných liečiv využívaných nielen v liečbe psoriázy či HS, ale aj v terapii IBD. Tieto poznatky umožňujú súbežnú liečbu dvoch závažných klinických jednotiek jedným liečivom [22 – 24].

Preparáty anti-TNF α ako infliximab, adalimumab, golimumab či certolizumab a anti-IL 12/23 ako ustekinumab sú vhodné na liečbu psoriázy aj IBD.

Naopak etanercept, sekukinumab, ixekizumab a brodalumab sú neodmysliteľnou súčasťou liečby psoriázy, avšak môžu exacerbovať IBD. Guselkumab, antagonist IL-23 patrí medzi novšie preparáty určené na liečbu ťažkej a stredne ťažkej psoriázy, ktorý by mohol byť prínosom aj pre pacientov s CD. Inhibítory IL-23 zasahujú do Th1 a Th17 mediovanej imunitnej odpovede, ktorá je súčasťou patogenézy CD. Potenciálna účinnosť tohto preparátu je podložená aj geneticky, keďže gény kódujúce receptor pre IL-23 boli identifikované aj v súvislosti s CD [25 – 27].

Na základe dostupnej literatúry možno konštatovať, že vzájomné prepojenie medzi psoriázou a IBD, predovšetkým CD, je obojstranné. Zaujímavosťou je zvýšené riziko vzniku psoriázy u pacientov s IBD liečených biologikami v dôsledku možného rozvoja paradoxných reakcií.

Záver

Identifikácia komorbidít vrátane IBD je dôležitá z hľadiska ďalšieho manažmentu pacienta so psoriázou. Na základe zohľadnení všetkých diagnóz a subjektívnych ťažkostí pacienta možno pacientovi ponúknuť liečbu šitú na mieru. Avšak netreba zabúdať ani na možný vývoj paradoxných reakcií, ktoré môžu ovplyvniť ďalšie terapeutické smerovanie.

Literatúra

1. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad. Dermatol.* 1995; 32:982-986.
2. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25:529-34.2.
3. Naldi L, Mercury SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther.* 2010; 23:114-118.
4. Wilson JC, Furlano RI, Jick SS, et al. Inflammatory bowel disease and the risk of autoimmune diseases. *J Crohns Colitis.* 2016; 10:186-193.
5. Burisch J, Jess T, Egeberg A. Incidence of immune-mediated inflammatory diseases among patients with inflammatory bowel diseases in Denmark. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17:2704-2712.
6. Christophers E. Psoriasis: epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26:314-320.
7. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008; 159:2-9.
8. Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, et al. Global prevalence and bidirectional association between psoriasis and inflammatory bowel disease-a systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis.* 2020; 14:351-360.
9. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: a systemic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018; 154:1417-1423.
10. Cohen AD, Dreiherr J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009; 23:561-565.
11. Schneeweiss MC, Kirchesner J, Wyss R, et al. Occurrence of inflammatory bowel disease in patients with chronic inflammatory skin diseases: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2022; 187 (5):692-703.
12. Sun Y, Li Y et Zhang J. The causal relationship between psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel diseases. *Sci Rep.* 2022; 12:20526.
13. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet.* 1997; 6:1349-1356.
14. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *Am J Hum Genet.* 2012; 90:636-647.

15. Myers, B, Brownstone N, Reddy V, et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2019; 33 (6):101494.
16. Eppinga H, Konstantinov SR, Peppelenbosch MP, et al. The microbiome and psoriatic arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014; 16:407.
17. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J. Investig. Dermatol.* 2008; 128 (5):1064-1067.
18. Kobayashi, T, Okamoto S, Hisamatsu T, et al. IL-23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2008; 57 (12):1682-1689.
19. Binus AM, Han J, Qamar AA, et al. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26:644-650.
20. Attauabi M, Wewer MD, Bendtsen F, et al. Inflammatory Bowel Diseases Affect the Phenotype and disease Course of Coexisting Immune-Mediated Inflammatory diseases: A Systemic review With Meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*, 2022; 28:1756-1765.
21. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol* 2016; 175:487-492.
22. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2066-2078.
23. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314:1461-1463.
24. Schlapbach C, Hanni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:790-798.
25. Whitlock SM, Emos CW, Armstrong AW, et al. Management of psoriasis in patient with inflammatory bowel disease: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:383-394.
26. Macaluso FS, Orlando A, Cotton M. Anti-interleukin-12 anti anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther.* 201; 19:89-98.
27. Shaw CA, Kole LCS, Elewski BE. Association of psoriasis/psoriatic arthritis with inflammatory bowel disease influences management strategy. *To the Editor. JEADV* 2019; 33, e395-e436.
28. Santos Paim de Oliveira MF, Rocha BO et Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015; 90 (1):09-20.

KOŽA. KÍBY. BOLEŠŤ

SPOLU A BEZPEČNE

 **Cosentyx**[®]
secukinumab

Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Cosentyx 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere. Cosentyx 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Prezentácia:** Sekukinumab (rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka). Naplnené pero obsahuje 150 mg sekukinumabu v 1 ml. Naplnená injekčná striekačka obsahuje 75 mg sekukinumabu v 0,5 ml. **Indikácie:** ● Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých a pediatrických pacientov (dospievajúci a deti vo veku od 6 rokov), ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. ★ ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej hidradenitis suppurativa (HS, acne inversa) u dospelých s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu HS. ● Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, keď odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) nebola dostatočná. ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy (AS, axiálnej spondyloartritídy s rádiografickým dôkazom) u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná. Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpA) s objektívnymi prejavmi zápalu preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MRI) u dospelých bez adekvátnej odpovede na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID). ★ ● Juvenilná idiopatická artritída (JIA): Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou (ERA) u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu, alebo ju netolerujú. Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej juvenilnej psoriatickej artritídy (JPsA) u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu, alebo ju netolerujú. **Dávkovanie:** **Ložisková psoriáza u dospelých:** Odporúčaná dávka je 300 mg sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Na základe klinickej odpovede môže udržiavacia dávka 300 mg podaná každé 2 týždne poskytnúť ďalší prínos pre pacientov s telesnou hmotnosťou 90 kg alebo vyššou. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov:** Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti pacienta a podáva sa subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Každá dávka 75 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 75 mg. Každá dávka 150 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 150 mg. Každá dávka 300 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 300 mg alebo ako dve subkutánne injekcie po 150 mg. 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere nie je indikovaný na použitie u pediatrických pacientov s hmotnosťou <50 kg. ★ **Hidradenitis suppurativa (HS):** Odporúčaná dávka je 300 mg sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Na základe klinickej odpovede sa môže udržiavacia dávka zvýšiť na 300 mg každé 2 týždne. Každá dávka 300 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 300 mg alebo ako dve subkutánne injekcie po 150 mg. **Psoriatická artritída:** U pacientov so sprievadnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, prosím pozrite odporúčané dávkovanie pre ložiskovú psoriázu u dospelých. U pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu antiTNFα (*inadequate responders*, IR) je odporúčaná dávka 300 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. U ostatných pacientov je odporúčaná dávka 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Na základe klinickej odpovede sa dávka môže zvýšiť na 300 mg. **Axiálna spondyloartritída (axSpA) Ankylozujúca spondylitída (AS, axiálna spondyloartritída s rádiografickým dôkazom):** Odporúčaná dávka je 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Na základe klinickej odpovede sa dávka môže zvýšiť na 300 mg. Každá 300 mg dávka sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 300 mg alebo ako dve 150 mg subkutánne injekcie. **Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu (nr-axSpA):** Odporúčaná dávka je 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. ★ **Juvenilná idiopatická artritída (JIA):** Artritída spojená s entezitídou (ERA) a juvenilná psoriatická artritída (JPsA) Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti pacienta a podáva sa subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Každá dávka 75 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 75 mg. Každá dávka 150 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 150 mg. 150 mg a 300 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a v naplnenom pere nie sú indikované na použitie u pediatrických pacientov s hmotnosťou <50 kg. **Spôsob podávania:** Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov (vo veku 65 rokov a viac). Pero sa nesmie pretrepávať. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie, napr. aktívna tuberkulóza. **Upozornenia/Varovania:** Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. **Infekcie:** Po uvedení lieku na trh sa u pacientov používajúcich sekukinumab zaznamenali závažné infekcie. Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia sekukinumabu u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekárskeho pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky používajúce na infekciu. Ak u pacienta vznikne závažná infekcia, je potrebné pacienta dôsledne sledovať a sekukinumab sa má až do vymiznutia infekcie nemá podávať. Sekukinumab sa nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby sekukinumabom zväčšiť antituberkulóza liečba. ★ Pacienti s HS sú náchylnejší na infekcie. Počas klinických skúšaní pri HS boli infekcie početne vyššie ako pri psoriáze, väčšinou nezávažné, mierne až stredne závažné a nevyžadovali ukončenie alebo prerušenie liečby. **Zápalové ochorenie čriev (vrátane Crohnovej choroby a ulcerózneho kolitídy):** Sekukinumab sa neodporúča u pacientov so zápalovým ochorením čriev. Ak sa u pacienta objavia prejavy a príznaky zápalového ochorenia čriev alebo ak dôjde k exacerbacii už existujúceho zápalového ochorenia čriev, je potrebné ukončiť liečbu so sekukinumabom a začať s primeranou lekárskou starostlivosťou. **Reakcie z precitlivosti:** Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie sekukinumabu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba. **Osoby citlivé na latex:** Sniateľný kryt ihly v naplnenom pere Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne so sekukinumabom. Pacienti, ktorí dostávajú sekukinumab, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. Pred začatím liečby Cosentyxom sa odporúča, aby pediatrickí pacienti absolvovali všetky potrebné imunizácie podľa veku v súlade s aktuálnymi usmerneniami pre imunizáciu. **Súbežná imunosupresívna liečba:** Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní súbežného použitia iných imunosupresív a sekukinumabom. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní sekukinumabu u gravidných žien. Ženy v plodnom veku majú počas liečby a najmenej 20 týždňov po skončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na sekukinumab u dojčených detí treba rozhodnúť, či ukončiť liečbu, alebo ukončiť dojčenie počas liečby a do 20 týždňov po skončení liečby. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne so sekukinumabom. V klinických skúšaniach sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní sekukinumabu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. V skúšaní u pacientov s ložiskovou psoriázou sa nepozorovala žiadna interakcia medzi sekukinumabom a midazolamom (substrát CYP3A4). **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída a rinítída), časté: orálny herpes, bolesť hlavy, rinorea, hnačka, nauzea, únava. V klinických skúšaniach sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na sekukinumab. U pacientov s diagnózou psoriázy boli zriedkavo hlásené prípady exfoliatívnej dermatitídy. Profil bezpečnosti sekukinumabu sa vo všetkých indikáciách zhoduje. Profil bezpečnosti u pediatrických skúšaní bol zhodný s profilom bezpečnosti u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Dostupné veľkosti balenia:** 150 mg: 2 naplnené pero alebo multibalenie obsahujúce 6 naplnených pier (3 balenia po 2). 75 mg: 1 naplnená injekčná striekačka. **Registračné čísla:** EU/1/14/980/005, EU/1/14/980/007, EU/1/14/980/012. **Dátum poslednej revízie SPC:** Máj 2023

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

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

SK2306071590

 **NOVARTIS**

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

 **Cosentyx**[®]
secukinumab

REPETITÓRIUM

Bechçetova choroba

Adamicová, K.

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

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Profesor Hulusi Behçet, turecký dermatológ, v roku 1937 opísal chorobu (syndróm), ktorý dodnes nesie jeho meno [1].

Definícia

Bechçetova choroba (BCH) je chronické, relapsujúce, zápalové, vaskulárne ochorenie, ktoré sa považuje za autoinflatórne a často je multisystémové. BCH postihuje slizničné povrchy, kožu, oko, srdcovo-cievny systém, obličky, GIT, dýchací systém, močový systém, CNS, kĺby a krvné cievy [1, 2].

Základná charakteristika choroby

Opakujúce sa vredy úst a pohlavných orgánov (cca v 90 % prípadov); vaskulitídy krvných ciev (Obr. 1) a trombóza; pestré kožné prejavy a patologické zmeny. Ochorenie sa vyskytuje najmä v oblastiach Stredozemného mora a v Ázii [2].

Medzinárodné kritériá – bodový systém: skóre ≥ 4 indikuje diagnózu BCH [3]

- Očné lézie: 2 body
- Genitálna aftóza: 2 body
- Ústna aftóza: 2 body
- Kožné lézie: 1 bod
- Neurologické prejavy: 1 bod
- Cievne prejavy: 1 bod
- Pozitívny test patergie: 1 bod

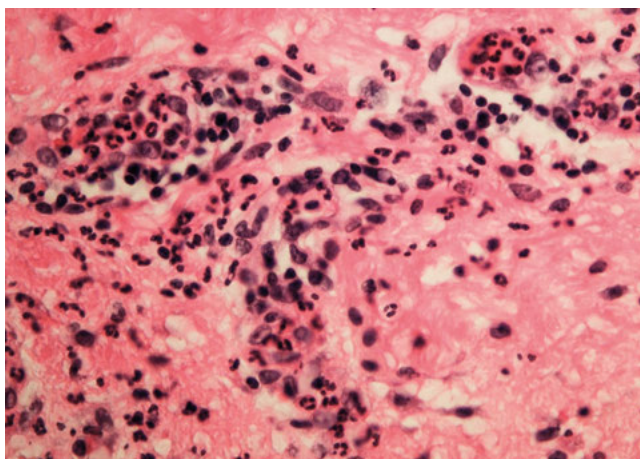
Mikroskopický nález

Ústne a genitálne vredy: nešpecifické; zmiešaný dermálny zápalový infiltrát perivaskulárny a na spodine vredu (Obr. 2).

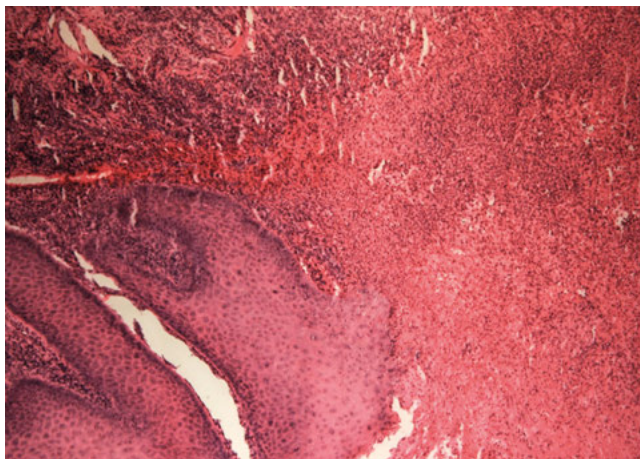
Lézie podobné erythema nodosum: septálna panikulitída; možno nájsť vaskulitídu (lymfocytárnu alebo neutrofilnú) a nekrobiózu.

Patologická reakcia: perivaskulárny infiltrát pozostáva z mononukleárnych buniek; možno nájsť infiltrát mastocytov a neutrofilov.

Papulopustulárne lézie: spongióza, bazálna vakuolizácia keratinocytov, intraepidermálne pustuly, hnisavá folikulitída.



Obr. 1 • Leukocytoklastická vaskulitída, nie je špecifickým prejavom BCH, avšak jej výskyt pri tejto diagnóze je takmer pravidelný



Obr. 2 • Ulcerácie sliznice sa tiež často vyskytujú ako nešpecifický prejav ochorenia. Pri zistení kombinácií týchto zmien je potrebné uvažovať o BCH

Tromboflebitída: tromby v lúmenoch ciev, perivaskulárny zápalový infiltrát.

Leukocytoklastická vaskulitída [2, 3].

Diferenciálna diagnostika

Lokalizovaná chronická fibrotizujúca vaskulitída

- **Klinický nález:** erytematózne noduly na dolných končatinách.
- **Histopatologický nález:**
 - hustá koncentrická a lamelárna fibróza, ložiská neutrofilnej nukleárnej drte, riedky infiltrát histiocyto, neutrofilov, eozinofilov a lymfocytov;
 - nie sú prítomné granulómy;
 - nie je žiadne postihnutie podkožného tuku;
 - mikrobiologický nález - tkanivové kultúry na mikroorganizmy sú negatívne;
 - hodnotenia systémových vaskulítid a porúch spojivového tkaniva sú negatívne.

Chronické granulomatózne ochorenie (CGD) [2, 3]

Primárna imunodeficiencia; genetické mutácie v ktoromkoľvek zo 4 génov v komplexe nikotínamid adenín dinukleotid fosfát oxidázy; zhoršený oxidačný stres po fagocytóze.

Klinické znaky: tvorba abscesov a granulomatózne lézie na koži a slizniciach, pľúcach, pečeni a lymfatických uzlinách. Bola hlásená recidivujúca orálna ulcerácia bez genitálnych alebo kožných lézií. Pozitívny test pri použití nitrotetrazólievej modrej/nitroblue tetrazolium/(NBT).

Periodická horúčka, aftózna stomatitída, faryngitída a cervikálna adenitída (PFAPA) [2, 3]

- nededičný syndróm periodickej horúčky;
- abnormálna IL1 β signalizácia;
- prerušované epizódy vysokej horúčky spojené s aspoň jedným z príznakov uvedených v jeho názve;
- horúčka trvá 3 - 7 dní s obdobiami zdravia medzi záchvatmi. Žiadna nebude spĺňať kritériá pre BCH.

Zápalové ochorenie čriev

- výrazné prekrývanie medzi klinickými znakmi zápalového ochorenia čriev a BCH, vrátane orálnych ulcerácií, podobných kožných prejavov, artritídy a uveitídy;
- zhrubnutie dolnej pery a charakteristické zmeny v ústnej sliznici by skôr naznačovali Crohnovu chorobu ako BCH;
- perianálne abscesy, fistuly, striktúry sa vyskytujú častejšie pri Crohnovej chorobe;
- prítomnosť nekazeózných granulómov a absencia vaskulitídy v malých žilách a venulách svedčí proti BCH [3, 4]

Literatúra

1. Shimizu T, Ehrich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet disease (Behçet syndrome). Seminar of arthritis and rheumatism. Vol VIII. No4. 1974.
2. Elbendary A. Behçet disease. Pathology Outlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skinntumorbhchetdisease.html>. Accessed April 30th, 2023.
3. Multicentric study. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:338-347.
4. Pain CE: Juvenile - onset Behçet's syndrome and mimics. Clin Immunol 2020;214:108381.

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 jednotlivito ako samostatné súbory na pamäťové médium (optimálne CD) a označte obdobne ako text a tabuľky („Horakova_Crohn_obr./jpg.“). Overte si, či je každý obrázok citovaný v texte.

Obrázky je treba dodať v potrebnom tlačovom rozlíšení 300 dpi, obrázok v šírke jedného stĺpca v časopise musí mať minimálnu šírku 1004 pixelov (85 mm).

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 neštrukturovanom súhrne a 250 slov pri štrukturovanom 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. Štrukturovaný súhrn musí obsahovať nasledujúce súčasti: Cieľ, Súbor a metodika, Výsledky, Závery. Pod súhrnom autor uvedie 3 – 10 kľúčových slov alebo krátkych slovných spojení. Redakcia uvíta, ak autori poskytnú i kvalitnú anglickú verziu súhrnu. Pokiaľ sa v abstrakte vyskytujú špecializované a neobvyklé výrazy, je vhodné uviesť v slovenskej verzii abstraktu, v zátvorke anglický termín (pokiaľ je autorovi známy). V súhrne ani v kľúčových slovách nepoužívajte skratky.

Text článku

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

Literatúra

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

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

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

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

Poznámky

Pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou
ATOPICKOU DERMATITÍDOU

olumiant[®]
(baricitinib) tablety

Vstúpte za hranice MOŽNOSTÍ



Zlepšenie kožných príznakov



Úľava od kožnej bolesti



Úľava od svrbenia



Zlepšenie spánku

Skrátená informácia o lieku: Olumiant 2 mg a 4 mg filmom obalené tablety. **Účinná látka:** baricitinib. **Indikácie:** stredne ťažká až ťažká aktívna reumatoidná artritída u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne reagovali na jedno alebo viac chorôb modifikujúcich antireumatiká, alebo ktorí ich netolerujú. Baricitinib sa môže použiť v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom. Stredne ťažká až ťažká atopická dermatitída u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Ťažká ložisková alopecia u dospelých pacientov. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Osobitné upozornenia:** Baricitinib sa má používať iba vtedy, ak nie sú dostupné žiadne iné liečebné alternatívy pre pacientov vo veku 65 rokov a starších; s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia alebo iných kardiovaskulárnych rizikových faktorov (ako sú súčasní alebo bývalí dlhodobí fajčiari); s rizikovými faktormi malignity (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze). Užívanie baricitinibu sa neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu < 30 ml/min a pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene. Klinické skúsenosti s pacientmi vo veku > 75 rokov sú veľmi obmedzené. U pacientov s aktívnymi, chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami sa majú pred začiatkom liečby dôkladne zvážiť riziká aj prínosy liečby baricitinibom. Keďže výskyt infekcií je vo všeobecnosti vyšší u starších ľudí a v populácii diabetikov, pri liečbe starších pacientov a pacientov s cukrovkou je potrebná opatrnosť. Ak sa objaví infekcia, pacienta je potrebné dôkladne sledovať a ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu, liečba baricitinibom sa má dočasne prerušiť. Pred začiatkom liečby majú byť pacienti vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Baricitinib sa nemá podávať pacientom s aktívnou TBC. U pacientov, u ktorých boli počas štandardnej liečby pozorované hodnoty ANC < 1 x 10⁹ buniek/l, ALC < 0,5 x 10⁹ buniek/l alebo hladina hemoglobínu < 8 g/dl, sa nemá začať s liečbou, alebo sa má liečba dočasne prerušiť. Ak sa u pacienta objaví herpes zoster, liečba baricitinibom sa má dočasne prerušiť až do vyliečenia epizódy. Skrining na vírusovú hepatitídu sa má uskutočniť pred začiatkom liečby baricitinibom. Ak sa zistí HBV DNA, je potrebné poradiť sa s hepatológom, aby sa zistilo, či je prerušenie liečby odôvodnené. Neodporúča sa očkovanie živými, oslabenými vakcínami v priebehu alebo bezprostredne pred liečbou baricitinibom. Pred začatím liečby baricitinibom sa odporúča, aby všetkým pacientom boli poskytnuté aktuálne informácie o imunizácii v súlade so súčasnými očkovacími pravidlami. Lipidové parametre sa majú hodnotiť približne 12 týždňov po začiatku liečby baricitinibom a následne sa pacienti majú liečiť v súlade s medzinárodnými klinickými smernicami pre hyperlipidémiu. U pacientov liečených baricitinibom bolo hlásené od dávky závislé zvýšenie aktivity ALT a AST. Ak sa počas štandardnej liečby pacienta pozoruje zvýšenie ALT alebo AST a existuje podozrenie na liekom spôsobené poškodenie pečene, liečba baricitinibom sa má dočasne prerušiť. U pacientov užívajúcich JAK inhibítory vrátane baricitinibu boli hlásené lymfómy a iné malignity. Pravidelné kožné vyšetrenie sa odporúča všetkým pacientom, najmä tým, ktorí majú rizikové faktory rakoviny kože. V retrospektívnej observačnej štúdii s baricitinibom u pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozoroval vyšší výskyt prípadov žilového tromboembolizmu (ZTE) v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF. U pacientov so známymi rizikovými faktormi ZTE inými ako kardiovaskulárne rizikové faktory alebo rizikové faktory malignity sa má baricitinib užívať s opatrnosťou. Rizikové faktory ZTE iné ako kardiovaskulárne faktory alebo faktory malignity zahŕňajú ZTE v anamnéze, pacientov, ktorí majú podstúpiť závažnú operáciu, imobilizáciu, užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo substituicnej hormonálnej liečby a dedičnú poruchu koagulácie. Ihneď vyšetrite pacientov s prejavmi a príznakmi ZTE a prerušte liečbu baricitinibom u pacientov s podozrením na ZTE. V retrospektívnej observačnej štúdii baricitinibu u pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozoroval vyšší výskyt závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE) v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF. Baricitinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s divertikulovou chorobou. Pacientov, u ktorých sa nanovo vyskytli abdominálne prejavy a príznaky, je potrebné urýchlene vyšetriť. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených baricitinibom boli zvýšený LDL cholesterol, infekcie horných dýchacích ciest, bolesť hlavy, herpes simplex a infekcie močových ciest. Závažná forma pneumónie a herpesu zoster sa vyskytovala menej často u pacientov s reumatoidnou artritídou. Ďalšie nežiaduce reakcie (časté a menej časté): gastroenteritída, folikulitída, trombocytoza, nevoľnosť, bolesť brucha, zvýšené ALT, vyrážka, akné, zvýšená kreatinínová hladina, neutropénia, opuch tváre, urtikária, hypertriglyceridémia, hlboká žilová tromboza, pľúcna embólia, divertikulitída, zvýšené AST, zvýšenie hmotnosti. **Interakcie:** kombinácia s biologickými DMARD, biologickými imunomodulátormi ani s inými JAK inhibítormi sa neodporúča, pretože nemožno vylúčiť riziko ďalšej imunosupresie. Údaje o užívaní baricitinibu so silnými imunosupresivami pri reumatoidnej artritíde (napr. azatioprinom, takrolimom, cyklosporínom) sú obmedzené a pri užívaní týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť. Pri atopickej dermatitíde a ložiskovej alopecii sa kombinácia s cyklosporínom či s inými účinnými imunosupresivami ešte neskúmala a ani sa neodporúča. **Dostupné liekové formy:** filmom obalená tableta, 2 mg alebo 4 mg baricitinibu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka baricitinibu je 4 mg raz denne. Dávka 2 mg raz denne sa odporúča pre pacientov s vyšším rizikom vonného tromboembolizmu, MACE a malignity, pre pacientov vo veku > 65 rokov a pre pacientov s chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze. U pacientov, ktorí nedosiahnu dostatočnú kontrolu aktivity ochorenia s dávkou 2 mg raz denne, sa môže zvážiť dávka 4 mg raz denne. Dávku 2 mg raz denne treba zvážiť u pacientov, ktorí dosiahli trvalú kontrolu ochorenia s dávkou 4 mg raz denne a sú vhodní na znížovanie dávky. Dávka 2 mg raz denne je odporúčaná u pacientov s klírensom kreatinínu od 30 do 60 ml/min a u pacientov liečených inhibítormi OAT3 so silným inhibičným potenciálom. **Gravidita a laktácia:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko. **Registračné číslo:** Olumiant 2 mg filmom obalené tablety EU/1/16/1170/001-008, Olumiant 4 mg filmom obalené tablety EU/1/16/1170/009-016. **Doba použiteľnosti:** 3 roky. **Podmienky uchovávaní:** žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. **Dátum poslednej revízie textu:** marec 2023. *Všimnite si, prosím, zmeny v informácii o lieku. Vydaj lieky je viazaný na lekársky predpis. Liek je v indikácii stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy a ťažkej atopickej dermatitídy hradený z verejného zdravotného poistenia. Pred predpisovaním sa prosím zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Podrobné informácie o lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>, alebo na adrese: Eli Lilly Slovakia s.r.o., Svätoplukova II. 18892/2 A, 821 08 Bratislava - mestská časť Ružinov, tel: +421 2 2066 3111.

Referencia: SPC Olumiant

Dátum schválenia materiálu: 05/2023

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

PP-BA-SK-0285

Lilly

Skyrizi® (rizankizumab)

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



Psoriáza (PsO) ^{1#}

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



Psoriatická artritída (PsA) ^{1#}

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



Crohnova choroba (CD) ^{1#}

Skratená informácia o lieku

Názov lieku: Sskyri 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Sskyri 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Sskyri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Sskyri 600 mg koncentrát na infúziu roztok*, Sskyri 360 mg injekčný roztok v náplni*. **Zloženie:** Sskyri 75 mg: 75 mg rizankizumabu v 0,83 ml injekčného roztoku, Sskyri 150 mg: 150 mg rizankizumabu v 1 ml injekčného roztoku, Sskyri 600 mg: 600 mg rizankizumabu v 1 injekčnej liekovke s 10 ml injekčného roztoku*, Sskyri 360 mg: 360 mg rizankizumabu v 1 náplni s 2,4 ml injekčného roztoku*. **Terapeutické indikácie:** Stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Aktívna psoriatická artritída: samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) u dospelých, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na jeden alebo viac DMARD. Stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo biologickú liečbu, alebo na ňu prestali reagovať, prípadne ju netolerovali. *** Dávkovanie a spôsob podávania:** Ložisková psoriáza a psoriatická artritída: odporúčaná dávka je 150 mg (dve 75 mg injekcie alebo jedna 150 mg injekcia) podávaná subkutánnou injekciou v 0. týždni, 4. týždni a následne každých 12 týždňov. V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď po 16 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby. U niektorých pacientov s ložiskovou psoriázou a úvodnou čiastočnou odpoveďou môže dôjsť k následnému zlepšeniu zdravotného stavu pri pokračovaní liečby po 16 týždňoch. Crohnova choroba: odporúčaná dávka je 600 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0. týždni, 4. týždni a 8. týždni, po ktorej nasleduje 360 mg subkutánnou injekciou v 12. týždni a potom každých 8 týždňov. *** V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny terapeutický prínos po 24 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby.** Starší pacienti (65 rokov a viac), pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene a pacienti s nadváhou: nie je potrebná úprava dávkovania. **Kontraindikácie:** precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Infekcie: rizankizumab môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neodzní alebo nie je adekvátne liečená. Tuberkulóza: pacienti majú byť pred začatím liečby vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Pacienti, ktorí dostávajú rizankizumab, majú byť monitorovaní na prejavy a symptómy aktívnej TBC. Pred začatím liečby rizankizumabom má byť zvážená liečba TBC u pacientov s latentnou alebo aktívnou TBC v anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátnu liečbu. Imunizácia: pred začatím liečby sa má zvážiť ukončenie všetkých príslušných očkovaní podľa aktuálnych odporúčaní pre imunizáciu. Ak bola pacientovi podaná živá vakcína (vírusová alebo bakteriálna), odporúča sa so začatím liečby rizankizumabom počkať najmenej 4 týždne. Pacientom liečeným rizankizumabom sa počas liečby a najmenej 21 týždňov po ukončení liečby nesmú podávať živé vakcíny. Precitlivenosť: ak sa vyskytne ťažká hypersenzitívna reakcia, podávanie rizankizumabu sa má okamžite ukončiť a má sa začať príslušná liečba. **Liekové a iné interakcie:** nepredpokladá sa, že rizankizumab podlieha metabolizácii pečeňovými enzýmami alebo vylučovaniu obličkami. Nepredpokladajú sa liekové interakcie medzi rizankizumabom a inhibítormi, indukčnými alebo substrátmi enzýmov metabolizujúcich lieky a nie je potrebná úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť rizankizumabu v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických liekov, alebo s fototerapiou neboli hodnotené. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a po dobu najmenej 21 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu rizankizumabu v gravidite. Nie je známe, či sa rizankizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby rizankizumabom pre matku pri zvažovaní rozhodnutia o ukončení/nezatčení liečby rizankizumabom. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie horných dýchacích ciest; časté: infekcie tinea, bolesť hlavy, pruritus, vyrážka*, únava, reakcie v mieste vpichu; menej časté*: urtikária*. **Balenie:** Sskyri 75 mg: 2 naplnené injekčné striekačky*, Sskyri 150 mg: 1 naplnené pero alebo 1 naplnená injekčná striekačka, Sskyri 600 mg: 1 injekčná liekovka, Sskyri 360 mg: 1 náplň a 1 „on-body“ injektor*. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko. **Registračné číslo:** Sskyri 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/001, Sskyri 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere: EU/1/19/1361/002, Sskyri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/003, Sskyri 600 mg koncentrát na infúziu roztok: EU/1/19/1361/004*, Sskyri 360 mg injekčný roztok v náplni: EU/1/19/1361/005*. **Dátum revízie textu:** 02/2023. Vydaj lieku je viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania.

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

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

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

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

* plné znenie indikácie v SPC lieku Sskyri

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

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

SK-SKZ-230001

09/02/2023

abbvie