

4/2015

Ročník 3

ISSN 1339-5297

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov
z oblasti lekárskeho vied

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine

4/2015
Ročník 3
ISSN 1339-5297

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov
z oblasti lekárskeho vied

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Redakčná rada

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc.

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe

MUDr. Peter Kozub, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. Peter Lipovský

MUDr. Soňa Málišová

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Doc. MUDr. Martin Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Pěčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Vydavateľ

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

Adresa pre korešpondenciu:

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

Návrh obálky, grafická úprava:

Mgr. Art. Eva Brezinová, ARTD; BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, e-mail: beriss@beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

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

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

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

Dátum vydania: december 2015

©2015, B E M E R, s.r.o.



EDITORIAL

Vážení čitatelia,

najprv nám dovoľte úprimne sa poďakovať za doterajšiu spoluprácu.

V Novom roku 2016 Vám prajeme veľa zdravia, rodinného šťastia a pracovnej pohody, veľa radostných a pekných dní, ktoré Vás duševne obohatia. Tiež Vám prajeme veľa zaujímavých článkov s najnovšími poznatkami o patogenéze, diagnostike a liečbe závažných dermatovenerologických ochorení, tak aby ste so záujmom čítali náš časopis a vždy sa tešili na nové jeho čísla.

Za redakčnú radu

Juraj Pěč

OBSAH

3	<p>Sekukinumab - nový liek v liečbe psoriázy Secukinumab - a new drug for the treatment of psoriasis Bieliková, M., Urbanček, S.</p>
6	<p>Stredne ťažká až ťažká psoriáza – chronické systémové zápalové ochorenie Moderate to severe form of psoriasis – a chronic inflammatory disease Vorčáková, K., Pěčová, T., Turoňová, L.</p>
10	<p>Extramamárny m. Paget genitonálnej oblasti Extramammary m. Paget in the genitoanal region Pappová, T., Pěč, J., Adamicová, K.</p>
14	<p>Kožné zmeny pri chronickej venóznej insuficiencii Dermatological changes associated with the chronic venous insufficiency Mazuchová, J., Pěč, M., Halašová, E., Mazuch, J., Zelník, Š., Krkošková, K., Javorka, K.</p>

Prvá a jediná biologická liečba schválená
EMA do prvej línie systémovej liečby mierne
závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy*1

Dosiahnite takmer čistú až čistú kožu²

8 z 10 pacientov liečených Cosentyxom
dosiahlo odpoved' PASI 90 v 16. týždni liečby²

Skrátená informácia o lieku Cosentyx 150 mg

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

Názov lieku: Cosentyx 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere **Prezentácia:** Sekukinumab [rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka, selektívna proti interleukínu 17A]. Každé naplnené pero obsahuje 150 mg sekukinumabu v 1 ml. **Indikácie:** ● Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. ● Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, keď odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu [disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD] nebola dostatočná. ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná. **Dávkovanie:** **Ložisková psoriáza:** Odporúčaná dávka je 300 mg sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. **Psoriatická artritída:** U pacientov so sriednodnu stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu antiTNF α [inadequate responders, IR] je odporúčaná dávka 300 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. U ostatných pacientov je odporúčaná dávka 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. **Ankylozujúca spondylitída:** Odporúčaná dávka je 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. **Spôsob podávania:** Každá dávka 300 mg sa podáva ako dve subkutánne injekcie po 150 mg. Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov (vo veku 65 rokov a viac). **Kontraindikácie:** Závažné reakcie z precitlivosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Upozornenia/Varovania:** **Infekcie:** Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia Cosentyxu u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky poukazujúce na infekciu. Ak u pacienta vznikne závažná infekcia, je potrebné pacienta dôsledne sledovať a Cosentyx sa mu až do vymiznutia infekcie nemá podať. Cosentyx sa nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby Cosentyxom zväziť antituberkulóza liečba. **Crohnova choroba:** Pacienti, ktorí sa liečia Cosentyxom a majú Crohnovu chorobu, majú byť dôsledne sledovaní. **Reakcie z precitlivosti:** Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie Cosentyxu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba. **Osoby citlivé na latex:** Snímateľný kryt naplneného pera Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súčasne s Cosentyxom. Pacienti, ktorí dostávajú Cosentyx, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súčasne s Cosentyxom. V klinických skúšaní sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní Cosentyxu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní sekukinumabu u gravidných žien. Ženy v plodnom veku majú počas liečby a najmenej 20 týždňov po skončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na sekukinumab u dojčených detí treba rozhodnúť, či ukončiť liečbu, alebo ukončiť dojčenie počas liečby a do 20 týždňov po skončení liečby. **Nežiaduce účinky:** Profily bezpečnosti pozorované u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, alebo ankylozujúcou spondylitídou liečených Cosentyxom sa zhodujú. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek boli infekcie horných dýchacích ciest [najčastejšie nazofaryngitída a rinítida]. Zvýšil sa výskyt kandidózy sliznice alebo kože, ale tieto prípady boli ľahké až stredne ťažké, nie závažné, reagovali na štandardnú liečbu a nevyžadovali prerušenie liečby. Menej často (u 0,5 % pacientov liečených sekukinumabom) sa pozorovala neutropénia, vo väčšine prípadov bola mierna, prechodná a reverzibilná. V klinických skúšaní sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na Cosentyx. Protilátky proti sekukinumabu sa vytvorili u menej ako 1 % pacientov liečených Cosentyxom počas liečby trvajúcej do 52 týždňov. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Balenie:** 2 naplnené pera **Registračné číslo:** EU/1/14/980/005 **Dátum poslednej revízie:** November 2015

Poznámka: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpisovaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava, Tel.: +421 2 5070 6111, Fax: +421 2 5070 6100, www.novartis.sk

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

Literatúra: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Cosentyx, www.ema.europa.eu 2. Thaçi D et al. J Am Acad Dermatol 2015. In press; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.013>.

Sekukinumab - nový liek v liečbe psoriázy

Secukinumab - a new drug for the treatment of psoriasis

Bieliková, M., Urbanček, S.

Dermatovenerologická klinika SZU, FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

korešpondencia: marianna.kuklova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú nový liek sekukinumab, plne ľudskú monoklonálnu protilátku zameranú na IL-17, určený na liečbu psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. V klinických štúdiách sekukinumab dokázal superioritu voči etanerceptu aj ustekinumabu. Bezpečnostný profil sekukinumabu bol porovnateľný s bezpečnostným profilom etanerceptu v klinickom skúšaní.

Kľúčové slová: psoriáza, sekukinumab

Abstract

The authors present secukinumab a new drug, a human IL-17 inhibiting monoclonal antibody, for the treatment of psoriasis, psoriaticarthritis and ankylosing spondylitis. Secukinumab has shown superior efficacy to etanercept and ustekinumab in clinical trials. The secukinumab safety profile was similar to the safety profile of etanercept in clinical trials.

Keywords: psoriasis, secukinumab

Úvod

Vrcholom systémovej liečby psoriázy v súčasnosti je biologická liečba. Aktuálne môžeme hovoriť o 10 rokoch používania biologík v liečbe psoriázy, pretože odbor dermatológie je jedným z prvých odborov, kde sa biologická liečba začala úspešne používať práve na liečbu psoriázy. Biologické lieky, čiže modifikátory biologickej odpovede, sú vysokomolekulárne bielkoviny alebo polypeptidy, vyrobené technikami genetického inžinierstva, interferujúce so špecifickými komponentmi autoimunitnej odpovede. Vykazujú vysokú účinnosť, dobrú znášanlivosť, lepšiu dlhodobú bezpečnosť, jednoduchý spôsob aplikácie a nízky interakčný potenciál s ostatnými liekmi. Biologická liečba je určená pre pacientov so stredne ťažkou a ťažkou ložiskovou psoriázou, u ktorých zlyhala predchádzajúca systémová liečba alebo fototerapia pre nedostatočnú účinnosť, nežiaduce účinky alebo bola kontraindikovaná (nebolo ju možné podávať zo zdravotných dôvodov).

Nová generácia biologickej liečby psoriázy

Do decembra 2015 sa na Slovensku na liečbu psoriázy a psoriatickej artritídy používali 4 biologiká - infliximab, etanercept, adalimumab a ustekinumab. Progres v poznaní imunologickej patogenézy psoriázy viedol ku vzniku nových biologických preparátov, cielených na iné špecifické zápalové cytokíny, zúčastňujúce sa procesu vzniku psoriázy ako doteraz. Hovoríme o antagonistoch IL-17: sekukinumab, brodalumab a ixekizumab, antagonistoch IL-23: guselkumab

a tildrakizumab a perorálnej liečbe malými molekulami ako tofacitinib a apremilast [1]. Výsledkom týchto rozsiahlych výskumov je príchod nového kategorizovaného biologika – sekukinumabu (Cosentyx®). Sekukinumab je indikovaný na liečbu stredne závažnej a závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu [2]. Sekukinumab je prvým liekom v tejto triede, ktorý je schválený v EÚ ako prvolíniová systémová liečba [3]. Na Slovensku je však schválený ako druholíniové biologikum, t.j. je indikované u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, majú kontraindikácie alebo intoleranciu k inej systémovej liečbe účinnými látkami skupín anti-TNF-alfa alebo anti IL-12/23.

Sekukinumab – blokátor väzby IL-17A na jeho receptor

Sekukinumab je rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka. Účinkom tohto lieku sa potláča aktivita bielkoviny označovanej IL-17A, ktorej hladiny sú zvýšené pri chorobách, ako je napríklad aj psoriáza. Sekukinumab patrí do triedy IgG1_K produkovanej v bunkách ovária čínskeho škrečka. Zameriava sa na IL-17A a inhibuje jeho interakciu s receptorom IL-17, ktorý je exprimovaný keratinocytmi. Je vysoko selektívny a nemá väzbovú afinitu k ostatným členom IL-17 rodiny cytokínov alebo akémukoľvek inému cytokínu. Selektívna inhibícia IL-17A môže byť tým pádom spojená so zachovaním bežných zložiek hostiteľskej imunitnej odpovede. Animálne

klinické štúdie uvádzajú významnú redukciu infiltrujúcich kožných neutrofilov a epidermálnych mikroabscesov a normalizáciu diferenciácie keratinocytov, paralelne so znížením hladiny chemoatraktantov indukovaných IL – 17 už 2 týždne po jednorazovom podaní sekukinumabu [4].

Odporúčaná dávka je 300 mg podaných subkutánnou injekciou. Každá dávka 300 mg sa podá ako dve injekcie po 150 mg. Po prvej dávke pacient dostane ďalšie injekcie raz za týždeň v 1., 2. a 3. týždni. Počnúc 4. týždňom dostane injekcie raz za mesiac. Zakaždým dostane dávku 300 mg podanú ako dve injekcie po 150 mg. Ukončenie liečby sa má zväziť u pacientov, u ktorých sa odpoveď neprejavila do 16 týždňov liečby. U starších pacientov nad 65 rokov života nie je potrebná úprava dávky, u detí do 18 rokov zatiaľ bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené, rovnako nie sú k dispozícii dostatočné informácie o použití sekukinumabu u gravidných žien a nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do materského mlieka.

Bezpečnosť a účinnosť sekukinumabu

Bezpečnosť a účinnosť sekukinumabu sa hodnotila v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní fázy III u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE). Účinnosť a bezpečnosť 150 mg a 300 mg sekukinumabu sa hodnotili v porovnaní buď s placebom alebo s etanerceptom. V štúdiách ERASURE a FIXTURE bol preukázaný signifikantne vyšší klinický efekt v PASI odpovedi (PASI 75, PASI 90, PASI 100 a IGA 0/1), sekukinumab voči placebo v 12. týždni (PASI 75:81,6 % vs 4,5 %; PASI 90:59,2 % vs 1,2 %; PASI 100:28,6 % vs 0,8 %), sekukinumab vs etanercept v 12. týždni (PASI 75:77 % vs 44 %; PASI 90:54 % vs 20,7 %; PASI 100:4 % vs 4,3 %). Miera vysokej klinickej odpovede trvá aj počas udržiavacej fázy v 52. týždni [5].

V súčasnosti pokračuje klinické skúšanie CLEAR-multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia hodnotiacia účinnosť PASI v 16. týždni liečby sekukinumabom v porovnaní s ustekinumabom a posudzujúca dlhodobú bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou. Do dnešného dňa boli publikované výsledky dosiahnuté v 16. týždni 52 týždňového klinického skúšania s 676 pacientmi. Prvýkrát v histórii klinických štúdií s biologikami sa ako primárny cieľ sledovalo 90%-né a vyššie zlepšenie PASI (Psoriasis Area and Severity Index) v 16. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Výsledky štúdie preukázali že sekukinumab (79,0 %) bol účinnejší ako ustekinumab (57,6 %) v dosiahnutí PASI 90. Taktiež 100%-né zlepšenie PASI skóre bolo signifikantne vyššie pri sekukinumabe (44,3 %) v porovnaní s ustekinumabom (28,4 %). PASI 75 v 4.týždni bolo zaznamenané u 50,0 % pacientov na sekukinumabe verzus 20,6 % v ustekinumabovom ramene. Taktiež percento subjektov s dosiahnutým skóre Dermatology Life Quality Index skóre 0 – 1 v 16. týždni bolo významne vyššie pri sekukinumabe (71,9 %) ako pri

ustekinumabe (57,4 %). Bezpečnostný profil sekukinumabu bol porovnateľný s bezpečnostným profilom ustekinumabu a konzistentný s ťažiskovou fázou III klinického skúšania sekukinumabu. Záver publikácie konštatuje, že sekukinumab bol v porovnaní s ustekinumabom lepší v redukcii prejavov na koži u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou psoriázou a v zlepšovaní kvality života a má počas 16 týždňov s ustekinumabom porovnateľný bezpečnostný profil [6]. Štúdia pokračuje a ďalšie výsledky budú čoskoro publikované.

II. aj III. fáza klinického skúšania potvrdili efektivitu sekukinumabu v liečbe stredne ťažkej a ťažkej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy.

Sekukinumab ako každé biologikum má potenciálne vyššie riziko infekcií. V klinických skúšaníach u 1 382 pacientov liečených sekukinumabom a 694 pacientov liečených placebom boli do 12 týždňov hlásené infekcie u 28,7 % pacientov liečených sekukinumabom v porovnaní s 18,9 % pacientov na placebe. Išlo väčšinou o ľahké alebo stredne ťažké infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie na zofaryngitídu), ktoré nevyžadovali prerušenie liečby. V uvedených klinických skúšaníach sa vyskytli nežiaduce, ľahké a stredne závažné kandidové infekcie slizníc a kože zaznamenané častejšie pri sekukinumabe ako pri placebe (3,55 na 100 pacientorokov pri 300 mg sekukinumabu oproti 1,00 na 100 pacientorokov pri placebe), reagujúce na štandardnú liečbu bez potreby prerušenia liečby [7]. Zvýšený výskyt kandidóz vyplýva priamo z mechanizmu účinku lieku.

Zaujímavým sa javí fakt, že v klinických skúšaníach nebola hlásená zvýšená náchylnosť na tuberkulózu. Poolovaná analýza klinických štúdií fázy III u pacientov s psoriázou preukázala, že liečba sekukinumabom nevedla k reaktivácii latentnej TBC. Napriek tomu sa terapia u pacientov s aktívnou tuberkulózou neodporúča. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby zväziť antituberkulóznou liečbou. Jeden z menej častých, no sledovaných nežiaducich účinkov liečby je neutropénia. Vo väčšine prípadov bola mierna, prechodná a reverzibilná. Neutropénia 3. stupňa sa vyskytla v klinickom skúšaní v sekukinumabovom ramene len zriedkavo a v 77,78 % uvádzaných prípadoch nemala časovú súvislosť s výskytom infekcie, 22,22 % prípadov súviselo s výskytom miernej alebo stredne ťažkej, nežiaducej infekcie. V sekukinumabovom ramene nebol hlásený žiaden prípad neutropénie 4. stupňa [8].

Záver

Sekukinumab je nový preparát s priaznivým profilom bezpečnosti u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, celková bezpečnosť sa nelíši v závislosti od dávky (300 mg/150 mg). Zo štúdií taktiež vyplýva, že výskyt malignít a závažných kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov (MACE) je porovnateľný s liečbou etanerceptom. Sekukinumab vykazuje porovnateľný bezpečnostný profil s ustekinumabom, štúdia stále pokračuje a čoskoro budú publikované aj výsledky predĺženia.

Sekukinumab je prvým antipsoriatickým biologikom, v ktorom si klinická štúdia stanovila ako primárny cieľ zhodnotiť PASI 90 a IGA 0/1 (zhojená, alebo takmer zhojená koža) [9]. Má rýchly nástup účinku – 50%-né zlepšenie už po 3 týždňoch liečby. V klinických štúdiách sekukinumab

dokázal superioritu voči etanerceptu (FIXTURE) aj ustekinumabu (CLEAR). Európska lieková agentúra (EMA) schválila sekukinumab po prvý raz v histórii ako prvolíniový liek systémovej liečby pre stredne ťažkú až ťažkú psoriázu u dospelých.

Publikácia tohoto článku bola podporená spoločnosťou Novartis Slovakia s.r.o.

Literatúra

1. Yiu ZZ, Warren RB. Efficacy and safety of emerging immunotherapies in psoriasis. *Immunotherapy*. 2015;7(2):119-133.
2. SPC Cosentyx, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf
3. Garnock-Jones KP. Secukinumab. A Review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(4):323-330.
4. Reich K, Papp KA, Matheson RT. et al. Evidence that a neutrophil-keratinocyte cross talk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2015;24(7):529-535.
5. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371(4):326-338.
6. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(3):400-409.
7. Roman M, MadkanVK, Chiu MW. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 2(11):1767-1777.
8. López-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Secukinumab (AIN457) for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(11):1177-1188.
9. Puig L. PASI 90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol* 2015; 29:645–648.

Stredne ťažká až ťažká psoriáza – chronické systémové zápalové ochorenie

Moderate to severe form of psoriasis – a chronic inflammatory disease

Vorčáková, K.¹, Péčová, T.¹, Turoňová, L.²

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

²Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Chronická ložisková psoriáza je chronické erytematoskvamózne ochorenie, ktoré postihuje 2 – 3 % populácie. V etiopatogenéze stredne ťažkej až ťažkej formy psoriázy dochádza ku vzniku veľkého množstva prozápalových cytokínov (TNF-alfa, IL-6, IL-17, IL-20, IL-23), ktoré následne ovplyvňujú ostatné orgány a vedú k chronickému systémovému zápalu. Stredne ťažká až ťažká psoriáza je častejšie asociovaná s psoriatickou artritídou a tzv. kardiometabolickými komorbiditami ako sú obezita, hypertenzia, dyslipidémia, diabetes II. typu, endoteliálna dysfunkcia a ateroskleróza. Dlhodobo neliečená stredne ťažká až ťažká psoriáza zvyšuje kardiovaskulárne riziko a to najmä u mladých pacientov. Rovnako sa zvyšuje aj morbidita. Klasická systémová liečba na jednej strane napomáha zlepšovať klinický obraz ochorenia a tým redukuje systémový zápal, na druhej strane prispieva ku vzniku kardiometabolických komorbidít. Biologická liečba psoriázy je vysoko účinná a na rozdiel od klasickej systémovej liečby nemá kumulatívnu orgánovú toxicitu. Niektoré práce potvrdzujú pozitívny vplyv biologickej liečby na zníženie kardiovaskulárneho rizika a to hlavne u mladých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou ochorenia.

Kľúčové slová: psoriáza, kardiometabolické komorbidity, endoteliálna dysfunkcia

Abstract

Chronic plaque psoriasis is a chronic erythematous squamous disease affecting 2 – 3 % population. In the pathogenesis of moderate to severe form of psoriasis appear many proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-6, IL-17, IL-20, IL-23), which subsequently influence other organs and lead to chronic systemic inflammation. Moderate to severe psoriasis is more commonly associated with psoriatic arthritis and so-called cardiometabolic comorbidities (obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes type II, endothelial dysfunction, atherosclerosis). Moderate to severe psoriasis not treated for a long time increases the cardiovascular risk, mostly in young patients, together with morbidity. On the one hand a classic systemic treatment helps to improve the clinical picture of the disease and diminishes systemic inflammation, on the other hand it leads to cardiometabolic comorbidities. The biologic treatment of psoriasis is highly effective and doesn't have the cumulative organ toxicity as the classic systemic treatment. Some articles confirm the positive influence of biologics on decreasing the cardiovascular risk, mainly in young patients with moderate to severe psoriasis.

Key words: psoriasis, cardiometabolic comorbidities, endothelial dysfunction

Úvod

V posledných desaťročiach sa výrazne zmenil pohľad na etiopatogenézu a liečbu psoriázy. Psoriáza sa donedávna klasifikovala ako chronický zápalový proces kože u celkovo zdravého pacienta, ak netrpel psoriatickou artritídou. Dnes sú závažné formy psoriázy považované za systémové zápalové ochorenie [1]. V priebehu etiopatogenézy psoriázy vzniká veľké množstvo prozápalových cytokínov mediovaných Th 1 a Th17 lymfocytmi, ktoré sa šíria krvným riečiskom do celého tela. Množstvo prozápalových cytokínov závisí od závažnosti ochorenia. Za najzávažnejšie formy sa považuje dlhotrvajúca a neliečená stredne ťažká až ťažká forma psoriázy. Chronický priebeh ochorenia a dlhodobá sekrecia zápalových cytokínov vytvára v tele chronický zápalový proces. Pacienti s ťažkými formami ochorenia majú 50%-né zvýšené riziko mortality, čo znamená skrátenie života o 5 rokov [2]. Komorbidity nazývame ochorenia, ktoré sú asociované so psoriázou

častejšia ako v bežnej populácii [3]. Komorbidity, ktoré spájajú psoriázu s chronickým systémovým zápalom prispievajú k zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika nazývame kardiometabolické komorbidity [4]. Významné zmeny nastali aj v pohľade na genetické pozadie ochorenia, ktoré okrem klasických psoriatických génov zahŕňa aj množstvo tzv. kandidátnych génov, ktoré sú spoločné pre psoriázu a psoriatické komorbidity.

Kardiometabolické komorbidity

Psoriáza a jej vzťah ku kardiovaskulárnym ochoreniam bola opísaná už v roku 1978, keď McDonald a Calabresi [5] publikovali štúdiu v skupine hospitalizovaných pacientov, na základe ktorej sa dokázala asociácia psoriázy a porúch arteriovenózneho systému. V posledných rokoch bolo publikované množstvo prác, kde bol dokázaný vplyv závažných foriem psoriázy na celkový organizmus, ktorý je

vystavený dlhodobému chronickému zápalu. Najvýraznejšie sa prejavilo zvýšené riziko infarktu myokardu u mladých psoriatickov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy[4].

U pacientov s ľahkými formami ochorenia, a to u nehospitalizovaných pacientov, nie je zvýšené riziko vzniku srdcového zlyhania a infarktu myokardu (IM) v porovnaní s bežnou populáciou.

Medzi kardiometabolické komorbidity zaraďujeme: obezitu, diabetes II. typu, hypertenziu, dyslipidémiu, nealkoholickú steatózu pečene a aterosklerózu.

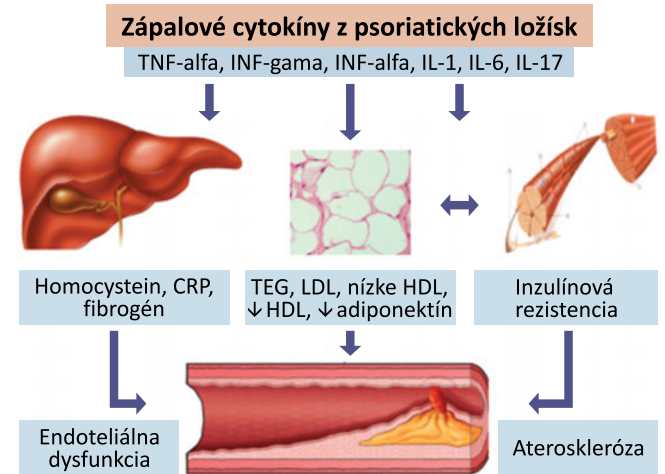
Metabolický syndróm a jeho asociácia so psoriázou bola popísaná vo viacerých prácach. V súbernej metaanalýze 12 štúdií, kde boli zhrnuté údaje od 41.853 pacientov so psoriázou a celkovým počtom 1,4 miliónov zúčastnených, bolo potvrdené takmer dvojnásobne zvýšené riziko u pacientov so psoriázou v porovnaní s kontrolnými skupinami (OR- 2,26,95 %, CI- 1,70-3,01) [6]. Z epidemiologického hľadiska je dôležité sledovanie obezity a najmä abdominálnej obezity u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy. Abdominálna obezita sa vyskytuje u 64,1 % pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou. V porovnaní so slovenskou populáciou, kde sa obezita vyskytuje u 13,9 %, u pacientov so stredne ťažkou psoriázou sa vyskytuje až u 35,9 % pacientov[4]. Vzťah obezity a psoriázy sa už potvrdil aj u pediatrických pacientov [7].

Samotné tukové tkanivo sa chová ako endokrinné aktívny orgán, ktorý produkuje prozápalové cytokíny (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8). To môže viesť ku zhoršeniu psoriázy u obéznych pacientov. Dlhodobou otázkou je, čo je príčinou a čo následkom, obezita, alebo psoriáza. Dôležitá je samotná spoločná genetická predispozícia pre psoriázu a metabolický syndróm. Pre spomínané ochorenia boli popísané spoločné lokusy (PSORS 2-4, CDKAL1, ApoE4). Obezita má vplyv na vznik ďalších komorbidít. Patogenéza obezity a metabolického syndrómu je spojená s produkciou leptínu, restrínu, adiponektínu, visfatínu. Poruchy produkcie, zmeny v signalizačných cestách a v resorpcii týchto hormónov ovplyvňujú viaceré orgány – tukové tkanivo, pečeň, svaly, pankreas ako aj mozog. Ukladanie tuku v pečeni môže viesť ku samotnej steatóze alebo steatofibróze. V minulosti sa steatóza pečene u psoriatickov pripisovala zvýšenej konzumácii alkoholu. Prevalencia samotnej steatózy u pacientov so psoriázou je 48 %. Zvýšená konzumácia alkoholu a užívanie niektorých liekov, napr. metotrexátu, môže viesť ku zvýšenému riziku vzniku steatofibrózy až cirhózy pečene [8].

Ďalšou dôležitou súčasťou kardiometabolických komorbidít je inzulínová rezistencia. Zvýšené koncentrácie voľných mastných kyselín u obéznych pacientov znižia schopnosť rezorpcie glukózy do svalového tkaniva a do pečene, čo vyvolá inzulínovú rezistenciu. Kombinácia voľných mastných kyselín a inzulínová rezistencia zapríčiňujú nadbytočnú produkciu proinflamačných cytokínov a protrombotických faktorov v tukovom tkanive a v pečeni (TNF-alfa, IL-6, CRP a fibrinogén) [9].

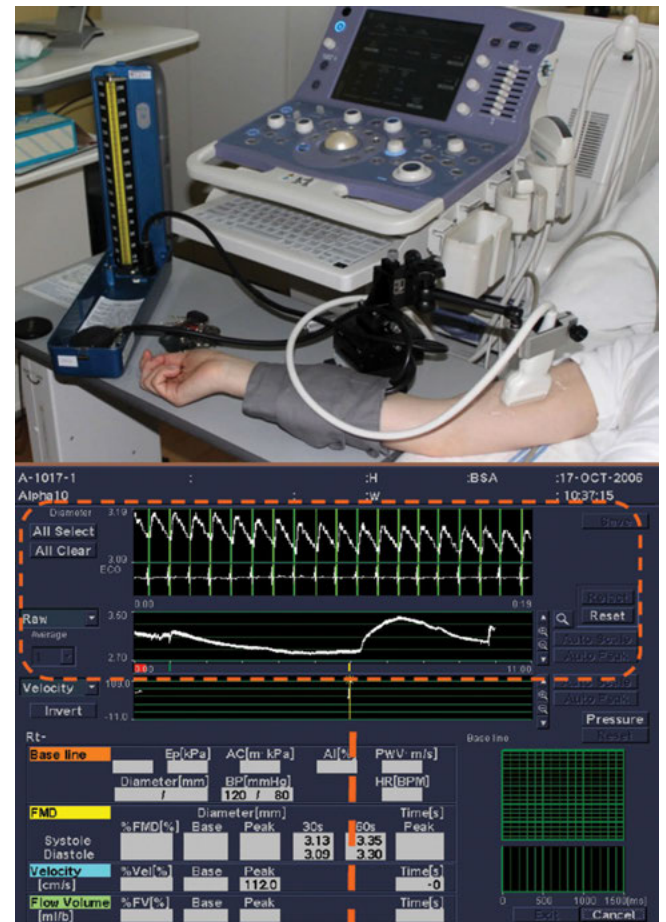
Celý proces vplyvu zápalových markerov na tkanivá v organizme a následná väzba na aktiváciu psoriázy sa nazýva psoriatický pochod, ktorý je veľmi podobný s ostatnými chronickými zápalovými ochoreniami. Metabo-

lický syndróm, fajčenie, hypertenzia a diabetes vedú k zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika, k poruche endoteliálnej dysfunkcie a k ateroskleróze [8] (Obr. 1).



Obr. 1 • Systémový vplyv psoriatických prozápalových cytokínov. Upravené podľa Gisondi [8]

Objektívizovanie endoteliálnej dysfunkcie sa dá realizovať samotným vyšetrením endoteliálnej dysfunkcie, kde endotel mení vaskulárny tonus pôsobením viacerých vazoaktívnych substancií, vrátane NO (*nitric oxide*) v odpovedi na mechanický stres (Obr. 2).



Obr. 2 • Vyšetrenie endoteliálnej dysfunkcie v spolupráci s Klinikou detí a dorastu Univerzitetnej nemocnice v Martine

Endoteliálna dysfunkcia sa považuje za včasný marker aterosklerózy. Yiu a kol. publikovali prácu, kde bola dokázaná asociácia poruchy endoteliálnej dysfunkcie u pacientov s psoriázou, ktorá odzrkadľovala aktívny systémový zápal v organizme. Naopak, u pacientov s miernymi formami ochorenia sa zmeny endotelu nepotvrdili [10,11]. Ako predpozíčný faktor sa ukazuje aj dĺžka trvania psoriázy.

Liečba a kardiometabolické komorbidity

Samotné komorbidity môžu mať vplyv na priebeh, ale aj na liečbu psoriázy. Preto by sme pred samotným zahájením liečby mali pacienta informovať a snažiť sa redukovať komorbidity zmenou životného štýlu. Obezita zhoršuje psoriázu a rovnako obézni pacienti sú horšími respondentmi na klasickú systémovú, ale aj na biologickú liečbu. Obezita je rizikovým faktorom hepatálnej toxicity pri metotrexáte, renálnej toxicity pri cyklosporíne. Gisondi[8] v svojom prehľadnom článku upozorňuje na fakt, že zníženie hmotnosti pacienta, nízko kalorická diéta prispieva k lepšiemu účinku cyklosporínu aj v nízkych dávkach u pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou.

Systémová liečba na jednej strane zlepšuje klinický obraz ochorenia, redukuje systémový zápal, zlepšuje funkciu endotelu [12]. Na druhej strane prispieva k vzniku komorbidít. U pacientov liečených cyklosporínom bolo dokázané zvýšené riziko hypertenzie a diabetu, bola dokázaná asociácia rozvoja hypercholesterolemie a hypertriglyceridémie. Pri liečbe metotrexátom bola asociovaná so zvýšenými hodnotami AST a ALT [8].

V posledných rokoch príchodom biologickej liečby došlo k revolučným prevratom v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy. Na Slovensku sú toho času registrované preparáty skupiny anti-TNF-alfa, antagonistu IL 12/23, antagonistu IL 17. Biologická liečba sa stala efektívnou a bezpečnou alternatívou aj u pacientov s kardiometabolickými komorbiditami. Nielen jej účinnosť, ale aj bezpečnosť je prísne sledovaná.

Sledovanie výskytu kardiovaskulárnych príhod, jednak zo strany bezpečnosti biologickej liečby a jednak zo strany možného zníženia kardiometabolických komorbidít na anti-TNF-alfa liečbe. Greenberg a kol. vyhodnocovali výskyt kardiovaskulárnych príhod u pacientov na anti-TNF-alfa liečbe v porovnaní s bežnou liečbou (DMARDs – antireumatické lieky modifikujúce ochorenie) reumatoidnej artritídy. Počas štúdie sa nepotvrdili smrteľné prípady infarktu myokardu, tranzitórneho ischemického ataku, náhlejšej cievnej mozgovej príhody a iných kardiovaskulárnych príčin smrti. Štúdia potvrdila nižšie kardiometabolické riziko anti-TNF alfa liečby oproti DMARDs u pacientov s reumatoidnou artritídou [13].

Národná Psoriatická Organizácia (National Psoriasis Foundation) vydala publikáciu, ktorá je literárnym prehľadom vyhodnotenia kardiovaskulárneho rizika u pacientov so psoriázou vo vzťahu ku liečbe psoriázy. Záver práce uvádza, že u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou lieky ako metotrexát a anti-TNF alfa liečba môžu znižovať riziko kardiovaskulárnych príhod [14]. Všetky práce však upozorňujú na to, že na jednoznačné stanovisko vplyvu anti-TNF-alfa liečby na kardiovaskulárne riziko sú potrebné ďalšie štúdie a dlhodobé sledovanie.

Záver

Stredne ťažká až ťažká chronická ložisková psoriáza sa pokladá za závažné chronické zápalové ochorenie, ktoré pôsobí na celý organizmus cestou prozápalových a zápalových cytokínov. Tento systémový zápal následne umožňuje vznik kardiometabolických ochorení. Najviac ohrozenou skupinou sú mladí pacienti so závažnými formami ochorenia. Skoré zahájenie systémovej liečby môže redukovať možné kardiometabolické riziká. Klasická systémová liečba je však u pacientov s kardiometabolickými komorbiditami často kontraindikovaná pre jej nežiaduce účinky. Moderná biologická liečba sa ukazuje ako bezpečnejšia a účinnejšia modalita liečby chronickej ložiskovej psoriázy.

Literatúra

1. Lotti T, Hercogová J, Prignano F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? *Dermatol Ther* 2010;23(2):119-122.
2. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol* 2010;163(3):586-592.
3. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:529-534.
4. Martinásková K. jr. Chronická ložisková psoriáza, jej vzťah ku komorbiditám a HLA-Cw6 u pacientov liečených antagonistami TNF-alfa (adalimumabom a etanerceptom): dizertačná práca. Martin: Univerzita Komenského, 2012. 108s.
5. Mc Donald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1978;99: 469-475.
6. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(4):654-662.
7. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, Choon SE, Cordoro KM, Girolomoni G, et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity an international cross-section study. *JAMA Dermatol* 2013;149:166-176.
8. Gisondi P. Cardio metabolic comorbidities of psoriasis. *Clin Dermatol* 2013;2(2):116-119.

9. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365: 1415-1428.
 10. Yiu KH, Yeung CK, Chan HT, Wong RM, Tam S, Lam KF, Yan GH, Yue WS, Chan HH, Tse HF. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. *Br J Dermatol*. 2011;164(3):514-520.
 11. Jensen PR., Zachariae C, Hansen P, Skov L. Normal endothelial function in patients with mild-to-moderate psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol* 2011;91(5):516-520.
 12. Boehncke S, Fichtlscherer S, Salgo R, Garbaraviciene J, Beschmann H, Diehl S, Hardt K, Thaçi D, Boehncke WH. Systemic therapy of plaque type psoriasis ameliorates endothelial cellfunction: results of a prospectivelongitudinal pilot trial. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(6):381-388.
 13. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:576-582.
 14. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, Bagel J, Lebwohl M, Blauvelt A, Hsu S, Weinberg JM. 2014. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(1):168-177.
-

Extramamárny m. Paget genitonálnej oblasti Extramammary m. Paget in the genitoanal region

Pappová, T.¹, Pěč, 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: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad 52-ročnej pacientky, pôvodne liečenej na genitoanálne condylomata acuminata neúspešne lokálne aplikovaným imiquimodom. S odstupom času boli lézie genitoanálnej oblasti klinicky klasifikované ako lichen sclerosus (LS) postihujúci celú oblasť labia majora, perineum zasahujúcim až do perianálneho tkaniva s následným vytvorením leukoplakie, histologicky hodnotenej ako „carcinoma in situ“. Po radikálnom chirurgickom odstránení celého postihnutého ložiska bol histologicky verifikovaný extramamárny m. Paget.

Kľúčové slová: lichen sclerosus, genitoanálny m. Paget

Abstract

The authors present a case report of a 52-year-old patient primarily treated for suspected anogenital warts followed by the development of whitish lesions, clinically similar to those of Lichen sclerosus (LS). After a duration of 3 years leukoplakia with high grade dysplasia and signs of carcinoma in situ have developed in the affected perianal region and in the region of labia majora. After the excision of the entire lesion and complete histological processing, Paget's cells were present in the whole range of epidermis.

Key words: Lichen sclerosus, genitoanal m. Paget

Pagetova choroba bola prvýkrát popísaná Jamesom Pagetom v roku 1874 ako intraepitelový mamilárny karcinóm [1]. V nasledujúcich rokoch bol tento karcinóm popísaný aj na iných miestach kože tela, známy ako extramamárna forma Pagetovej choroby (ďalej EMPD). Táto zriedkavá intraepitelová neoplázia sa vyskytuje na miestach s výskytom apokrinných potných žliaz, predovšetkým vonkajších genitáliách ženy, ale aj perianálne, perineálne, u mužov aj na skrôte a penise. Zriedkavo môžu byť postihnuté axily, očné viečka či vonkajší zvukovod [2]. EMPD predstavuje približne len 2 % zo všetkých nádorových ochorení postihujúcich vulvu [3].

Prezentujeme prípad pacientky s léziami klinicky imponujúcimi ako lichen sclerosus genitoanálnej oblasti s histologicky potvrdenou extramamárnou Pagetovou chorobou.

Kazuistika

Pacientka vo veku 52 rokov (výška 160 cm, hmotnosť 75 kg, BMI 29,2), vdova, nefajčiarka, kuchárka, matka 2 detí, pôrody per vias naturales, 1-krát umelé prerušenie tehotenstva, menopauza od 48 rokov bez hormonálnej

substitučnej terapie, bez užívania orálnych kontraceptív v minulosti. Primárne vyšetrená pre tri roky trvajúce ťažkosti v podobe pálenia a svrbenia lézií v genitoanálnej oblasti, posledné 3 roky lokálne liečená pre recidivujúce kolpitídy (kultivačne opakovane izolovaná Escherichia coli haemolytica, Escherichia coli faecalis, masívne Candida albicans). Pre vyslovené podozrenie na condylomata acuminata v genitoanálnej lokalizácii bola pacientka bez efektu liečená imiquimodom, nasledovala lokálna liečba antibakteriálnymi, antimykotickými a kortikosteroidnými externami. Pre epikutánnymi testami diagnostikovanú alergiu na parabény bola lokálna liečba limitovaná. Pri vyšetrení boli v oblasti zadnej komisury a v okolí análneho otvoru prítomné porcelánovo biele, ploché splývavé papuly, ojedinele fisúry. Pri zadnej komisúre vpravo bolo prítomné leukoplakické ložisko nad niveau okolitej kože do veľkosti 1 cm. Identické ložisko bolo prítomné aj vľavo v okolí análneho otvoru veľkosti 2,5 cm (Obr. 1, Obr. 2). Lézie boli klinicky klasifikované ako lichen sclerosus s následnou biopizáciou. Histologicky v oboch léziách boli prítomné dysplastické zmeny epitelu ťažkého stupňa s okrskami „carcinoma in situ“ a s prítomnosťou „goblet cells“ (Obr. 3) s lymfocytárnym zápalovým

infiltrátom v okolí. Imunohistochemicky bola dokázaná prítomnosť CEA (Obr. 4), Ck AE1/AE3 (Obr. 5), mierne zvýšený proliferatívny faktor Ki-67 (Obr. 6) bez detekcie HPV infekcie. HPV infekcia nebola ani opakovane dokázaná s využitím vysoko senzitivity metódy Real Time PCR. Biochemicky boli v sére v rámci referenčných hodnôt mineralogram, močovina, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, albumín, celkový bilirubín, pečenevé enzýmy, laktátdehydrogenáza, imunoglobulíny, beta 2 mikroglobulín, homocystein, reumatoidný faktor, krvný obraz diferenciál, sérové železo, antinukleárne protilátky, cirkulujúce imunokomplexy, anti-ds-DNA, anti SS-A, anti-Sm, anti-RNP 70, anti Scl-70, anti Jo 1, anti-centroméra a anti-histón. Negatívne boli aj sérologické vyšetrenia na borélie, ako aj A, B a C vírusy hepatitídy.

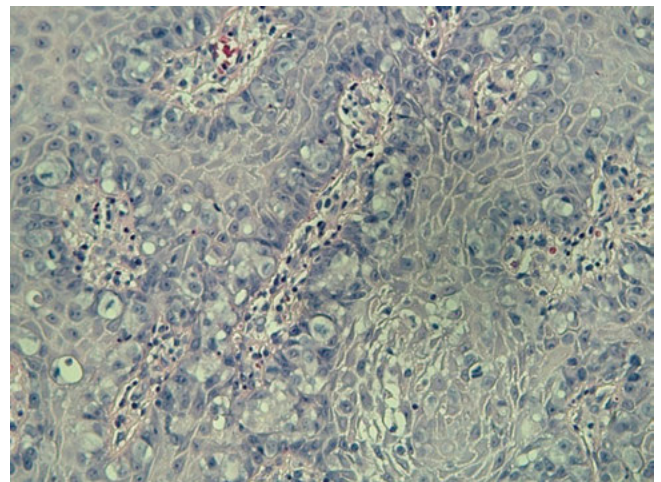
Na základe histologického vyšetrenia prvej biopsie bolo realizované radikálne chirurgické odstránenie celej lézie v oblasti vulvy, perinea ako aj postihnutého perianálneho tkaniva, kde z oblasti vulvy bol histologicky potvrdený nález skvamóznej hyperplázie a infiltrácie epidermy veľkými okrúhlymi Pagetovými bunkami s extenziou aj na adnexálne štruktúry. Ojedinele bola zachytená propagácia nádoru až do pars papillaris dermy v hĺbke menej ako 1 mm. Imunohistochemicky bola dokázaná pozitivita CK7, AE1/AE3, EMA, CEA, GCDFP, MUC5AC, HER2 a negativita p63, S100mo, HMB-45, MelanA a CK20 (všetky protilátky firmy DAKO).



Obr. 1 • Extramamárny m. Paget (histologicky verifikovaný), klinicky imponujúci ako leukoplakia v prostredí lichen sclerosus, postihujúci labia majora



Obr. 2 • M. Paget genitoanálnej oblasti zasahujúci do perinea



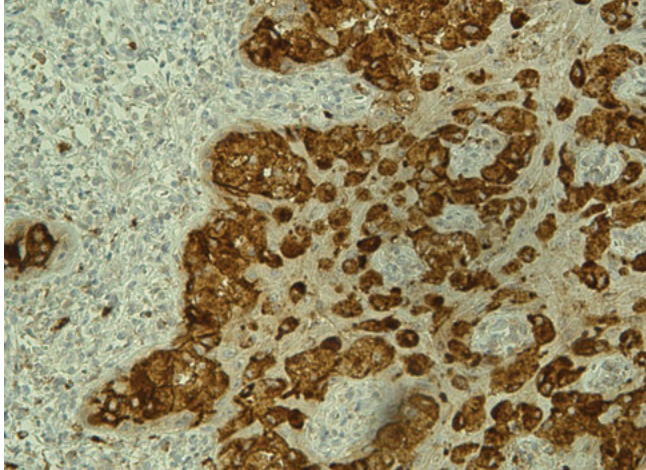
Obr. 3 • Histologicky v léziách prítomné dysplastické zmeny ťažkého stupňa s okrskami „carcinoma in situ” a s prítomnosťou „goblet cells” (HE; objektív 40x)

Diskusia

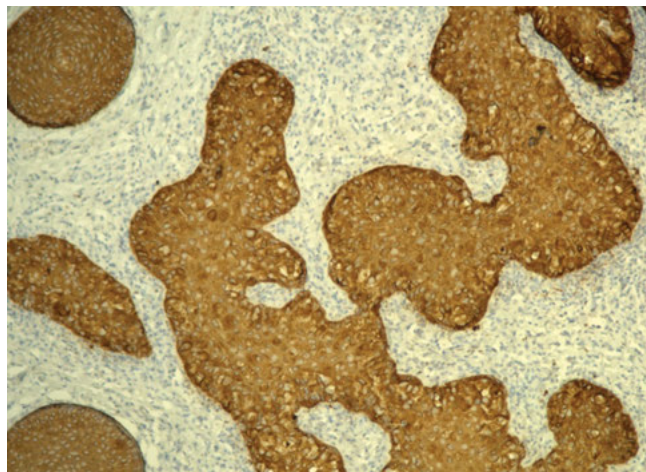
Pruritus, pálenie a dyspareunia patria medzi základné symptómy mnohých ochorení genitálu, medzi ktoré patrí aj LS či vulválna Pagetova choroba. Obe tieto klinické jednotky sa vyskytujú predovšetkým u postmenopauzálnych žien.

LS je charakteristický porcelánovobielymi ložiskami s atrofiou kože, v neskorších štádiách môže viesť až k rezorbácii labia minora, sklerotizácii tkaniva a k tvorbe erózií až ulcerácií [4, 5]. EMPD sa prejavuje dobre ohraničenými erytematóznymi či ekzematoidnými léziami, ojedinele

bývajú prítomné hyperpigmentované, hypopigmentované alebo depigmentované makuly. Izolované depigmentované zmeny tkaniva sú veľmi zriedkavé a v literatúre boli doposiaľ popísané len 4 takéto prípady [6 – 9]. Z dostupnej literatúry bola iba raz popísaná EMPD imitujúca LS, podobne ako u prezentovanej pacientky [10].

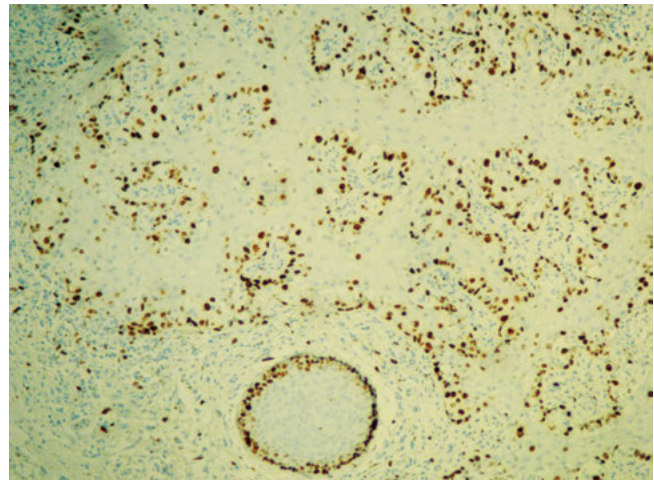


Obr. 4 • Imunohistochemicky dokázaná prítomnosť CEA (anti-CEA; objektív 20x)



Obr. 5 • Imunohistochemicky dokázaná prítomnosť Ck AE1/AE3 (anti-CkAE1/AE3; objektív 20x)

EMPD z hľadiska patogenézy sa rozdeľuje na primárnu a sekundárnu formu ochorenia. Primárna EMPD pochádza z epidermálnych buniek stratum basale, postihuje adnexálne štruktúry a zriedkavo spôsobuje dermálnu celulárnu inváziu. Aj keď väčšina vulvárnych m. Paget je klasifikovaná ako primárna, približne 25 % prípadov je asociovaných s nádorovým ochorením, predovšetkým adenokarcinómom kožných adnex alebo Bartholiniho žliaz. V prípadoch celulárnej dermálnej invázie, v niektorých prípadoch je nemožné určiť primárny pôvod nádoru. Primárna EMPD je podľa Wilkinsona a Browna rozdelená na 3 podtypy: intraepiteliálna forma m. Paget; intraepiteliálna invazívna forma m. Paget a m. Paget spojený s adenokarcinómom kožných adnex.



Obr. 6 • Imunohistochemicky mierne zvýšená pozitivita proliferáčného faktora Ki-67, MIB1 (objektív 20x)

Sekundárna EMPD je prejavom análneho, rektálneho alebo uroteliálneho adenokarcinómu [3, 11]. V literatúre sa popisujú aj prípady m. Paget so vzdialeným nádorom vnútorných orgánov, ktoré nemajú priame spojenie s postihnutou epidermis, napr. ovariálny karcinóm, karcinóm žľových ciest, hepatocelulárny karcinóm, renálny karcinóm či karcinóm prsníka [3].

Pagetove bunky sa môžu šíriť horizontálne aj vertikálne v makroskopicky nepostihnutom tkanive, čo sťažuje určenie okrajov pri chirurgickom výkone. Excízia tkaniva by mala byť nielen dostatočne široká, ale aj hlboká, s odstránením všetkých adnexálnych štruktúr, ktoré by mohli obsahovať Pagetove bunky. V 30 až 50 % prípadov dochádza k recidíve ochorenia [12]. Dôvodom môže byť nesprávne zhodnotenie zdanlivo nepostihnutých okrajov lézií, teda bez prítomnosti nádorových buniek, najčastejšie v dôsledku zle spracovaných vzoriek tkaniva, alebo v nesprávnej identifikácii pôvodu nádoru [13]. Recidíva si vyžaduje rozsiahlu reexcíziu [12]. Na základe histologického obrazu u prezentovanej pacientky bola EMPD klasifikovaná ako primárna. Na potvrdenie je potrebné vylúčiť prítomnosť iného nádoru genitourinálneho a gastrointestinálneho traktu.

Záver

LS aj vulvárna Pagetova choroba patria medzi zriedkavé ochorenia, ktoré bývajú často nesprávne diagnostikované najmä pre ich rozmanitosť klinického obrazu. Ulcerácie, erózie a leukoplakické ložiská môžu na jednej strane signalizovať vývoj spinocelulárneho karcinómu v mieste výskytu LS, ale môžu byť aj prejavom EMPD po liečbe mnohými lokálne aplikovanými prípravkami. Vo všetkých prípadoch je potrebné histologické vyšetrenie biopsizovaných vzoriek. U prezentovanej pacientky bola dokázaná EMPD vulvy, ktorá sa však nepotvrdila z biopsie klinicky identického perianálneho ložiska, čo nasvedčuje pre koincenciu dvoch rôznych klinických jednotiek s rovnakým klinickým obrazom. V oboch prípadoch je potrebná radikálna chirurgická excízia postihnutého tkaniva, pri rozsiahlom poškodení končiaci sa až vulvektómiou.

Literatúra

1. Paget, J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St. Bartholomew Hosp Res* 1874;10:87–89.
 2. Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Brit J Dermatol* 2000;142(1):59-65.
 3. Lloyd J, Flanagan A M. Extramammary Paget's disease with internal malignancies. *J Clin Pathol* 2000;52(10):742-749.
 4. Funaro D. Lichen sclerosus: a review and practical approach. *Dermatologic therapy* 2004; 7(1):28-37.
 5. Fistorol SK, Itin HP. Diagnosis and Treatment of Lichen Sclerosus. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(1):27-47.
 6. Chen YH, Wong TW, Lee JY. Depigmented genital extramammary Paget's disease: a possible histogenetic link to Toker's clear cells and clear cell papulosis. *J Cutan Pathol* 2001;28(2):105-108.
 7. Sawamura D, Yamamoto M, Fukushi G. A case of extramammary Paget's disease featuring depigmentation. *Aomori Ken Byo Shi* 1987;32:114.
 8. Sawamura, D, Ishikawa, et al. Depigmented macula as an initial manifestation of extramammary Paget's disease. *J Dermatol* 1996;23(6):429.
 9. Kakinuma H, Iwasawa U et al. A case of extramammary Paget's disease with depigmented macules as the sole manifestation. *Brit J Dermatol* 1994;130(1):102-105.
 10. Bansal D, Bowman CA. Extramammary Paget's disease masquerading as lichen sclerosus. *Int J STD & AIDS* 2004;15(2):141-142.
 11. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget Disease of Urothelial Origin: A Report of Three Cases and a Proposed Classification of Vulvar Paget Disease. *Human Pathol* 2002;33(5):549-554.
 12. De Magnis A, Checucci V et al. Vulvar paget disease: a large single-centre experience on clinical presentation, surgical treatment, and long-term outcomes. *J lower genit tract dis* 2013;17(2):104-110.
 13. Choi JB, Yoon ES et al. Failure of carbon dioxide laser treatment in three patients with penoscrotal extramammary Paget's disease. *BJU internatiol* 2001; 88(3):297-298.
-

Kožné zmeny pri chronickej venóznej insuficiencii

Dermatological changes associated with the chronic venous insufficiency

Mazuchová, J.¹, Pěč, M.¹, Halašová, E.¹, Mazuch, J.², Zelník, Š.³, Krkošková, K.⁴, Javorka, K.⁵

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

²Chirurgická klinika a Transplantačné centrum, Univerzitná nemocnica Martin

³Poliklinika ŽILPO, s.r.o. v Žiline

⁴GynMart, gynekologické centrum, s.r.o. v Martine

⁵JAVORKA, s.r.o. - gynekológia a pôrodníctvo, imunoalergológia, Ružomberok

Súhrn

Prehľadový článok sa zaoberá problematikou kožných zmien vznikajúcich pri chronickej venóznej insuficiencii. Ide o žilové ochorenie dolných končatín sprevádzané chronickou stázou krvi v žilách a venóznou hypertenziou. Pri rozvoji varikozity a insuficiencie chlopní dochádza k refluxu, z čoho rezultuje venózna hypertenzia a to podmieňuje celý rad patofyziologických zmien. Pri dlhodobej nerovnováhe medzi kapilárnou permeabilitou a transportnou kapacitou lymfatického systému dochádza k vzniku edému. Vďaka zvýšenej permeabilite kapilár môžu cez cievnú stenu prenikáť aj erythrocyty. Pri ich rozpade dochádza k uvoľneniu hemoglobínu, ktorý je odbúraný na hemosiderín, čo zapríčiňuje hyperpigmentáciu kože. Pomalý tok krvi a jej kapilárna stáza vedú k agregácii erythrocytov a k tvorbe mikrotrombóz. Typické sú aj fibrotické zmeny v podkoží. V okolí kapilár vznikajú perikapilárne fibrínové „manžety“. Dlhodobá stáza venózneho krvi zapríčiňuje aj vznik recidivujúcich povrchových zápalov žíl – varikoflebitíd. Medzi kožné zmeny okrem hemosiderínovej hyperpigmentácie zaraďujeme aj dermoepidermitídu, dermatosklerózu, *atrophie blanche*, *corona phlebectatica* a *ulcus cruris venosum*.

Kľúčové slová: *chronická venózna insuficiencia, hyperpigmentácia, dermatoskleróza, dermoepidermitída, atrophie blanche, corona phlebectatica, ulcus cruris venosum*

Abstract

The main topic of this review article is skin changes resulting from the chronic venous insufficiency. It is a venous disease of the lower extremities accompanied by chronic blood stasis in the veins and venous hypertension. The development of varicose veins and valvular insufficiency leads to the reflux resulting in venous hypertension, which causes a variety of pathophysiological changes. Long-term imbalance between capillary permeability and transport capacity of the lymphatic system leads to the development of phlebedema. Due to the increased capillary permeability erythrocytes can penetrate through the vein wall. The erythrocytes degradation leads to the release of hemoglobin, which is degraded to hemosiderin, causing skin hyperpigmentation. The slow blood flow and the capillary stasis lead to the aggregation of erythrocytes and formation of microthrombosis. Fibrotic changes in the skin are typical of chronic venous insufficiency. In the area around capillaries pericapillary fibrin „cuffs“ are formed. The long-term stasis of venous blood causes the formation of recurrent inflammation of superficial veins - varicophlebitis. The skin changes include hemosiderin hyperpigmentation, dermoepidermitis, dermatosclerosis, *atrophie blanche*, *corona phlebectatica* and *venous leg ulcers*.

Key words: *chronic venous insufficiency, hyperpigmentation, dermatosclerosis, dermoepidermitis, atrophie blanche, corona phlebectatica, venous leg ulcers*

Úvod

Chronická venózna insuficiencia (CHVI) predstavuje závažný socio-ekonomický problém, pretože postihuje produktívne vekové skupiny, a to najmä v profesiách vyžadujúcich dlhé státie, nemá plne efektívnu farmakologickú liečbu a často vyžaduje chirurgický zákrok [1, 2]. Incidencia vzniku kožných zmien pri CHVI dosahuje približne 10 % [3].

Patofyziológia CHVI

Pri rozvoji varikozity a insuficiencie chlopní dochádza k spätnému toku venózneho krvi a k stagnácii v žilovom systéme. Stáza krvi vedie k zvýšeniu venózneho tlaku, ktorá podmieňuje celý rad patofyziologických zmien v distálnych a tibiálnych oblastiach predkolenia. Pri dlhodobej nerovnováhe medzi kapilárnou permeabilitou a transportnou kapacitou lymfatického systému dochádza k nahromadeniu

vody a makromolekúl – bielkovín v podkoží. Zvýšená permeabilita kapilár môže byť dlhodobou kompenzovaná mikrocirkuláciou a zvýšenou funkciou lymfatického systému. V prípade jeho preťaženia dochádza k edému. Vďaka zvýšenej permeabilite kapilár dochádza k extravazácii erytrocytov. Hemoglobín sa odbúrava na hemosiderín a dochádza k rozvoju hemosiderínovej hyperpigmentácie. Následkom venózne hypertenzie a dysfunkcie endotelu dochádza k zvýšenej expresii adhezívnych molekúl na endotelových bunkách aj na leukocytoch (E-selektín, P-selektín, L-selektín, LFA-1, ICAM-1 a 2, VLA-4, VCAM-1, PECAM-1, MAdCAM-1), pohyb leukocytov sa spomalí, vzniká tzv. kotúľanie, neskôr aktivácia a adhézia leukocytov na povrch endotelu a diapedéza. Akumulácia a aktivácia leukocytov v interstíciu má za následok uvoľnenie proteolytických lyzozomálnych enzýmov ako aj reaktívnych intermediátov kyslíka (superoxid, peroxid vodíka, hydroxylový radikál), čím dochádza k udržiavaniu chronického zápalu. Adherované leukocyty a súčasne aj kapilárna trombóza znižujú prietok krvi, čo má za následok tkanivovú hypoxiu a malnutríciu, ktorá vytvára klinický kolerát trofických kožných zmien. V dôsledku hypoperfúzie dochádza k nekróze a vzniku *ulcus cruris venosum* (UCV) (Obr. 1) [4, 5, 6].



Obr. 1 • *Ulcus cruris venosum varicosum* v oblasti vnútorného členka ľavej nohy 2 x 1,5 cm. Insuficientné sú 2 Cockettové perforátory a VSM (z obrazového materiálu prof. Mazucha)

V interstíciu aj vnútri kapilár dochádza k rozvoju zápalovej reakcie, s čím súvisí aj ďalšie zvýšenie permeability kapilár, poškodenie endotelu a fibrotické zmeny v podkoží. Dochádza k postupnej premene plazmatických bielkovín z fibrinogénu na fibrín. Fibrín sa najskôr ukladá v okolí kapilár, neskôr aj v ďalších častiach podkožia, čím vznikajú fibrínové perikapilárne „manžety“. Dochádza k poškodeniu a zníženiu počtu podkožných lymfatických kapilár, čo sa prejavuje flebolymfedómom. Dlhodobá stáza venózne krvi zapríčiňuje aj vznik recidivujúcich povrchových zápalov žíl – varikoflebitíd. [7, 8]. Pri varikoflebitídach sú kožné zmeny často tak evidentné, že je možné stanoviť diagnózu už na základe aspekcie a palpácie [9]. Takéto zmeny môžu viesť k trvalému poškodeniu lymfatického systému. Uvedené zmeny v podkoží sú výsledkom tkanivovej hypoxie a ischémie a môžu zapríčiniť závažné trofické zmeny a vyústiť až k rozvoju *ulcus cruris*, ktorého predilekčným miestom sú vnútorné členky [7, 8].

Dermatoskleróza (*dermatosclerosis, hyperdermitis, lipodermatosclerosis*)

Lipodermatosklerózu je možné charakterizovať ako induráciu kože lokalizovanú na dolných končatinách [10]. Jej výskyt je častý u žien stredných a vyšších vekových skupín postihnutých CHVO a tromboflebitídou [11]. Jej patologicko-anatomickým základom je skleróza kože a podkožia, pričom atrofuje aj podkožný tuk [12]. Lézie bývajú ostro ohraničené a jemne preliacené. U niektorých pacientov sa v oblasti lézie vyskytuje aj erytém [13]. Pri lipodermatoskleróze je distálna oblasť predkolenia nad členkom v dôsledku produkcie väziva zovretá pruhom nezriasiteľnej kože fixovanej k spodine, čo obmedzuje pohyblivosť kĺbu a zhoršuje činnosť svalovej pumpy. Dochádza k tzv. lipomembranóznym zmenám, ktoré sú sprevádzané lobulárnou a septálnou fibrózou. V cievach stratum reticulare dochádza k fibrotickým zmenám. Následkom fibrózy cievna stena hrubne a dochádza k proliferácii intimy [12, 13, 14, 15]. Fibróza kože a podkožia môže byť stimulovaná aj expresiou viacerých tkanivových matrix metaloproteináz (MMP). Pokles permeability cievnej steny a väčšia odolnosť dermy vedie k zníženej difúzii kyslíka a živín a koža atrofuje. Je hnedošedo hyperpigmentovaná, niekedy erytematózna, spravidla napätá, tuhá a bolestivá [11, 12, 14, 15]. V poškodenom tkanive liposklerotickej kože sa na patologických procesoch zúčastňujú leukocyty. Dochádza predovšetkým k infiltrácii T-lymfocytov a makrofágov. B-bunky a neutrofilý sú pozorované len zriedka. V papilárnej časti dermy dochádza k zvýšeniu počtu kapilár a zvýšeniu expresie faktora VIII. V postihnutej koži je zvýšená expresia intracelulárnej adhezívnej molekuly 1 (ICAM-1). Dermatoskleróza sa môže vyskytovať samostatne alebo býva spojená so vznikom ulcerácií [10].

Hyperpigmentácia

Prejavom pretrvávajúcej venózne hypertenzie je hyperpigmentácia (Obr. 2, 3) [16].

Venózna hypertenzia zapríčiňuje extravazáciu erytrocytov do dermy [17]. Dochádza k rozpadu erytrocytov a uvoľneniu hemoglobínu. Ten je odbúraný na hemosiderín, čo spôsobuje typicky hnedé sfarbenie kože. V niektorých prípadoch môže ísť o „*pigmentatio medicamentosa*“, teda alergickú reakciu na liečbu rôznymi masťami a roztokmi, kedy ide skôr o depozity melanínu [12]. Hyperpigmentácia začína zvyčajne v oblasti členkov (Obr. 3, 4), odkiaľ sa môže rozšíriť do zvyšných častí končatiny [17].

V skorých štádiách sa objavuje vo forme červených škvŕn, ktoré postupne hnednú a splývajú do rozsiahlych plôch [16]. Často ide o pigmentácie retikulárneho typu, ktoré sa vyskytujú v dvoch formách – škvrnitej alebo folikulárnej [12]. Zmena zafarbenia je najčastejšie na posteromediálnej oblasti predkolenia v mieste inkompetentného perforátora [16].



Obr. 2 • Hyperpigmentácia kože pri rozsiahlych varixoch predkolenia. Retikulárne tmavohnedé hyperpigmentové škvŕny splývajú do veľkej plochy veľkosti dlane (klinické štádium C4, As3, Ap18 podľa CEAP klasifikácie) (z obrazového materiálu prof. Mazucha)



Obr. 3 • Typická hyperpigmentácia v oblasti vnútorného členka (štádium C5 podľa CEAP klasifikácie) (z obrazového materiálu prof. Mazucha)



Obr. 4 • Diagnóza – varices cruris et femoris bilat. (Klinické štádium C4 podľa CEAP klasifikácie) (z obrazového materiálu prof. Mazucha)

Dermoepidermitída

Klinický obraz dermoepidermitídy tvorí hemosideróza, dermatoskleróza a povrchový zápal kože bakteriálneho pôvodu s mokvaním. Postihnutá oblasť kože je jasne ohraničená, suchá, erytematózna, veľmi svrbí, olupuje sa a má sklon k vzniku zápalu. Chronické svrbenie môže viesť k zhrubnutiu a stvrdnutiu kože [12, 16]. Klinické prejavy pripomínajú pravý ekzém, preto je dermoepidermitída často nesprávne nazývaná *eczema varicosum*. Pri nesprávnom ošetrovaní sa z tejto dermatitídy môže vyvinúť skutočný ekzém. Používaním vonkajších liekov môže vzniknúť jeho kontaktná forma. Mikrobiálny ekzém sa môže rozvíjať a pretrvávať aj po odstránení varixov nezávisle od pôvodnej dermatitídy [12].

Atrophie blanche (capillaritis alba, biela atrofia)

Pri atrophii blanche (biela atrofia) vzniká ohraničená oblasť depigmentovaného kožného epitelu, ktorá pripomína jazvu. Býva tenká, fragilná a ľahko zraniteľná aj minimálnym inzultom [12, 16]. Jazvy majú rôzny tvar. Sú belavé, vkleslé a aj niekoľko centimetrov rozsiahle s teleangiectázami na povchu [15]. Často ide o výsledok zápalu alebo zahojeného vredu [18]. Slonovinovo biela oblasť je často na periférii hyperpigmentovaná. Najvýznamnejším klinickým znakom je tendencia bielej atrofie k vzniku malých bolestivých ulcerácií [14]. Pri dlhodobom pretrvavaní príznakov dochádza k hyperplázii kože a povrch získava bradavičnatý vzhľad [15]. Histopatologický nález je silne závislý od miesta biopsie. Nálezy v biopsiách z okraja ulkusu sa líšia od biopsií z plne rozvinutých lézií. Atrofia blanche u plne rozvinutých lézií je charakterizovaná stenšenou epidermou s parakeratózou, fokálnou spongiózou a rôznymi melanínovými depozitmi (podľa toho, či ide o hyperpigmentáciu alebo hypopigmentáciu). Derma je často zhrubnutá a sklerotická. Pre staršie lézie je typický skleroderme podobný vzhľad. Najzávažnejšie sú zmeny v cievach superficiálnej dermy [19].

Corona phlebectatica

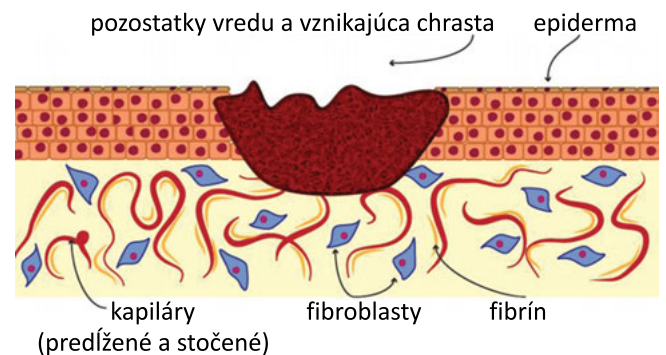
Pojmom *corona phlebectatica paraplantar* alebo „členková žiara“ sú štandardne nazývané neobyčajne dobre viditeľné varixy lokalizované v okolí členkového kĺbu alebo po obvode chodidla so štyrmi základnými prvkami: „venous cups“, modré a červené teleangiectázie a viditeľné príznaky stázy krvi [20, 21]. V niektorých prípadoch môže ísť o indikátor zhoršenia CHVO, a preto by pacient s *corona phlebectatica* nemal byť podľa CEAP klasifikácie zaradený do triedy C1, ale minimálne do triedy C2 [20, 22].

Ulcus cruris venosum

Ulcus cruris venosum je najčastejším vredom na dolných končatinách [23]. Ide o tkanivovú stratu kože najčastejšie v distálnej oblasti predkolenia alebo na mediálnej strane členka. Pretože hojivosť tkaniva je nízka, môže byť bezprostrednou príčinou vzniku takéhoto vredu aj drobná odrenina. Tvar a hĺbka vredu býva rôzna, môže siahať až k šľachám. Farba spodiny vredu býva tmavá alebo žltosedeželená (nekrotické tkanivo), žltkáva (hnis, fibrín), ale aj jasne červená (granulačné tkanivo) (Obr. 5, 6) [24, 25, 26].



Obr. 5 • *Ulcus cruris venosum* posttromboticum na ľavom predkolení s viditeľnými navolitými fibroticky indukovanými okrajmi, lipodermatosklerózou a šupinatou kožou (z obrazového materiálu prof. Mazucha)



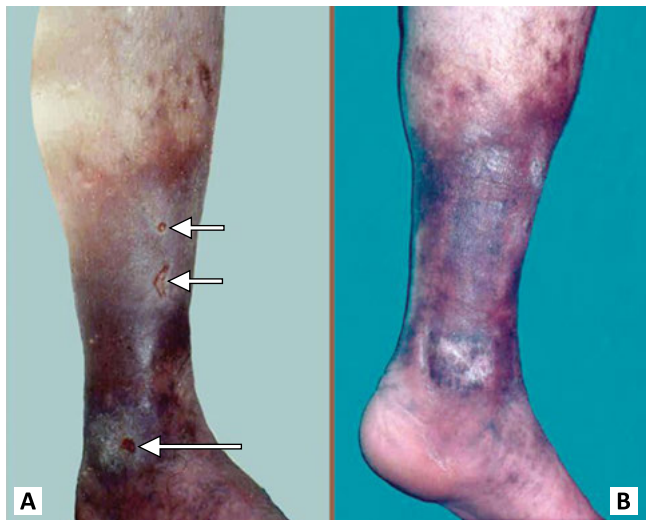
Obr. 6 • Schéma prierezu hojacim sa venóznym vredom

Matný povrch granulácií môže naznačovať začínajúcu epitelizáciu. Výrazná bolesť rany nie je výnimkou. V jej okolí sú časté známky *stasis dermatitis*. Medzi najčastejšie komplikácie zaraďujeme kontaktnú alergiu, sekundárnu infekciu spodiny vredu a erysipel, ktorý vzhľadom k recidívam a vzniku lymfedému ešte viac zhoršuje hojivosť tkaniva [25]. Ulkus môže byť solitárny, mnohopočetný alebo cirkulárny. V procese vzniku ulcerácií zohráva významnú úlohu chronická venózna stáza a chronická venózna hypertenzia, ktorá vzniká následkom primárneho alebo sekundárneho

CHVO s insuficienciou perforátorov. Porucha funkcie povrchového a spojovacieho žilového systému je príčinou refluxu. Zápalová reakcia je sprostredkovaná adhéziou leukocytov a trombocytov a vznikom perikapilárnych fibrínových „manžiet“. Rastové faktory a makromolekuly sa zachytávajú v tkanivách a dochádza k hypoxii, bunkovej smrti a ulcerácii [23]. Na rozvoji venózneho vredu sa zúčastňujú aj lokálne patofyziologické procesy. Bunkové funkcie sú poškodené dysreguláciou významných prvkov fibroblastov a keratinocytov a zvýšením hladiny proteolytických enzýmov – MMP. V podmienkach *in vitro* sú tieto enzýmy schopné degradovať väčšinu zložiek extracelulárnej matrix. Sekrét chronickej rany má inhibičný účinok a negatívne ovplyvňuje bunkový rast a proces hojenia [7]. Pre venózne vredy je typická nekróza tkaniva a bakteriálna infekcia. Bakteriálna flóra nachádzajúca sa v tomto type rán sa kvalitatívne líši od tej, ktorá sa vyskytuje na normálnej zdravej koži [27].

Z patofyziologického hľadiska rozlišujeme na predkolení 2 typy venózných ulcerácií (UCV):

1. ulcerácie spôsobené varikóznou chorobou (*ulcus cruris venosum varicosum*) (Obr. 7);
2. ulcerácie spôsobené hĺbkovou venóznou trombózou (*ulcus cruris venosum posttromboticum*).



Obr. 7 • 7A - stav pred operáciou, šípkami sú označené 3 posttrombotické vredy; **7B** - stav po Cockettovej operácii, došlo k zhojeniu vredov (z obrazového materiálu prof. Mazucha)

Oba typy zahŕňajú valvulárnu inkompetenciu na rôznych úrovniach venózneho systému [5, 28]. Liečba vždy zahŕňa potlačenie stázy, aby došlo k rýchlej cikatrizácii vredu. Prevalencia venózných vredov dosahuje u bežnej populácie západných krajín 2 %, čo má socio-ekonomický dopad a znižuje kvalitu života pacientov [29]. Podľa štúdie autorov Lozano a kol. z roku 2013 [2] potvrdzovali pacienti trpiaci venóznymi vredmi (štádium C5 a C6 podľa CEAP klasifikácie) významné zníženie kvality života.

Nakoľko sú vredy predkolenia spojené aj s dysfunkciou extracelulárnej matrix MMP a lipokalín asociovaný so želatinázou neutrofilov (NGAL) ukazujú svoj terapeutický potenciál pri hojení chronických venózných vredov. Autori prostredníctvom Western blot analýzy dokumentovali zvýšenú expresiu MMP-9 a NGAL vo vzorke tkaniva od pacientov s vredmi v porovnaní s kontrolnou skupinou. Preto MMP-9 a NGAL predstavujú možné cieľové miesta liečby [30]. Na tieto miesta je zameraná farmakologická liečba doxycyklinom, ktorý prostredníctvom svojho imunomodulačného a protizápalového pôsobenia napomáha inhibícii MMP, čo zlepšuje fungovanie extracelulárnej matrix a predstavuje možné riešenie pri podpore hojenia rán [29]. Dnešná lokálna liečba je vo veľkej miere symptomatická, avšak účinné sú výkony upravujúce venóznou hemodynamiku pacienta [5, 31].

Cieľom chirurgickej liečby UCV je viacerými technikami odstrániť alebo aspoň znížiť venóznou hypertenziu na rôznych úrovniach venózneho systému a odstrániť insuficientný povrchový a perforátorový venózný systém (Tabuľka č. 1) [5].

Tabuľka č. 1 • Liečebné možnosti riešenia UCV

Lokálne ošetrovanie vredu	<ul style="list-style-type: none"> • chirurgický debridement • vlhké ošetrovanie • kožné transplantácie
Intervencie na povrchovom venóznom systéme	<ul style="list-style-type: none"> • s vysokou ligatúrou VSM, ev. VSP, ligatúrou úst'ujúcich vén • stripping: <ul style="list-style-type: none"> - totálny - parciálny - invaginačný • ablácia VSM, VSP: <ul style="list-style-type: none"> - laser - RF - skleroterapia penová
Intervencie na perforátorovom venóznom systéme	<ul style="list-style-type: none"> • chirurgická ligatúra insuficientných perforátorov • SEPS (subfasciálna endoskopická operácia perforátorov) • skleroterapia, UGFS (ultrazvukom-navigovaná penová skleroterapia) • laserová ablácia perforátorov
Intervencie na HVS	<ul style="list-style-type: none"> • valvuloplastiky: <ul style="list-style-type: none"> - interné - externé • transpozičné operácie venózných segmentov • transplantácie suficientných vén s chlopňami
Kompresívna terapia	
Venofarmaká	

Je potrebné zdôrazniť, že nevyhnutnou súčasťou komplexnej chirurgickej liečby CHVI je kompresívna terapia doplnená užívaním venofarmák (diosmín, hesperidín) [5].

Literatúra

1. Codenzo-Hoyos L, Rubio M, Arribas SSM. et al. A plasma oxidative stress global index in early stages of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2013;57(1):205-213.
2. Lozano Sánchez FS, Marinello Roura J, Carrasco Carrasco E. et al. Venous leg ulcer in the context of chronic venous disease. *Phlebology* 2014;29(4): 220-226.
3. Bradbury AW. Epidemiology and aetiology of C4-6 disease. *Phlebology* 2010; 25(Suppl1): 2-8.
4. Hajishengallis G, Chavakis T. Endogenous modulators of inflammatory cell recruitment. *Trends Immunol* 2013;34(1):1-6.
5. Mazuch J, Mištuna D, Huľo E. et al. Chirurgické aspekty ulcus cruris venosum. *Vask med* 2013;5(1):27-32.
6. Štvrtinová V, Štvrtina S, Wawruch M. Vysoký tlak v žilovom riečisku dolných končatín. *Vask med*, 2010;2(4):169-173.
7. Navrátilová Z. Pacient s ulcus cruris venosum v ambulanci praktického lekára. *Med Pro Praxi* 2010;7:280-283.
8. Steffen HM, Griebenow R, Meuthen I. et al. Diferenciální diagnostika ve vnitřním lékařství. Praha; Grada Publishing 2010: 391s.
9. Mazuch J, Mištuna D, Huľo E, et al. Dermatologické aspekty varikoflebitíd a ich liečby. *Derma 3. Tisícročia*, 2012;12:27.
10. Herouy Y, Kreis S, Mueller T. et al. Inhibition of angiogenesis in lipodermatosclerosis: implication for venous ulcer formation. *Int J Mol Med* 2009; 24(5): 645-651.
11. Billings SD, Cotton J. *Inflammatory Dermatopathology: A Pathologist's Survival Guide*. New York: Springer, 2011;253s.
12. Mazuch J, Čapov I, Kalač J. et al. Chirurgické aspekty chronickej venózneho insuficiencie dolných končatín. *Martin: Osveta*;2006:187s.
13. Busan K J. *Dermatopathology: Foundations in Diagnostic Pathology Series*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences;2010: 687s.
14. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. et al. *Dermatology*. Berlin: Springer 2008:1526s.
15. Štork J. et al. *Dermatovenerologie*. Praha Galén;2008:502s.
16. Jaff MR, White CJM. *Vascular Disease: Diagnostic and Therapeutic Approaches*. Mineapolis: Cardiotext Publishing 2011:582s.
17. Shah T NMS. *Medicine Casebook*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:632 p.
18. Allen HB. *Dermatology Terminology*. London: Springer; 2010:197s.
19. Amato L, Cfiarini C, Berti S. et al. Idiopathic atrophie blanche. *Skinmed*. 2006;5(3):151-154.
20. Štvrtinová V, Šeřfránek V, Frankovičová M. et al. Chronické venózne ochorenie – klasifikácia, diagnostika a liečba. Postupy odporučené Slovenskou angiologickou spoločnosťou SLS a Slovenskou spoločnosťou cievnnej chirurgie SLS. 2007. [online] [cit.10.05.2013]. Dostupné na internete: http://www.niton.sk/documents/47-121-3237-chronicke_venozne_ochorenie.pdf
21. Uhl JF, Cornu-Thénard A, Satger B. et al. Clinical analysis of the corona phlebectatica. *J Vasc Surg* 2012;55(1):150-153.
22. Džupina A. Správa z XVI. svetovej konferencie Medzinárodnej flebologickej únie. *Vask med* 2010;2(1):42-43.
23. Chatterjee SS. Venous ulcers of the lower limb: Where do we stand? *Indian J Plast Surg* 2012;45(2):266-274.
24. Bergan JJ. *The Vein Book*. Burlington: Academic Press; 2006:640s.
25. Cetkovská P, Pizinger K, Štork J. *Kožní změny u interních onemocnění*. Praha: Grada Publishing 2010;240s.
26. Negus D, Smith PDC, John J. et al. *Leg ulcers*. Boca Raton: CRC Press 2005:253s.
27. Trabucchi E, Pace M, Gabrielli L. et al. The trophic venous ulcer: the physiopathological, microbiological and pharmacological aspects. *Minerva Cardioangiol* 1994;42(1-2):43-50.
28. Maksimovič ZV. Ulcus venosum cruris – etiopathogenesis, clinical features and surgical treatment. *Srp Arh Celok Lek* 2008;136(Suppl2):97-108.
29. Serra R, Gallelli L, Buffone G. et al. Doxycycline speeds up healing of chronic venous ulcers. *Int Wound J* 2015;12(2):179-184.
30. Serra R, Buffone G, Falcone D. et al. Chronic venous leg ulcers are associated with high levels of metalloproteinases-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Wound Repair Regen* 2013;21(3):395-401.
31. Mills JL, Earnshaw J J, Reekers JA. et al. *Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery: Expert Consult*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2009:915s.

POKYNY PRE AUTOROV

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

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

Požiadavky na rukopisy

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

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

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

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

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

Dodržiňte 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, Závbery. Pod súhrnom autor uvedie 3 – 10 kľúčových slov alebo krátkych slovných spojení. Redakcia uvíta, ak autori poskytnú i kvalitnú anglickú verziu súhrnu. Pokiaľ sa v abstrakte vyskytujú špecializované a neobvyklé výrazy, je vhodné uviesť v slovenskej verzii abstraktu, v zátvorke anglický termín (pokiaľ je autorovi známy). V súhrne ani v kľúčových slovách nepoužívajte skratky.

Text článku

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

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

Literatúra

Literárne odkazy musia byť číslované v poradí, v akom boli po prvýkrát zmienené v texte. Odkazy uvádzajte v texte, tabuľkách a legende arabskými číslicami v hranatej zátvorke [1], viac zdrojov oddeľujte čiarkou, s medzerou [3, 26] alebo [25-27]. V texte je treba uviesť všetky odkazy na literatúru. Literárne odkazy uvádzané len v tabuľkách alebo legendách k obrázkom sa čísloujú v závislosti na poradí, kedy sa odkaz na príslušnú tabuľku alebo obrázok objaví po prvýkrát v texte. Literárne odkazy 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 práci, 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, K.J., 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, D.M., Clayton, D., Black, R.J. 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, M.K., Bond, D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY), Delmar Publishers 1996.

Kapitola v knihe

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

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

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

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

Hradená liečba
od 1.1.2015³

Xolair® 300 mg: MENÍ ŽIVOTY PACIENTOV S CSU

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

Xolair® 300 mg:

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

Xolair®
omalizumab
Nový spôsob liečby CSU

Xolair 75 mg injekčný roztok Xolair 150 mg injekčný roztok

Prezentácia: Omalizumab 75 mg alebo 150 mg; injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Indikácie:** **Alergická astma:** Xolair je indikovaný u dospelých, dospelievajúcich a detí (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospelievajúci (vo veku 12 rokov a starší):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 < 80%), ako aj časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Deti (vo veku 6 až <12 rokov):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Chronická spontánna urtikária (CSU) (len Xolair 150 mg):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie u dospelých a dospelievajúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami. **Dávkovanie:** **Alergická astma:** 75 - 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a východiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatnosť je potrebná u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu akútnej exacerbácie astmy, akútneho bronchospazmu alebo status asthmaticus. Xolair môže vyvolať miestne alebo systémové alergické reakcie vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby a niekedy viac ako 24 hodín po injekcii. U malého počtu pacientov v klinických skúšaniach boli zistené protilátky proti omalizumabu. Klinická významnosť protilátok proti Xolairu nie je celkom objasnená. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytovať systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatózna vaskulitída (Churgov-Strausov syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytnúť alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivosť. Xolair sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Omalizumab sa nemá podávať v období dojčenia. Nie sú žiadne údaje o omalizumabe v súvislosti s fertilitou ľudí. **Interakcie:** Neexistujú interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobou a dlhodobou účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénu, teofylínmi a perorálnymi antihistaminikami) alebo proti CSU (antihistaminikami anti-H1 a anti-H2 alebo antagonistami leukotriénových receptorov). Xolair môže nepriamo znížiť účinnosť liekov na liečbu infekcií červami alebo inými parazitmi. **Nežiaduce účinky:** Pri používaní omalizumabu sa môžu vyskytnúť miestne alebo systémové alergické reakcie I. typu vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytovať systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatózna vaskulitída (Churgov-Strausov syndróm). V kontrolovaných klinických skúšaniach a v pokračujúcej observačnej štúdií sa pozorovala nerovnováha v počtoch arteriálnych tromboembolických príhod (ATE), ktoré zahŕňali cievnú mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (pomer výskytu ATE oproti placebo 1,13). **Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia, a bolesť hlavy. V klinických skúšaniach u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sinusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Veľkosť balenia:** Xolair 75 mg: 1x75 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1x150 mg/1 ml **Registračné čísla:** EU/1/05/319/005-010 **Dátum revízie informácie:** December 2014 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, SK-821 04 Bratislava, Slovakia

Literatúra:

1. Xolair® Summary of Product characteristics 2014.
2. Maurer M et al. N Eng J Med 2013; 368:924-935.
3. Kategorizácia MZSR, <http://www.health.gov.sk/?kategorizacia-a-uuc>

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

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Novartis Slovakia s.r.o.,
Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava,
www.novartis.com

SK1507358560