

1/2016

Ročník 4

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

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov
z oblasti lekárskeho vied

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Redakčná rada

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc.

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe

MUDr. Peter Kozub, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. Peter Lipovský

MUDr. Soňa Málišová

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

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

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

Dátum vydania: marec 2016

©2016, 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 prvom úvodnom čísle časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“ pre rok 2016 chceme upozorniť na závažné problémy, ktoré vyvoláva infekcia tuberkulózy u pacientov, liečených predovšetkým molekulami anti-TNF-alfa. Závažnosť takýchto komplikácií v prípade zanedbanej, neskoro diagnostikovanej tuberkulózy, môže pre pacienta znamenať až letálny koniec. Aktuálnosť tuberkulózne infekcie narastá v dôsledku veľmi zlých hygienických podmienok, v akých žijú predovšetkým občania zo sociálne slabých skupín, ďalej turizmus, ako aj súčasná migrácia obyvateľstva z krajín s vysokým výskytom tuberkulózy. Aj preto je mimoriadne dôležité, aby biochemické laboratória včas a v dostatočnom množstve a kvalite zabezpečovali sérologické testy, ktoré predovšetkým včas potvrdzujú latentnú formu tuberkulózy.

V časopise prezentujeme pohľad na celé obdobie liečby stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy etanerceptom, v našich podmienkach predstavujúce už viac ako 10-ročné skúsenosti, a vysokú efektivitu účinnosti etanerceptu aj na erythrodermickú formu psoriázy. Myslíme si, že práve v súčasnosti prišla doba zhodnotenia celého obdobia liečby biologikami, vrátane retrográdneho pohľadu na uvedenú liečbu, keďže v krátkej dobe aj na náš

farmaceutický trh prichádzajú biosimilárne molekuly etanerceptu. Dôležité je upozorniť, že v prípadoch, v ktorých pacient je jednoznačným respondentom s vynikajúcim liečebným efektom, napríklad liečbou psoriázy etanerceptom, je zameniteľnosť molekuly neopodstatnená a riskantná.

Pomerne veľký priestor venujeme problematike lichen sclerosus, špecifickej vo svojej diagnostike, v klinickom obraze, závažnosti a možných komplikáciách ochorenia. Problematiku dopĺňa neinvazívna, vysoko efektívna diagnostika s využitím vysokofrekvenčnej ultrasonografie kožných lézií morfey, lichen sclerosus, predovšetkým však onkologických ochorení v dermatológii.

V úvodnej publikácii sa venujeme aj hemangiómomkože z dôvodu novej efektívnej liečby týchto angiomatóznych lézií propranolom. Digitálna dermatoskopia má obrovský prínos v diagnostike angiomatóznych lézií a v budúcnosti bude znamenať veľký prínos v neinvazívnom hodnotení úspechu liečby hemangiómov propranolom.

Veríme, že aj toto číslo časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“ si nájde svojich čitateľov a články svojím obsahom zaujmú.

Za redakčnú radu

Juraj Péc

OBSAH

3	<p>Etanercept v liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy – krátkodobá aj dlhodobá účinnosť odporúčaných dávok preukázaná rozsiahlymi klinickými štúdiami a v prostredí klinickej praxe za posledných 15 rokov Etanercept Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Short-term and Long-term Efficacy of Recommended Doses Demonstrated by Extensive Clinical Trials and Real Clinical Practices for the Past 15 Years</p> <p>Péc, J.</p>
12	<p>Stanovisko lekárov centier biologickej liečby v odboroch dermatovenerológia a reumatológia k problematike biologicky podobných liekov – biosimilars</p>
13	<p>Psoriatická erythrodermia a liečba anti-TNF-alfa Psoriatic Erythroderma and Anti-TNF-alfa</p> <p>Uhrín T., Martinásková K.</p>
18	<p>Latentná tuberkulózná infekcia a biologická liečba Latent Tuberculosis Infection and Biological Treatment</p> <p>Solovič, I.</p>

25	Morphea a lichen sclerosus: dve odlišné, či prekrývajúce sa ochorenia? Morphea and Lichen Sclerosus: Two Different or Overlapping Diseases? Adamicová, K., Fetisovová, Ž., Statelová, D., Pěč, J., Pappová, T.
35	Vysokofrekvenčná 20 MHz ultrasonografia ako diagnostická metóda v dermatovenerológii High-frequency 20 MHz Ultrasonography as a Diagnostic Method in Dermatovenerology Kozárová, A.
41	Dermatoskopie hemangiomu Dermatoscopy of Hemangioma Smolárová, M.

Etanercept v liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy – krátkodobá aj dlhodobá účinnosť odporúčaných dávok preukázaná rozsiahlymi klinickými štúdiami a v prostredí klinickej praxe za posledných 15 rokov

Etanercept Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Short-term and Long-term Efficacy of Recommended Doses Demonstrated by Extensive Clinical Trials and Real Clinical Practices for the Past 15 Years.

Péč, J.

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

korešpondencia: jpec@jfmmed.uniba.sk

Súhrn

Psoriáza ako jedna z najčastejších dermatóz púta stále pozornosť odbornej aj laickej verejnosti. Vzhľadom k chronickému priebehu a vysokému podielu ťažkých foriem patrí psoriáza k farmakoekonomicky náročnému ochoreniu významne ovplyvňujúcemu kvalitu života pacientov. Vo všeobecnosti sa liečba psoriázy rozdeľuje na lokálnu, fototerapiu, systémovú nebiologickú a biologickú liečbu. Biologická liečba, ako cieleňá liečebná stratégia, je indikovaná u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou formou ochorenia. Etanercept bol prvý TNF- α inhibítor, ktorý po svojom schválení na liečbu psoriázy a psoriatickej artritídy pred viac ako 15 rokmi účinne redukuje príznaky, symptómy, aktivitu ochorenia, zdravotné postihnutie a zlepšil HR-QOL. Bezpečnostný profil etanerceptu bol počas krátkodobej aj dlhodobej liečby v súlade s údajmi, ktoré sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku. Nežiaduce účinky boli predvídateľné a zvládnuteľného charakteru.

Kľúčové slová: *etanercept, psoriáza dospelých, psoriáza detí, benefit, kvalita života, znášanlivosť, protilátky*

Abstract

Psoriasis is one of the most common dermatoses that still raise the attention of both the general public as well as experts. A recent global evaluation of the effect of psoriasis on the quality of life has shown that it ranks behind depression, heart disease, hypertension, and rheumatoid arthritis.

In view of its chronic course and high proportion of severe forms, psoriasis belongs to pharmacoeconomically demanding diseases.

Generally speaking, the psoriasis treatment is divided into the following categories: topical, phototherapeutic, systemic non-biological and biological. The biological treatment, such as the targeted treatment strategy, is recommended for the patients suffering from the moderate form up to the severe form of the disease.

Etanercept was the first TNF- α inhibitor, which after its approval for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis more than 15 years ago, effectively reduced the signs, symptoms, disease activity and disability while simultaneously improving HR-QOL.

The safety profile of etanercept was conducted over both the short-term and long-term treatment timetable and in accordance with the information contained in the summary of the product characteristics. The side effects had predictable and manageable characteristics.

Key words: *etanercept, psoriasis of adult age, psoriasis of child age, benefit, quality of life, tolerability, antibody*

Psoriáza patrí medzi najčastejšie kožné choroby, postihuje približne 2 – 5 % európskej populácie. Morbidita sa líši podľa geografických a etnických podmienok. Najviac postihuje ľudí bielej, žltej, čiernej rasy a u červenej rasy (Indiáni, Eskymáci) sa prakticky nevyskytuje. Až na výnimky (erythrodermia, generalizovaná pustulózná psoriáza) nepatrí psoriáza k život

ohrozujúcim ochoreniam. Je však psychosomaticky, sociálne i ekonomicky hendikepujúca. Jeden zo štyroch pacientov trpí stredne ťažkou, až ťažkou formou psoriázy. Postihuje rovnako mužskú i ženskú populáciu. U 20 – 30 % pacientov postihuje aj kĺby. Psoriáza sa tiež spája s vysokým výskytom komorbidít. Pacienti so psoriázou majú zvýšené riziko vzniku

infarktu myokardu, obezity, hypertenzie a diabetes mellitus II. typu. So závažnosťou psoriázy výskyt komorbidít narastá, vrátane hypertenzie, obezity, depresie, úzkosti a zneužívania liekov. Štatisticky sa dožívajú o 4 – 5 rokov menej ako bežná populácia. Základnou patofyziologickou zmenou psoriázy je výrazné urýchlenie delenia buniek pokožky, a to z 28 na 4 dni, pričom objem pokožky sa zväčší 4 – 6 krát. Klinický obraz psoriázy sa môže líšiť medzi jednotlivými pacientmi. Najčastejšou formou je chronická ložisková psoriáza, psoriasis vulgaris (v anglosaskej literatúre „*plaque psoriasis*“) a vyskytuje sa u 80 % psoriatikov. Typicky postihuje lakty v 70 %, kolená v 50 % a kapilícium v 35 %. Medzi ďalšie formy patrí: psoriasis guttata (punctata), psoriasis pustulosa generalisata (Zumbusch), psoriasis pustulosa palmoplantaris (Barber), psoriatická erythrodermia – 3 %, psoriasis inversa, psoriasis capilitii et unguium, psoriatická artropatia, psoriáza u detí. Všeobecne býva priebeh chronicky stacionárny alebo akútne exantematický. Typické je striedanie období remisii s obdobím exacerbácie, najmä sezónnej. Liečba psoriázy závisí od rozsahu postihnutia. Lokálnou liečbou možno zvládnuť väčšinu prípadov s ľahkou a lokalizovanou formou ochorenia. U niektorých stredne ťažkých a predovšetkým ťažkých foriem má lokálna liečba doplnkový charakter. Ak je rozsah postihnutia väčší ako 10 % povrchu tela, napriek lokálnej liečbe psoriázy je indikovaná celková liečba. Fototerapia má dôležité postavenie pri liečbe psoriázy, využíva liečivé vlastnosti svetla. Systémové lieky sa v dermatológii využívajú od začiatku 70-tych rokov minulého storočia. Každý prípravok pritom zasahuje do patogenetického procesu odlišným mechanizmom. Systémová liečba je určená na dlhodobú liečbu závažných foriem ochorenia, nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu. Vzhľadom na nežiaduce účinky systémových liekov s ohľadom na chronicitu ochorenia je potrebné individuálne zvažovať pomer rizík k benefitom. Navyše schopnosť týchto liekov, označovaných ako lieky modifikujúce aktivitu reumatických chorôb (DMARDs – „*diseases modifying antirheumatic drugs*“), spomaliť, či zastaviť štruktúrnu progresiu zápalového kĺbového procesu je rozdielna, a to aj vrátane metotrexátu. Keď v roku 1984 Köhler a Milstein dostali Nobelovu cenu za vynález biologickej liečby, znamenalo to revolúciu v liečbe mnohých zápalových ako aj autoimunitných ochorení [1, 2]. Biologická liečba alebo modifikátory biologickej odpovede sú vysokomolekulové bielkoviny alebo polypeptidy vyrábané metódou génového inžinierstva. V súčasnosti predstavujú cieľnú liečbu, ktorou sa ovplyvňujú špecifické bielkoviny – cytokíny, zúčastňujúce sa patogenézy vybraných zápalových chorôb. Vysoká selektivita biologík sa okrem terapeutického účinku odráža aj v lepšej tolerancii liečby a umožňuje ich dlhodobé podávanie a kontinuálnu kontrolu prejavov psoriázy. Zvýšené hladiny tumor nekrotizujúceho faktoru (TNF) sa nachádzajú v synovii a v psoriatických ložiskách u pacientov s psoriatickou artritídou. U pacientov s ložiskovou psoriázou

vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Pri liečbe psoriázy anti-TNF lieky väzbou na TNF zabraňuje proliferácii keratocytov. Používajú sa na liečbu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou, ktorá spĺňa objektívne kritériá závažnosti ochorenia. Pacienti musia mať postihnutých minimálne 10 % povrchu kože a PASI skóre (*Psoriasis Area and Severity Index* – odzrkadľuje množstvo šupín, intenzitu zápalu a infiltrácie kože a rozsah jej postihnutého povrchu) vyššie ako 10. Pre liečbu biologikami sú indikovaní aj pacienti, ktorí nereagujú na konvenčnú liečbu, majú kontraindikácie alebo neznášajú ostatnú systémovú terapiu, alebo u nich zlyhala.

Etanercept

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavcom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO). Etanercept je dimér chimérického proteínu pripraveného metódou genetického inžinierstva pripojením extracelulárneho ligandy-viažúceho fragmentu receptora-2 pre ľudský tumor nekrotizujúci faktor (TNFR 2/p 75) ku Fc fragmentu ľudského IgG1. Tento Fc fragment obsahuje väzbovú CH2 a CH3 oblasť, ale nie CH1 oblasť IgG1. Etanercept sa skladá z 934 aminokyselín a má relatívnu molekulovú hmotnosť približne 150 kilodaltonov. Účinnosť je určovaná meraním schopnosti etanerceptu neutralizovať inhibíciu rastu buniek A375 sprostredkovanú TNF α . Špecifická aktivita etanerceptu je 1,7 x 10⁶ jednotiek/mg. Etanercept nevyvoláva aktiváciu komplementu tak, ako monoklonálne protilátky anti-TNF-alfa, t.j. má nižší potenciál k lýze špecifických granulómov (ako je napr. TBC granulóm). Plazmatické hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA metódou, ktorá umožňuje detegovať ELISA - reaktívne degradačné produkty rovnako ako aj materskú látku. Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Enbrel je indikovaný v liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, chronickej ložiskovej psoriázy dospelých a detí [3].

Účinnosť etanerceptu v liečbe psoriázy

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť etanerceptu v jednotlivých indikáciách bola dokázaná počas 15 rokov vo viac ako 350 klinických štúdiách. Enbrelom bolo počas 15 rokov liečených viac ako 1 milión pacientov po celom svete, bolo publikovaných viac ako 5.700 publikácií [1].

Účinnosť etanerceptu v liečbe dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou bola dokázaná v multicentrických štúdiách (Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1 • Účinnosť etanerceptu u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy

Štúdia	Liečba (mg)	Trvanie štúdie (počet pacientov)	Klinická odpoveď (% pacientov)			Zlepšenie PASI skóre (%)	Pacient (%) s PGA skóre < 2 alebo ≤ 2
			PASI 50	PASI 75	PASI 90		
Griffiths a kol. (ACCEPT) ^[4]	ETA 50 biw	12 (347)		57 ^b	23		49
	UST 45 SC ^c	12 (209)		68**	36***		65***
	UST 90 SC ^c	12 (347)		74***	45***		71***
Gottlieb a kol. ^[5]	ETA 50 ^{d+}	12 (239)	92**	70**	34*		66**
	MTX 7.5 – 15	24 (239)	92**	77*** ^b	54**		72**
	qw PO	12 (239)	84	54	23		47
	ETA 50 ^d	24 (239)	85	60	34		54
Leonardi a kol. ^[6]	ETA 25 qw	12 (160)	41 ⁱ	14 ^{lb}	3	41 ⁱ	23 ⁱ
		24 (160)	58	25	6	50	26
	ETA 25 biw	12 (162)	58 ⁱ	34 ^{lb}	12	53 ⁱ	34 ⁱ
		24 (162)	70	44	20	62	39
	ETA 50 biw	12 (164)	74 ⁱ	49 ^{lb}	22	64	49
		24 (164)	77	59	30	71	55
	PL ^e	12 (166)	14	4	1	14	5
PL/ETA 25 biw ^e	24 (166)		33			47	
Lebwohl a kol. ^[7]	ETA 50 biw	12 (297)	79	48	19	68	55
	ETA 50 biw/ 50 qw ^f	24 (297)	83 ^g	64	34	75	
	ETA 50 biw+CP pena ^h	12 (295)	89***	65*** ^b	30**	77***	63***
Papp a kol. ^[8]	ETA 25 biw ⁱ	12 (196)	64 ^h	34 ^{hb}	11 ^h		39 ^h
	ETA 25 biw/25 biw ⁱ	24 (196)		45			
	ETA 50 biw ⁱ	12 (194)	77 ^h	49 ^{hb}	21 ^h		57 ^h
	ETA 50 biw/25 biw ⁱ	24 (194)		54			
	PL ⁱ	12 (193)	9	3	1		
	PL/ETA 25 biw ⁱ	24 (193)		28			4
Strohal a kol. (PRESTINE) ^[9]	ETA 50 qw+PL ⁱ	12 (137)	68	37	11	13	33
	ETA 50 qw/50 qw ⁱ	24 (137)	81	60 ^b	33	15	50
	ETA 50 biw ⁱ	12 (133)	88***	62***	29***	16***	55***
	ETA 50 biw/50 qw ⁱ	24 (133)	93*	78* ^b	50*	17*	70*
Tyring a kol. ^[10]	ETA 50 biw	12 (311)	74 ⁱ	47 ^{lb}	21 ⁱ		74 ⁱ
	PL	12 (307)	14	5	1		21

ACCEPT Active Comparator (CNTO 1275/Enbrel). Psoriáza - klinické skúšanie.

Biw: dvakrát týždenne; **CP:** clobetasol propionate; **ETA:** etanercept; **ITT:** intent-totreat; **mITT:** modifikované ITT
PASI 50, 75 a 90 ≥ 50, ≥ 75 a ≥ 95 % zlepšenie; **PL:** placebo; **PO:** ústne; **pts:** pacienti; **PGA:** Physician's Global Assessment (celkové vyšetrenie lekárom); **qw:** jedenkrát týždenne; **SC:** subkutánne; **UST:** ustekinumab

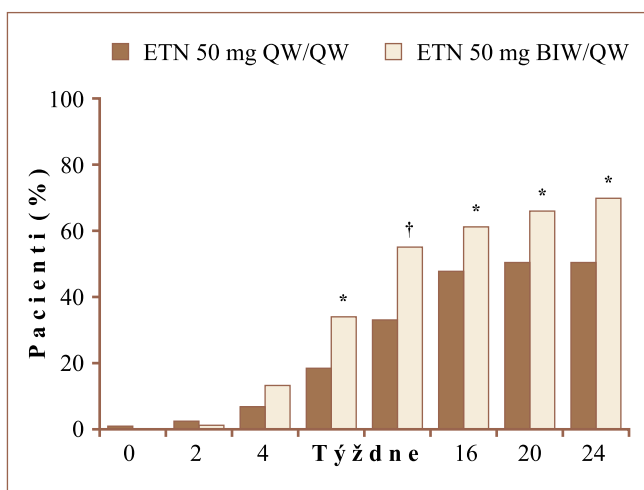
* p < 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001; **** p ≤ 0,0001 vs. ETA v danom časovom bode; **f:** p < 0,001; **h:** p ≤ 0,0001 vs. PL v danom časovom bode

a: Skóre < 2 [6, 8, 4, 6] alebo ≤ 2 [9, 10]; **b:** Primárny ukazovateľ; **c:** Jedna dávka v 0. a 4. týždni; **d:** Pts dostávali ETA 50 mg biw počas 12 týždňov (12-týždňové dáta), následne ETA 50 mg qw počas 12 týždňov; **e:** PL počas prvých 12 týždňov (i.e. 12- PL skupina), nasledovaná ETA 25 mg biw počas 12 týždňov; **f:** ETA 50 mg biw počas prvých 12 týždňov, nasledovne ETA 50 mg qw počas 12 týždňov; **g:** Odhadovaná hodnota z grafu; **h:** Až dva dvojtyždenné kurzy topickej CP peny v týždni 11 - 12 a 23 - 24, aplikované dvakrát denne ak je treba počas týchto špecifických období; **i:** Dvojito-zaslepená štúdia počas prvých 12 týždňov, následne všetci pacienti boli zaradení do otvoreného ETA ramena

Vo veľkých multicentrických štúdiách na dospelých pacientov so stredne ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou až ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy bola monoterapia etanerceptom v dávke 25 alebo 50 mg dvakrát týždenne signifikantne účinnejšia ako liečba placebom s ohľadom na počet pacientov, ktorí dosiahli $\geq 75\%$ zlepšenie v PASI 75 skóre (primárny cieľ) a dosiahli sekundárne ciele po 12-tich týždňoch liečby. Odpoveď na liečbu bola udržateľná u pacientov počas liečby v 12-tich týždňoch ako aj počas predĺženej doby 24 týždňov a bolo pozorované výrazné zlepšenie u pacientov, ktorí prešli z liečby placebom po 12-tich týždňoch na liečbu etanerceptom (Tabuľka č.1) [6, 10].

Štúdia PRISTINE (PsoRiasis study to Access efficacy and Safety IN subject taking Etanercept 50 mg once weekly and twice weekly with adjunct therapy), multicentrická klinická štúdia, do ktorej bolo zahrnutých 273 pacientov starších ako 18 rokov s aktívnou, klinicky stabilizovanou stredne závažnou ložiskovou psoriázou, sledovaných v 32 centrách v Európe, Latinskej Amerike a Ázii. Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Pacienti boli randomizovaní počas 12 týždňov v dvojito zaslepenej štúdii do 2 ramien. Pacienti dostávali etanercept 50 mg jedenkrát týždenne (QW), alebo 50 mg dvakrát týždenne (BIW), následne boli zaradení do otvorenej 24-týždňovej štúdie, v ktorej boli liečení etanerceptom 50 mg jedenkrát týždenne. Analýza klinických údajov ukázala, že viac ako 75 % pacientov s režimom BIW alebo QW dosiahlo odpoveď PASI 75 (to znamená najmenej 75 %-né zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 24 týždňoch liečby a viac ako dve tretiny pacientov hlásili kožnú odpoveď na úrovni „čistá“ alebo „takmer čistá“.

Graf 1 • Percento pacientov, ktorí dosiahli kožnú odpoveď na úrovni „čistá“ alebo „takmer čistá“. * $p < 0,05$. † $p < 0,001$.



Signifikantne viac pacientov liečených etanerceptom 50 mg dvakrát týždenne počas 12 týždňov a následne v otvorenom ramene dostávalo etanercept 50 mg jedenkrát týždenne dosiahlo PASI 75 po 24 týždňoch ako v skupine

pacientov dostávajúcich etanercept 50 mg jedenkrát týždenne (primárny koncový ukazovateľ) (Tabuľka č. 1). Benefit vyššieho počiatočného dávkovacieho režimu etanerceptu bol zjavný po 12-tich týždňoch a udržateľný aj po 24 týždňoch, v zmysle klinickej odpovede pacientov, percenta pacientov so zlepšených PASI skóre a u pacientov, ktorí dosiahli PGA skóre B2 (Tabuľka č. 1).

Psoriáza, podobne ako kardiovaskulárne ochorenia, chronická obštrukčná choroba pľúc, artritída a apoplexia mozgu je spojená s psychickou a psychologickou invaliditou ako aj so zníženou kvalitou života (QoL – „Quality of Life“). Zníženie QoL, ako následok psoriázy sociálne stigmatizuje pacientov, vedie k strate zamestnania a finančnému strádaniu a zníženému spoločenskému uplatneniu. Štúdia PRESTINE sledovala účinnosť a bezpečnosť liečby pacientov dvomi dávkovacími schémami liekom etanercept. Pacienti boli randomizovaní do dvoch skupín; buď dostávali 50 mg jedenkrát týždenne, alebo 50 mg dvakrát týždenne počas dvojito zaslepeného sledovania počas 12 týždňov. Následne boli pacienti liečení dávkou 50 mg jedenkrát týždenne v otvorenej štúdii počas 24 týždňov. Obidve skupiny pacientov dosiahli signifikantne ($p < 0,001$ vs. východisková hodnota) zlepšenie v DLQI skóre (zlepšenie > 5 bodov) po 12 a aj 24 týždňoch. V ramene pacientov liečených dávkou 50 mg etanerceptu dvakrát týždenne bolo v 12-tom týždni zlepšenie DLQI skóre výraznejšie (10,2 vs. 8,1 bodov, $p \leq 0,001$). Tento rozdiel po 24 týždňoch nebol významný (10,5 vs. 9,2 bodov) [9]. Pacienti v oboch skupinách zaznamenali výrazné zlepšenie MOS-Sleep otázkové skóre po 12 ($p < 0,05$) a aj po 24 týždňoch ($p < 0,001$) [11]. Štúdia PRISTINE sledovala aj ďalšie preddefinované ukazovatele, akými bolo hodnotenie prítomnosti závažných kardiálnych či metabolických biomarkerov v randomizovanej populácii. Porovnanie s východiskovými hodnotami potvrdilo, že pacienti so stredne ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy až ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy majú zvýšené riziko kardiálnych a metabolických ochorení vrátane obezity, metabolického syndrómu, chronickej obličkovej insuficiencie, hypertenzie a zvýšenú náchylnosť na zápalové ochorenia všeobecne [9].

Etanercept v kombinácii s metotrexátom má dobrú toleranciu a zvýšenú účinnosť pri liečbe pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy v porovnaní s monoterapiou. V analýze pacientov randomizovaných do dvoch ramien boli pacienti liečení etanerceptom a buď dostávali methotrexat (7,5 – 15 mg týždenne) alebo placebo v pomere 1:1. Pacienti boli liečení etanerceptom 50 mg dvakrát týždenne počas 12 týždňov, následne 50 mg jedenkrát týždenne 12 týždňov [5]. Z celkového počtu 239 pacientov zaradených do každého ramena PASI 75 bol signifikantne vyšší po 24 týždňoch v ramene s kombinovanou liečbou v porovnaní so skupinou pacientov s monoterapiou (77,3 % vs. 60,3 %; $P < 0,0001$). Podobné zlepšenie bolo evidentné aj po 12 týždňoch (PASI 75 70,2 % vs. 54,3 %; $P = 0,01$; PASI 50 92,4 % vs. 83,8 %; $P = 0,01$; a PASI 90 34,0 %

vs. 23,1 %; $P = 0,03$). V 24 týždni bolo PASI 50 91,6 % vs. 84,6 %; $P = 0,01$ a PASI 90 53,8 % vs. 34,2 %; $P = 0,01$. Viac pacientov v ramene s kombinovanou liečbou dosiahlo po 12-tich týždňoch kožnú odpoveď na úrovni „čistá“ alebo „takmer čistá“ (65,5 % vs. 47,0 %; $P = 0,01$) a po 24 týždňoch (71,8 % vs. 54,3 %; $P = 0,01$) [5].

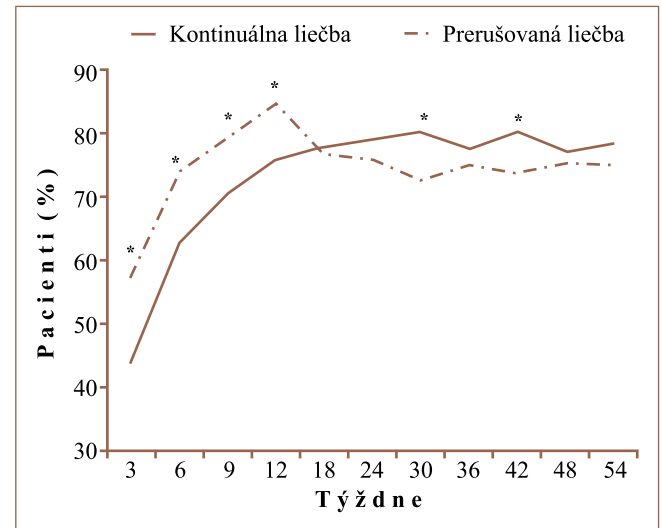
Pri liečbe pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy dochádza často počas prvých 12-tich týždňov liečby k modifikácii dávkovacích režimov, ako to ukazuje aj veľká retrospektívna štúdia ($n = 2.775$ pacientov so psoriázou) [12]. V tejto štúdii pacientov liečených etanerceptom ($n = 1.609$) počas ≥ 12 týždňov 46 % bolo non-respondentov, 49 % prerušilo liečbu, 24 % opätovne začalo liečbu a 15 % zmenilo svoju pôvodnú liečbu. V porovnaní u pacientov liečených liekom adalimumab ($n = 1.166$) ich bolo 57, 56, 22 a 11 % jednotlivito [12]. Rozsiahle štúdie EASY (*Etanercept Assessment of Safety and Effectiveness*) – 24-týždňová štúdia účinnosti a bezpečnosti liečby etanerceptom ($n = 2.546$) a 54-týždňová CRYSTEL štúdia ($n = 711$) poukazujú, že u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou, ktorí boli liečení etanerceptom v neprerušovanom režime, bola odpoveď na liečbu signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorí prerušili liečbu [13, 14, 15].

U pacientov, ktorí odpovedajú na liečbu, štúdie ako aj registre poukazujú na fakt, že liečba etanerceptom môže byť prerušená a opätovne inicializovaná s podobnou klinickou odpoveďou pacientov, ako počas iniciálnej liečby.

V štúdii CRYSTEL (*Clinical Randomized Yearlong Study Assessing the Safety and Efficacy of Enbrel in Psoriasis*) pacienti navyše udávali celkové zlepšenie spokojnosti s liečbou, zmenšenie problémov v sexuálnom živote, ako aj redukciu výskytu depresie a úzkosti. Výrazne sa zlepšila ich kvalita života hodnotená pomocou DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). V tejto multicentrickej, otvorenej štúdii sa porovnávala účinnosť etanerceptu v skupine pacientov ($n = 352$) liečených kontinuálne dávkou 25 mg podkožne dvakrát týždenne počas 54 týždňov a pacientov ($n = 359$) liečených prerušovane, s počiatočnou dávkou 50 mg sc. dvakrát týždenne a to maximálne 12 týždňov, resp. do dosiahnutia PGA (*Physician Global Assessment of Psoriasis*) ≤ 2 (mierny alebo lepší). Následne bola liečba prerušená, až kým sa nevrátili príznaky psoriázy, PGA > 2 (stredne alebo horšie). Liečba po prerušení bola následne 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne. V oboch randomizovaných skupinách mali pacienti na začiatku liečby zhoršenie DLQI (12,8 v skupine s kontinuálnou dávkou vs. 13,8 s prerušovanou dávkou), priemerné EQ-5D skóre bolo 0,65 a 0,66 v kontinuálnom a prerušenom režime liečby. 30 % pacientov v ramene s neprerušovanou liečbou a 37 % v skupine s prerušovanou liečbou malo minimálne mierne príznaky depresie 40,2 % a 48,6 % malo v počiatku príznaky úzkosti.

Po 54 týždňoch liečby v oboch skupinách došlo k významnému zlepšeniu ukazovateľov kvality života [15, 16].

Graf 2 • Významné zlepšenie DLQI skóre. Percento pacientov v kontinuálnej a prerušovanej liečbe poukazujú na zlepšenie skóre ≥ 5 bodov počas liečby etanerceptom.



Protilátky proti lieku v psoriáze

Protilátky proti lieku (ADAs – *antidrug antibodies*) môžu predstavovať klinicky významný faktor, ktorý potenciálne narúša terapeutickú účinnosť biologík. Existujú práce, ktorých cieľom bolo zistiť prevalenciu ADAs proti rôznym biologickým liečivám, vrátane etanerceptu. Identifikovaných bolo 25 štúdií so 7.969 pacientmi so psoriázou, liečených dostupnými biologikami, ktorí mali vykonané laboratorné testy určujúce stav ADAs a 950 pacientov s pozitivitou na ADAs.

Anti-Etanercept protilátky (AEAs): protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky boli všetky nie neutralizujúce a celkovo sú dočasné. Neprejavila sa korelácia medzi tvorbou protilátky a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami. U osôb liečených schválenými dávkami etanerceptu v klinických štúdiách trvajúcich až po dobu 12 mesiacov bol kumulatívny výskyt anti-etanerceptových protilátok približne 6 % u pacientov s reumatoidnou artritídou, 7,5 % u osôb so psoriatickou artritídou, 2,0 % u osôb s ankylozujúcou spondylitídou, 7 % u osôb so psoriázou, 9,7 % u osôb s pediatickou psoriázou a 3 % u osôb s juvenilnou idiopatickou artritídou. Podľa očakávania percento osôb, u ktorých sa vytvorili protilátky na etanercept v dlhodobých štúdiách (až do 3,5 roka), časom vzrastalo. Avšak kvôli ich dočasnému charakteru bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia zväčša menšia ako 7 % u osôb s reumatoidnou artritídou a u osôb so psoriázou. V dlhobojnej psoriatickej štúdii, v ktorej pacienti dostávali 50 mg dvakrát týždenne po dobu 96 týždňov, bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia až po približne 9 % [3, 19].

V štyroch RCTs (*Randomised Clinical Trials* – randomizované klinické štúdie) a v dvoch prospektívnych kohortových štúdiách sa prevalencia AEAs pohybovala od 0 % do 18 – 3 % [19]. Päť štúdií zisťovalo stav AEA

testom ELISA a jedna štúdia zdokumentovala zbierané séra a zároveň zbierané liekové séra. Podľa Leonardi a kol. percento AEA negatívnych pacientov s odpoveďou PASI 75 v 48. a v 72. týždni bolo 52 % a 49 % [21]. Pacienti, ktorí mali AEA pozitivitu, mali porovnateľnú mieru odpovede na etanercept s tými, ktorí boli negatívni. Konkrétne 52 % a 49 % pacientov, ktorí vykazovali AEA negativitu, dosiahlo odpoveď PASI 75 v 48. a 72. týždni; 54 % a 57 % pacientov AEA pozitívnych tri alebo viackrát dosiahlo odpoveď PASI

75 v 48. a 72. týždni [6]. Podľa Tyring a kol. 64 % pacientov (AEA negatívni) a 60 % pacientov (AEA pozitívni) dosiahlo odpoveď PASI 75 v 12. týždni [10]. V troch štúdiách neboli nájdené žiadne veľké rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi AEA negatívnymi a AEA pozitívnymi pacientmi [6, 8, 20]. Všetky AEA boli hlásené ako nie neutralizujúce a v týchto 6 štúdiách nebola použitá konkomitantá liečba s MTX (Tabuľka č. 2).

Tabuľka č. 2 • Protilátky proti etanerceptu (*Anti-tanercept antibodies* (AEAs)) pri liečbe psoriázy [19]

Štúdia	Vzhľad štúdie	Prevalencia protilátok	Trvanie štúdie • Vyšetrovací metóda	Vzťah ku klinickej účinnosti	Kombinácia s metotrexatom	Hodnotenie kvality (Jadad škála)	Hodnotenie kvality (observačné štúdie)
Leonardi 2003 [6]	RCT	8 pacientov pozitívnych, negatívni pacienti neboli špecifikovaní	24 • ELISA	Bez vzťahu	Nie	4	-
Papp 2005 [8]	RCT	2 - 7 % (15/549)	12/24 týždňov, alebo skôr ukončená • ELISA	Bez vzťahu	Nie	5	-
Gordon 2006 [20]	RCT	4 - 7 % (14/297)	60 týždňov • ELISA	Bez vzťahu	Nie	5	-
Tyring 2007 [10]	RCT	18 - 3 % (111/606)c	96 týždňov • ELISA	Bez zmeny PASI	Nie	5	-
Leonardi 2010 [21]	Prospektívna kohortná	15 - 2 % (130/857)	72 týždňov	PASI 75 v 48. týždni (52 %) a v 72. týždni (49 %) u AEA-negat. pacientov vs. 52 % a 48 % pacientov 1 - 2 krát AEA-pozit. a 54 % a 57 % ≥ 3 krát AEA-pozit.	Nie	-	4
Mahil 2013 [22]	Prospektívna kohortná	0 % (0/25)	Nešpecifikované • ELISA	Bez vzťahu	Nie	-	5

RCT - randomizovaná kontrolovaná štúdia; **a, b** - štúdia so skóre 0 - 3 hodnotená ako menej kvalitná, so skóre 4 - 6 ako kvalitnejšia

Bezpečnosť a znášanlivosť

Liečba etanerceptom u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou zaradených do randomizovaných štúdií (n = 1.347) a u pacientov so psoriatickou artritídou (n = 265) bola veľmi dobre tolerovaná a v súlade s informáciami uvedenými v súhrnej

charakteristike lieku [16, 17, 18]. V klinických štúdiách ako aj postmarketingových registroch povaha ako aj incidencia nežiaducich účinkov ako aj prerušenia liečby bola porovnateľná v skupine pacientov v porovnávacom ramene ako aj v skupine pacientov liečených placebom [16]. Vo veľkých multicentrických, randomizovaných štúdiách

bolo množstvo a druh nežiaducich účinkov (najmä mierne a stredne závažných) porovnateľné u pacientov liečených etanerceptom 25 mg jedenkrát týždenne, dvakrát týždenne, ako aj u pacientov liečených etanerceptom 50 mg dvakrát týždenne [16, 17]. Najčastejšími nežiaducimi reakciami v ramene pacientov, ktorí dostávali etanercept, ako aj v ramene s placebom boli reakcie v mieste vpichu (6 – 18 %), infekcie horných dýchacích ciest (5 – 11 %), nešpecifické infekcie (29 – 30 %), a bolesti hlavy (3 – 12 %). Aj v extenzných štúdiách u pacientov, ktorí boli v úvodnej 12-týždňovej štúdií liečení placebom a následne boli prevedení na liečbu etanerceptom 25 mg dvakrát týždenne ďalších 12 týždňov, boli nežiaduce účinky ako aj prerušenie liečby porovnateľné s placebom. V kontrolovaných štúdiách u pacientov s reumatoidným ochorením (reumatoidná artritída, psoriatická artritída, spondylizujúca artritída) bola reakcia v mieste vpichu najčastejšou nežiaducou reakciou v 37 % a u pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou v 14 %. Priemerné trvanie tejto reakcie (začervenanie, svrbenie, bolesť, opuch) bolo 3 – 5 dní a zväčša sa reakcie v mieste vpichu vyskytli v prvých 4. týždňoch liečby a neboli príčinou prerušenia liečby [16].

Liečba TNF inhibítormi, vrátane etanerceptu, je spojovaná so zvýšeným rizikom závažných infekcií, ako sú tuberkulóza (TBC), bakteriálna sepsa, mykotická infekcia, infekcia vyvolaná oportunnými mikroorganizmami. Tieto závažné infekcie môžu viesť k hospitalizácii pacienta, prípadne až k jeho smrti. Väčšina pacientov, u ktorých sa vyvinula počas liečby etanerceptom takto závažná infekcia, bola liečená konkomitantnou liečbou, a to imunosupresívami

ako methotrexát a kortikosteroidy. Reaktivácia hepatitídy B počas liečby etanerceptom sa vyskytla zriedkavo (< 0,1 %) a bola zaznamenaná u pacientov, ktorí už pred liečbou boli nakazení vírusom HBV [16]. Ucelené analýzy bezpečnosti v krátkodobých (≤ 12 týždňov) ako aj dlhodobých (≤ 144 týždňov) extenzívnych štúdiách ukázali, že pri liečbe etanerceptom nie je od dávky závislá toxicita. Zo záverov dlhodobých extenzných štúdií vyplýva, že množstvo infekčných a neinfekčných nežiaducich reakcií sa nezvyšuje v priebehu času.

Výsledky z DREAM registra, prospektívne sledovanie pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí začali byť liečení TNF inhibítormi (sledovanie < 5 rokov, priemerné sledovanie 16 – 9 mesiacov) poukazujú na významne nižšie riziko závažných nežiaducich účinkov počas liečby etanerceptom ($n = 959$; 1,866.83 pacient/rokov) v porovnaní s liečbou infliximabom ($n = 621$; 1,319 pacient/rokov) alebo adalimumabom ($n = 776$; 1,648.4 pacient/rokov), pričom závažné nežiaduce účinky sa vyskytli u pacientov v priebehu prvých 2 – 3 rokov liečby [16].

V 5-ročnom prospektívnom registri RADIUS, do ktorého boli zaradení pacienti s reumatoidnou artritídou, ktorí potrebovali zmenu v terapii (buď ďalšiu biologickú alebo nebiologickú DMARD liečbu, alebo zmenu v liečbe v RADIUS 1 ($n = 4,968$ s 16,167 pacient/rokov), alebo pacienti iniciálne liečení etanerceptom (RADIUS 2; $n = 5,103$ s 17,040 pacient/rokov), bol výskyt závažných nežiaducich reakcií, ako aj závažných infekcií porovnateľný s výsledkami z krátkodobých ako aj dlhodobých extenzných štúdií [18].

Literatúra

1. Lesley J. Scott. Etanercept: A Review of Its Use in Autoimmune Inflammatory Diseases. *Drugs* 2014;74:1379–1410.
2. Kivelevitch D, Mansouri B, Alan Menter. Long Term Efficacy and Safety of Etanercept in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. www.dovepress.com, 17 April 2014 Volume 2014:8;169–182.
3. SPC
4. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-severe Psoriasis. *N Engl J Med*, 2010;362(2):118–128.
5. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Addition of Methotrexate to Etanercept in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis. *Br J Dermatol*, 2012;167(3):649–657.
6. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *New Engl J Med*, 2003;349(21):2014–2022.
7. Lebwohl MG, Kircik L, Callis Duffin K, et al. A Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adding Topical Therapy to Etanercept in Patients with Moderate- to-severe Plaque Psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69(3):385–392.
8. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A Global Phase III Randomized Controlled Trial of Etanercept in Psoriasis: Safety, Efficacy and Effect of Dose Reduction. *Br J Dermatol*, 2005;152(6):1304–1312.
9. Strohal R, Puig L, Chouela E, et al. The Efficacy and Safety of Etanercept when Used with as Needed Adjunctive Topical Therapy in a Randomised, Double-blind Study in Subjects with Moderate-to-severe Psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatolog Treat*, 2013;24(3):169–178.
10. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term Safety and Efficacy of 50 mg of Etanercept Twice Weekly in Patients with Psoriasis. *Arch Dermatol*, 2007;143(6):719–726.

11. Thaci D, Galimberti R, Amaya-Guerra M, et al. Improvements in aspects of sleep with etanercept and optional adjunctive topical therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PRISTINE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013. doi:10.1111/jdv.12207.
12. Bonafede M, Johnson BH, Fox KM, et al. Treatment Patterns with Etanercept and Adalimumab for Psoriatic Diseases in a real World Setting. *J Dermatolog Treat*, 2013;24(5):369–373.
13. Moore A, Gordon KB, Kang S, et al. A Randomized, Open-label Trial of Continuous versus Interrupted Etanercept Therapy in the Treatment of Psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2007;56(4):598–603.
14. Ortonne JP, Taieb A, Ormerod AD, et al. Patients with Moderate-to-severe Psoriasis Recapture Clinical Response During Retreatment with Etanercept. *Br J Dermatol*, 2009;161(5):1190–1195.
15. Ortonne JP, Griffiths CEM. The Efficacy and Safety of Continuous versus Paused Etanercept Treatment in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis over 54 Weeks: the CRYSTEL Study. *Exp Review Dermatol*, 2008;3:657–665.
16. McCormack PL, Wellington K. Etanercept: in Ankylosing spondylitis. *BioDrugs*, 2004;18(3):199–205.
17. Goldsmith DR, Wagstaff AJ. Etanercept: a Review of its Use in the Management of Plaque psoriasis and Psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*, 2005;6(2):121–136.
18. Hoy SM, Scott LJ. Etanercept: a Review of its Use in the Management of Ankylosing spondylitis and Psoriatic arthritis. *Drugs*, 2007;67(17):2609–2633.

ENBREL aj vďaka
Vám už 15 rokov
zlepšuje kvalitu
života pacientov



Anti-TNF
liek
číslo 1
vo významných
európskych
krajinách⁷

Viac ako
350
štúdií⁸

Prvý
anti-TNF liek
schválený
EMA
znamenal revolúciu
v liečbe RA¹⁻⁶

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

Viac ako
5700
publikácií⁹

Viac ako
4 milióny
pacientskych
rokov
klinickej
skúsenosti¹⁰

Viac ako
1 milión
liečených
pacientov¹⁰

of partnership and experience
15
years

Skrátená informácia o lieku Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie. Terapeutické indikácie:

Reumatoidná artritída, juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu, psoriáza s plakmi, pediatrická psoriáza s plakmi. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Enbrel sa podáva subkutánne. Odporúčaná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne, v liečbe psoriázy možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov a následne 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná kontinuálna liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov. Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. Deti a dospievajúci: juvenilná idiopatická artritída (vek \geq 2 roky): 0,4 mg/kg (max. 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne, alebo 0,8 mg/kg (max. do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. 10 mg inj. liekovka môže byť vhodnejšia u detí s telesnou hmotnosťou do 25 kg. Prerušenie liečby sa má zvažovať, ak nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby. Pediatrická psoriáza s plakmi (vek \geq 6 rokov): 0,8 mg/kg (max. 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne do 24 týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Sepsa, riziko sepsy. Aktívna infekcia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pred začatím liečby sa má vyhodnotiť prítomnosť aktívnej, neaktívnej TBC a HBV infekcie. Po uvedení lieku na trh sa hlásili rôzne typy malignít. V kontrolovaných častiach klinických štúdií sa pozorovalo viac prípadov lymfómu v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov na liečbu TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných malignít. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s anamnézou malignity, alebo ak sa malignita rozvinula. V sledovaniach po uvedení lieku na trh u detí a dospievajúcich boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica boli lymfómy. U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu nemelanomovej rakoviny kože. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov. Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Odporúča sa, aby boli detskí pacienti imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami ešte pred začatím liečby. Hlásili sa zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie. U pacientov s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia a periférne demyelinizačné ochorenia. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa musí postupovať opatrne. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy. U pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciu antidiabetických liekov. **Interakcie:** Neodporúča sa kombinovať Enbrel s anakinrou, abataceptom, opatrnosť sa vyžaduje v kombinácii so sulfasalazínom. **Gravidita a laktácia:** Ženy v reprodukčnom veku: Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť používať vhodnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby. Používanie Enbrelu u gravidných žien sa neodporúča. Laktácia sa musí počas liečby prerušiť alebo sa pozastaviť liečba. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časte: infekcie vrátane infekcií horných dýchacích ciest, bronchitidy, cystitidy, kožné infekcie, reakcie v mieste vpichu, vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu. Špeciálne upozornenia na uchovávanie: Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa po rekonštitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rozpustený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania predchádzajúce použitiu zodpovedá používateľ a normálne by nemali presiahnuť 6 hodín pri teplote do 25 °C, pokiaľ sa zriedenie vykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Informácia je určená pre odbornú verejnosť. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Dátum aktualizovania skratenej informácie o lieku:** September 2015. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o.z., tel: +421-2-3355 5500. Upravené podľa SPC schváleného EMA 25. 09. 2014. Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

* EU5: Francúzsko, Nemecko, Taliansko, Španielsko a Veľká Británia. ¹Všetky indikácie.

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



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



Stanovisko lekárov centier biologickej liečby v odboroch dermatovenerológia a reumatológia k problematike biologicky podobných liekov – biosimilars

Lekári centier biologickej liečby v odboroch dermatovenerológia a reumatológia vnímajú biologické lieky, biologicky podobné lieky (v ďalšom biosimilars) vo vzťahu k zmene ich podávania v zmysle nasledujúcich definícií:

Biologické lieky sú lieky vyrobené, alebo odvodené z biologických zdrojov – tkanív, alebo živočíchov a ako také sú komplexné so zdedenou variabilitou ich štruktúry.

Biosimilars sa definujú ako lieky podobné referenčným (originálnym) biologickým liekom s ohľadom na ich štruktúru, účinnosť a bezpečnosť. Nie sú to však generiká, pretože u biologických liekov nie je v súčasnosti možné vytvoriť presnú kópiu z hľadiska všetkých parametrov (EMA).

Rozhodnutie predpísať biologický liek, či už referenčný, alebo biosimilárny pre individuálneho pacienta, je úlohou predpisujúceho lekára a predchádza mu konzultácia s pacientom a jeho súhlas.

Zmena biologického lieku (*switch*): indikujúci odborný lekár mení jeden biologický liek za druhý, ak pôvodný zlyhal z hľadiska účinnosti, alebo bezpečnosti.

Zámena biologického lieku (*interchangeability*): indikujúci lekár, alebo zdravotná inštitúcia zamení biologický

liek (originálny alebo biosimilars) v priebehu liečby u pacienta s optimálnou terapeutickou odpoveďou a dobrou toleranciou za iný z dôvodu nižších finančných nákladov.

Náhrada biologického lieku (*substitution*): farmaceut v lekárni, alebo v ústavnom zariadení nahradí predpísaný biologický liek, alebo biosimilars za iný bez vedomia indikujúceho a predpisujúceho lekára.

Podľa stavu súčasných lekárske poznatkov v zmysle medicíny založenej na dôkazoch (*evidence based medicine*) považujú lekári centier biologickej liečby za nutné k vyššie definovaným spôsobom zmeny biologickej liečby u pacientov s dermatovenerologickými a reumatologickými chorobami vyjadriť odborné stanovisko.

Zmena biologického lieku (*switch*) predstavuje v súčasnosti jediný možný spôsob výmeny jedného biologického lieku za iný.

Zmena (*interchangeability*) a výmena (*substitution*) biologických liekov alebo biosimilars v priebehu liečby u pacienta s dobrou terapeutickou odpoveďou a dobrou toleranciou nie je možná.

Lekári centier biologickej liečby v odboroch dermatovenerológia a reumatológia odporúčajú uvedené stanovisko prehodnotiť v určitom časovom období, ak dôjde k publikovaniu ďalších odborných poznatkov.

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DRSc., FRCP
predseda SRS

doc. MUDr. Dušan Buchvald, PhD.
prezident SDVS

Psoriatická erythrodermia a liečba anti-TNF-alfa

Psoriatic Erythroderma and Anti-TNF-alfa

Uhrín T., Martinásková K.

Dermatovenerologické oddelenie, FNŠP J. A. Reimana, Prešov

Súhrn

Autori prezentujú kazuistiku 47-ročnej pacientky, ktorá bola prijatá na Dermatovenerologické oddelenie FNŠP Prešov pre generalizované kožné prejavy exantému typu erythema exsudativum multiforme. Nakoľko v predchorobí pre bolesti zubov a zápal užívala Ibalgin a Dalacin, kožné prejavy lekár prvého kontaktu pripisoval liekovej etiológii. Po celkovej liečbe antihistaminikami a pulznej steroidnej terapii kožný nález progredoval v zmysle erytému s výraznou deskvamáciou akrálnych častí, postupne prešiel až do erythrodermie. Histologické vyšetrenie aj imunohistologické vyšetrenie z kože vylúčilo imunobulózne ochorenie, histologický nález v popise svedčil pre psoriaziformné zmeny. Genetické vyšetrenie pozitivity Cw6-heterozygot v jednej z alel sa priklonilo k diagnóze psoriatickej erythrodermie. Nakoľko v ďalšej liečbe pacientka len veľmi slabo reagovala na celkovú liečbu retinoidmi a aj imunosupresívnu liečbu, po kompletnej príprave bola nastavená na biologickú liečbu etanerceptom (Enbrel v dávke 2 x 50 mg s.c. týždenne). Po prvých podaniach, pri dobrej tolerancii a za súčasného podávania retinoidov v nízkych dávkach a aj imunosupresívnej liečby cyklosporínom došlo k zmierneniu erytému aj ošupovaniu.

Kľúčové slová: Psoriáza, psoriatická erythrodermia, etanercept

Abstract

The authors present a case report of a 47-year-old female patient who was admitted to the Department of Dermatology, the University Hospital in Prešov because of generalised skin rash type symptoms of the erythema multiforme.

Before the onset of the disease the patient suffered from the toothache with inflammation that she treated with Ibalgin and also Dalacin. This made her primary care general practitioner attribute the cutaneous manifestations to the drugs etiology.

After undergoing a thorough treatment with antihistamines and steroid pulse therapy, the cutaneous findings progressed in terms of the erythema with marked desquamation of the acral parts, gradually proceeding to the erythroderma. The histological and immunohistochemical examinations of the skin excluded immunobullous disease; histology in the description testified to psoriasis changes.

Genetic examination of positivity Cw6-heterozygote in one of the alleles is inclined to the diagnosis of the psoriatic erythroderma. Since during the additional treatment the patient responded only very weakly to the overall treatment with retinoids and also to the immunosuppressive therapy, after the complete preparation she was set to the biological treatment with etanercept (Enbrel dose of 2 x 50 mg s.c. weekly).

With good tolerability after the first administrations, there occurs alleviation of erythema and there is also peeling during the concomitant administration of low doses of retinoids and also the cyclosporine immunosuppressive therapy.

Key words: psoriasis, psoriatic erythroderma, etanercept

Úvod

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie s typickými kožnými prejavmi. Manifestácia ochorenia nastane pri zložitej súhre imunitných pochodov u osôb s genetickou predispozíciou, s asociáciou HLA antigénov (Cw6, B13, Bw57, DR7) a vplyvmi vonkajšieho prostredia.

Psoriáza spĺňa kritériá autoimunitného ochorenia, klasifikuje sa ako systémové autoimunitné ochorenia „like“, najsprávnejšie ako imunologicky mediované ochorenie. Psoriáza je chronické ochorenie na celý život a je sprevádzané závažnými komorbiditami. Každý prípad psoriázy je nutné posudzovať individuálne, problematiku riešiť interdisciplinárne a v liečbe využívať všetky možnosti systémovej terapie. Dôležité je defokalizovať ložiská infekcií v organizme pacienta [1].

Medzi hlavné patofyziologické rysy patrí hyperproliferácia epidermis s poruchou diferenciácie keratinocytov, zvýšená angiogenéza a imunopatologický zápal. Pri liečbe je cieľom zmiernenie aktivity a klinických prejavov pri súčasnej minimalizácii vedľajších účinkov.

Psoriatická erythrodermia má aj dnes osobitne ťažký priebeh [2]. Je to závažná forma psoriázy, koža je červená a olupuje sa, preto je tiež označovaná ako dermatitis exfoliativa. Tvorí menej ako 3 % prípadov psoriázy a postihuje takmer celý kožný povrch [3]. Skutočný výskyt erythrodermie v populácii nie je známy [4].

Erythrodermia môže vzniknúť ako primárna na predtým nezapálenej koži, alebo ako sekundárna, generalizáciou inej dermatózy, ktorá pritom stráca svoj pôvodný charakter. Sekundárne erythrodermie sa najčastejšie vyvíjajú pri

psoriáze, atopickej dermatitíde, seboroickej dermatitíde, pityriasis rubra pilaris, lichen planus a pemphigus foliaceus [5].

Psoriatická erythrodermia vzniká buď spontánne nepretržitým zväčšovaním sa ložísk pri erupтивно-exantematickej alebo chronicko-stacionárnej psoriáze, môže sa zjaviť aj po náhlom vysadení liečby glukokortikoidmi [2]. Ide spravidla o závažný stav sprevádzaný teplotami, zväčšením lymfatických uzlín, hypoalbuminémiou a bakteriálnou superinfekciou [6]. Priebeh psoriázy je nepredvídateľný, obvykle chronický, s veľkou tendenciou k recidívam po pôsobení provokačných faktorov [7].

Psoriaziformné prejavy môžu indukovať aj niektoré lieky a môžu byť na nerozoznanie od idiopatickej psoriázy. V klinickom obraze pozorujeme chronické ložiskové zmeny, ale aj závažné prejavy s prechodom do erythrodermie [8]. Poliekový priebeh môže byť závažný, napr. ak pacient nemal v anamnéze užívanie β -blokátorov, po ich užití do 72 hodín môže nastať akútne zhoršenie psoriázy. [9]. Lítium je základom liečby bipolárnej poruchy a je spojená s celým radom kožných nežiaducich účinkov, vrátane psoriázy [10].

Vlastné pozorovanie

Popisujeme kazuistiku 47-ročnej pacientky. V rodinnej anamnéze kožné ochorenia neudáva. Otec zomrel na rakovinu žalúdka, liečil sa na štítnu žľazu, matka sa liečila na problémy so srdcom, dve sestry sa liečia na štítnu žľazu. V osobnej anamnéze pacientky dominovalo vitiligo, autoimunitná tyreoidída v štádiu hypothyreózy.

Terajšie ochorenie charakterizoval generalizovaný makulózny – makulopapulózny spľývavý exantém, miestami s naznačenou vezikuláciou, až erythema exudativum multiforme spojený s pruritom. Pacientka udávala v predchorobí bolesť zubov a užívala Ibalgin a Dalacin, preto bol pri prijímaní počiatkový stav hodnotený ako liekový exantém. Papulovezikulózny výsev dominoval v solárnej lokalizácii, ako aj v axilách v miestach vitiliga, ktorý ďalej v priebehu hospitalizácie progredoval. Počas hospitalizácie nastala výrazná dynamika kožného nálezu od prejavov typu pityriasis rubra pilaris až erythrodermie s masívnou deskvamáciou celého tela a tvorbou pustúl na akrálnych častiach.

U pacientky boli uskutočnené stomatologické, ORL, gynekologické, interné, pľúcne, infektologické, neurologické, endokrinologické a hematologické konziliárne vyšetrenia, USG abdomenu, krčných oblastí, axil a ingvín, RTG hrudníka, laboratórne a mikrobiologické vyšetrenia. Vyšetreniami bola vylúčená fokálna infekcia a malignita nezistená, kolonizácia iba bežnou flórou, sledované laboratórne parametre boli bez výraznejšieho posunu mimo referenčného rozmedzia.

Pacientke bola odobraná probatórna excízia kožného tkaniva. Imunohistologické vyšetrenie: reakcia na Abb proti : - koža : IgA, IgG, IgM, C3 : epiderma - ICS neg., BM neg., - cievy : IgA, IgG, IgM, C3 : negat. Pre úplnosť uvádzame celý histologický obraz.

V excízii je koža s nepravidelnou akantózou, iregulárnymi a zanárajúcimi sa interpapilárnymi epidermálnymi čapmi, miernou hyperkeratózou. Fokálne sú nevýrazné náznaky parakeratózy. V rozsahu horného kória je mierny edém a perivaskulárne chronické zápalové infiltráty. V povrchovej

vrstve epidermy je drobný subkorneálny pľuzgierik s malým množstvom tekutiny, bez spongiózy, bez známok akantolýzy. Nekrotické bunky sa v epiderme nevyskytujú. Vyšetrenie v špeciálnom farbení na plesne (PAS) bolo negatívne. Pre histologický obraz psoriázy je typické pravidelné predĺženie epidermálnych čapov, hyperkeratóza s parakeratózou [11].

U pacientky bolo uskutočnené aj rebiopické vyšetrenie. Koža bola so zmiešanými zápalovými infiltrátmi a zvýšenou vaskularizáciou v hornom kóriu, epiderma s nepravidelnou akantózou, náznakmi spongiózy a mierne elongovanými interpapilárnymi čapmi. Evidentné boli areály parakeratózy a povrchové denzné infiltráty neutrofilov, až s tvorbou subkorneálnych pustúl. Záver: nález podporuje dg. psoriasis pustulosa. Cytogenetické vyšetrenie: Cw6-heterozygot v jednej z alel.

Diagnostický záver a terapia

Psoriatická reakcia, s ktorou sa bežne stretávame, je pozorovaná v širokej palete nepríbuzných ochorení [12]. V rámci diferenciationálnej diagnostiky erythrodermie je potrebné zvažovať tieto príčiny: psoriasis, ekzém (kontaktný, atopický, seboroický), pemphigus foliaceus a erythematosis, pityriasis rubra pilaris, liekové reakcie, lymfómy (vrátane Sézaryho syndrómu), ichtyzioformné erythrodermie, Reiterov syndróm, idiopatickú psoriázu [13].

Na základe anamnesticky získaných údajov, klinického obrazu, priebehu ochorenia v korelácii s histologickým, PIF, genetickým vyšetrením (Cw6-heterozygot v jednej z alel) vrátane dostupných vyšetrovacích a laboratórnych metód bol stav hodnotený ako psoriatická erythrodermia.

Pacientka bola nastavená na kombinovanú imunosupresívnu liečbu (kombinácia retinoidov, cyklosporínu A a kortikoidov) za pravidelného sledovania. Postupne nastalo zmiernenie prejavov v oblasti tváre a dlaní. Erythrodermia tela ale stále pretrvávala, celková liečba bola bez uspokojivého efektu. Vzhľadom na ťažký priebeh ochorenia a slabú odozvu na kombinovanú imunosupresívnu liečbu sa pristúpilo k nasadeniu biologickej liečby etanerceptom 2 x 50 mg týždenne. Pri tejto liečbe je kožný nález vo výraznej regresii, stav pacientky je stabilizovaný 8 mesiacov, preto bol etanercept redukovaný na 1 x 50 mg týždenne za súčasného podávania acitretinu (Neotigason) v dávke 10 mg, za intenzívnej miestnej terapie. Pacientku naďalej sledujeme.

Biologiká sú biotechnologicky vyrábané lieky, zasahujúce cielene na molekulárnej úrovni do patogenetických mechanizmov vzniku psoriázy. Z doterajších skúseností vyplýva, že majú ďaleko menej nežiaducich účinkov než súčasne podávané celkové lieky. Biologiká predstavujú finančne náročnú terapiu, ale na druhej strane nevyžadujú nákladné laboratórne kontrolné vyšetrenia v priebehu liečby, znižujú pracovnú neschopnosť i počet hospitalizácií a riziko vzniku invalidity [14].

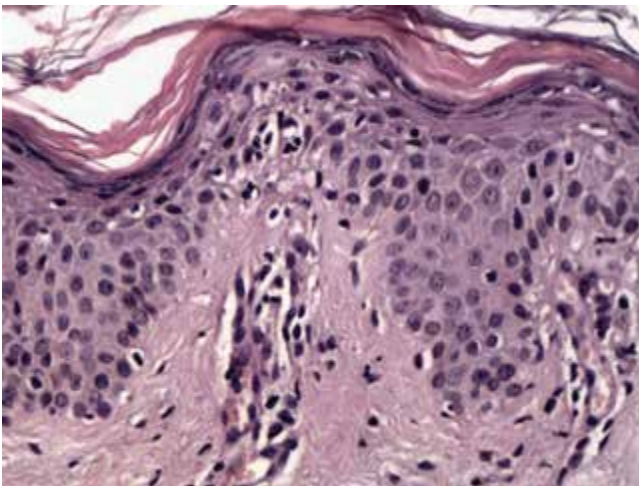
Etanercept je indikovaný na liečbu psoriázy a psoriatickej artritídy. Podáva sa 25 mg 2-krát týždenne, resp. 50 mg 1-krát týždenne, pri ťažkých stavoch 50 mg 2-krát týždenne podkožne 12 týždňov. Po zhodnotení výsledku liečby sa rozhoduje o jej ďalšom pokračovaní respektíve o jej ukončení. V prípade ukončenia liečby nastane postupné zhoršovanie klinického obrazu a psoriáza sa vráti o niekoľko týždňov do pôvodného rozsahu [15].

Diskusia a záver

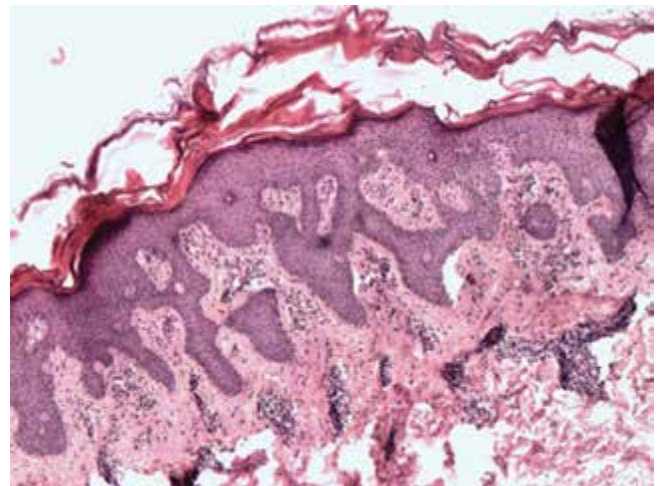
Autori poukazujú na generalizované exantémové prejavy s postupným prechodom do erythrodermie v teréne pacientky s predispozíciou k autoimunitným ochoreniam (autoimunitné postihnutie štítnej žľazy, vitiligo, pozitivita jednej z aliel Cw6). Autori zdôrazňujú dôležitosť dôkladnej anamnézy v korelácii s prvotným klinickým obrazom, ale aj dynamikou kožných zmien a reaktibilitou na systémovú liečbu.

V rámci diferenciálnej diagnostiky erythrodermie je potrebné zvažovať aj ďalšie ochorenia: ekzém (kontaktný, atopický, seboroický), pemphigus foliaceus a erythematosus, pityriasis rubra pilaris, liekové reakcie, lymfómy (vrátane Sézaryho syndrómu), ichtyzioformné erythrodermie, Reiterov syndróm. Autori poukazujú na výborný terapeutický efekt anti-TNF-alfa prípravku etanercept v kombinácii s retinoidmi. Uvedená liečba bola dobre tolerovaná bez vedľajších topických alebo systémových komplikácií.

Obrázková príloha



Obr. 1 • Histologický obraz (prim. MUDr. L. Straka, PhD)



Obr. 2 • Histologický obraz (prim. MUDr. L. Straka, PhD)



Obr. 3 • Priebeh ochorenia

Literatúra

1. Pěč J, Martinásková K. Psoriáza ako imunologicky mediované ochorenie so znakmi autoimunity. Biologická liečba, 2011, roč. 4, č. 3, 97-100.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatológia a venerológia. Martin, Vydavateľstvo Osveta, 2001, 500.
3. Benáková N, Ettlér K, Štork J, Vašku V. Psoriáza nejen pro praxi. Praha, Vydavateľstvo Triton, 2007, 24.
4. Okoduwa C, Lambert WC, Schwartz RA, Kubeyinje E, Eitokpah A, Smeeta Sinha, Chen W. Indian J Dermatol., 2009 Jan-Mar; 54(1): 1–6. doi: 10.4103/0019-5154.48976.
5. Buchvald J, Buchvald D. Dermatovenerológia. Bratislava, Vydavateľstvo SAP, 2002, 207.
6. Tichý M. Psoriáza – základní charakteristika častého onemocněni. Dermatologie pro praxi, 2011; 5(4): 228.
7. Hercogová J. Psoriasis. Česká dermato-venerologie, 2011; 1: 8-20.
8. Grace K. Kim, DO and James Q. Del Rosso, DO. Drug-Provoked Psoriasis: Is It Drug Induced or Drug Aggravated? The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. Jan 2010; 3(1): 32-38.
9. Waqar S, Sarkar P. Exacerbation of Psoriasis with Beta Blocker Therapy. CMAJ. 2009;181: 1-2.
10. Jafferany M. Lithium and Psoriasis: What Primary Care and Family Physicians Should Know. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2008;10: 435-439.
11. Štork J. Dermatovenerologie. Praha, Vydavateľstvo Galén, Karolinum, 2008, 190.
12. Sehgal V, Dogra S, Srivastava G, et al. Psoriasiform dermatoses. Indian J Dermatol Venereol Leprol., 2008;74: 94-99.
13. Vlašín Z, Jedlíčková H. Praktická dermatologie v obrazech a schématech. Brno, Vydavateľstvo Vladerma, 2001, 113.
14. Drozenová H. Dermatol. prax, 2009, 3(4): 143-146.
15. Šimaljaková M. Psoriáza – etiopatogenéza, klinický obraz a súčasné možnosti terapie. Dermatol. prax, 2008; 2: 50-55.

365
-4

Zostáva 361 dní na iné dôležité veci v živote¹

Naviazaním na zdieľanú podjednotku
p40 IL-12 a IL-23 môže ustekinumab
uplatniť svoj klinický účinok na psoriázu
aj psoriatickú artritídu¹

 **Stelara**[®]
(ustekinumab)

Skrátená informácia o lieku STELARA:

Názov lieku a lieková forma: STELARA 45 mg injekčný roztok resp. injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke. **Účinná látka:** ustekinumab 45 mg v 0,5 ml. **Indikácie*:** Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej formy psoriázy u dospelých pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď na iné systémové terapie, vrátane cyklosporínu, MTX alebo PUVA, prípadne sú im takéto terapie kontraindikované alebo ich netolerujú. Liečba psoriatickej artritídy u dospelých pacientov v monoterapii alebo v kombinácii s MTX ak nebola odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD dostatočná. Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u adolescentných pacientov od 12 rokov a starších, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní alebo netolerujú iné systémové terapie alebo fototerapie. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky závažná aktívna infekcia. **Zvláštne upozornenie:** Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku infekcií a reaktivovať latentné infekcie. Pred začatím terapie liekom STELARA je potrebné pacienta vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy. STELARA sa nesmie podávať chorým s aktívnou tuberkulózou. Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku malignity. Neodporúča sa podávať živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny (ako BCG) súčasne s liekom STELARA. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa terapia nemá podávať najmenej 15 týždňov od poslednej dávky a k terapii sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní, zriedkavo sa môže vyskytnúť anafylaxia a angioedém. U pacientov so psoriázou bola po liečbe ustekinumabom hlásená exfoliatívna dermatitída. Ďalšie v SmPC. **Nežiaduce účinky a predávkovanie:** Najčastejšie: nazofaryngitída, bolesť hlavy a infekcia horných dýchacích ciest. Najzávažnejšia: závažná reakcia z precitlivosti vrátane anafylaxie. Jednotlivé dávky v množstve do 6 mg/kg bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. Ďalšie v SmPC. **Interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí. U súčasne podávaných liekov (paracetamol, ibuprofén, kyselina acetylsalicylová, metformín, atorvastatín, levotyroxín) sa nezistili žiadne náznaky interakcie. **Veľkosť balenia:** 1 injekčná liekovka resp. 1 naplnená striekačka. **Dávkovanie a spôsob podávania*:** Ložisková psoriáza a psoriatická artritída: úvodná dávka 45 mg podaná subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 45 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov. U pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď ani po 28 týždňoch liečby, treba uvažovať o prerušení terapie. Pacienti s hmotnosťou > 100 kg: 90 mg subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 90 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov. Starší pa-

cienti (vo veku ≥ 65 rokov): nie je potrebné upravovať dávkovanie. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov (12 rokov a viac):** odporúčaná dávka je odvodená od telesnej hmotnosti v čase dávkovania v 0. a 4. týždni, a potom každých 12 týždňov ako subkutánna injekcia, viac vid' SmPC. Spôsob podávania: subkutánna injekcia, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou. Poruchy pečeneových a obličkových funkcií: podanie sa neskúmalo. **Tarchavosť a dojčenie:** Neodporúča sa užívať liek STELARA počas gravidity, ženy vo fertilnom veku majú používať počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe účinný spôsob antikoncepcie. Je potrebné rozhodnúť, či prerušiť laktáciu počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe alebo či prerušiť terapiu liekom STELARA so zretelom na prínos laktácie pre dieťa a prínos terapie pre pacientku. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** STELARA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Možná lieková závislosť:** Nevyvoláva závislosť. **Registračné čísla:** EU/1/08/494/001 resp. EU/1/08/494/003. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke, chrániť pred mrazom a svetlom. Čas použiteľnosti 2 roky. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgicko. **Dátum poslednej revízie textu*:** 24.6.2015. **Spôsob výdaja a úhrady lieku:** Liek je viazaný na lekársky predpis a je plne hrađený zo zdravotného poistenia. Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa s úplnou informáciou o lieku (SmPC), ktorá je dostupná na vyžiadanie. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) alebo na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, spol. s r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/3240 8400, fax: +421 (0)2/3240 8490, www.janssen.sk *aktuálne zmeny v SmPC

 **Janssen**
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

1. SmPC STELARA 45 mg injekčný roztok resp. injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke, dátum revízie textu: Jún 2015

Latentná tuberkulózná infekcia a biologická liečba

Latent Tuberculosis Infection and Biological Treatment

Solovič, I.

Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity, Ružomberok, NUTPCHaHCH Vyšné Hágy

korešpondencia: solovic@hagy.sk

Súhrn

Latentná (subklinická) tuberkulózná infekcia znamená usídlenie tuberkulózných mykobaktérií v organizme, ktoré však nevyvolávajú ochorenie. Len asi 10 – 15 % latentne infikovaných osôb skutočne má ochorenie na aktívnu tuberkulózu. Prechod do aktívneho ochorenia podporujú okolnosti organizmu spojené s oslabením imunitného systému, hlavne v oblasti bunkovej imunity. V súčasnosti tento problém nadobudol na závažnosti, pretože pribúdajú pacienti liečení biologikami, ktoré môžu zvyšovať vnímavosť organizmu voči tuberkulóze. Latentná tuberkulózná infekcia sa nedá diagnostikovať bežnými diagnostickými prostriedkami. V minulosti sa používal na diagnostiku len tuberkulínový kožný test. V súčasnosti máme však k dispozícii 2 imunologické testy – IGRA (Interferon Gama Release Assay), ktoré majú podstatne vyššiu senzitivitu aj špecifickosť a je vylúčená falošná pozitivita v dôsledku BCG vakcinácie, ktorá môže nastať pri tuberkulínovom kožnom teste.

Kľúčové slová: latentná tuberkulózná infekcia, biologická liečba, IGRA testy

Abstract

Latent (subclinical) tuberculous infection means that tuberculosis mycobacteria harbour in the organism but do not cause a disease there. Only about 10 – 15 % of latently infected persons actually become ill with active tuberculosis. The transition to an active disease is influenced by the circumstances which weaken the immune system, especially in the field of cellular immunity.

At present this problem has become more serious because there has been an increase in the number of patients treated with biological drugs. These patients are extremely susceptible to the tuberculous disease.

Latent tuberculosis infection is not diagnosed by conventional diagnostic methods. In the past the diagnostics was implemented only by the diagnostic tuberculin skin test. Currently we have 2 IGRA immunoassays at our disposal. These IGRA tests (Interferon Gama Release Assay) have a substantially higher sensitivity and specificity and they rule out any false positivity due to BCG vaccination which may occur in the tuberculin skin test.

Key words: latent tuberculosis infection, biological treatment, IGRA tests

Úvod

Tuberkulóza je granulomatózne ochorenie, ktoré zapríčiňuje *Mycobacterium tuberculosis*. U väčšiny ľudí s predpokladanou infekciou *M. tuberculosis* sa vzhľadom na dobrý imunitný systém hostiteľa tuberkulóza nikdy nevyvinie. Latentná (subklinická) tuberkulózná (TBC) infekcia vzniká po usídlení tuberkulózných bacilov v exponovanom hostiteľovi. Charakterizuje ju vytvorenie špecifických obranných mechanizmov, ktoré zabraňujú množeniu usídlených a prežívajúcich tuberkulózných bacilov. Prebieha asymptomaticky a nie je detekovateľná obvyklými diagnostickými metódami, neexistuje tzv. zlatý štandard, t.j. metóda, ktorá by ju spoľahlivo identifikovala. Jediným dôkazom expozície a usídlenia tuberkulózných bacilov je imunobiologická prestavba organizmu hostiteľa [1, 2].

Najčastejšou vstupnou bránou *Mycobacterium* (*M.*) *tuberculosis* (TBC) sú dýchacie cesty (DC), kde prvú obrannú bariéru zabezpečujú mechanizmy špecifickej aj nešpecifickej imunity. Epitelové štruktúry dolných DC zabezpečujú

tvorbou hlienu samoočisťovanie týchto povrchov. Prípadné adherujúce *M. tuberculosis* sú pohltené alveolovými makrofágmi. K účinnému vnútrobunkovému zabíjaniu mykobaktérií v makrofágoch je však nutná kooperácia medzi špecifickou T-bunkovou imunitou a makrofágmi. Protilátková odpoveď pravdepodobne nezohráva protektívnu úlohu v obrane proti *M. tuberculosis*.

Biologické vlastnosti mykobaktérií vo vzťahu k imunitnému systému sú určované hlavne povrchovými baktériovými štruktúrami [2]. Imunitná odpoveď na infekciu *M. tuberculosis* má svoje špecifiká. Je spôsobená hlavne unikátnym zložením buniek mykobaktérií. Imunogénne látky, ktoré sú lokalizované v cytoplazme, ako aj v povrchových štruktúrach, sa uvoľňujú vo veľkom množstve v priebehu bunkovej proliferácie.

V krajinách s vysokou prevalenciou tuberkulózy sa kontrola TBC sústreďuje predovšetkým na vyhľadávanie chorých a zbavenie ich infekčnosti účinnou liečbou. V krajinách, kde sa množstvo infekčných zdrojov už podarilo znížiť (krajiný s nízkou a strednou prevalenciou

tuberkulózy, ku ktorým patrí aj Slovensko), sa v súčasnosti venuje čoraz väčšia pozornosť vyhladávaníu latentnej tuberkulózneho infekcie (LTBI), pretože je ďalším zdrojom tuberkulózneho infekcie. Latentná tuberkulózna infekcia postihuje 1/3 ľudstva, a ak sa nediagnostikuje a nelieči (preventívna chemoterapia), môže neskôr prejsť do aktívnej choroby (cca 10 – 15 %), a to kedykoľvek v priebehu života (z toho cca 50 % do 5 rokov po iniciálnej infekcii). Riziko sa zvýši, ak sa pridruží komorbidita, ktorá oslabuje imunitný systém. Preventívnou liečbou latentnej infekcie je možné znížiť počet ochorení na tuberkulózu a tak zabrániť ďalšiemu šíreniu tuberkulózneho infekcie v populácii [5].

Diagnostika latentnej tuberkulózneho infekcie

Doteraz jediným spôsobom detekcie latentnej tuberkulózneho infekcie bola prítomnosť precitlivenosti oneskoreného typu (IV. typu), ktorú možno „*in vivo*“ dokázať kožnou **tuberkulínovou skúškou** (TST). Objaviteľ pôvodcu tuberkulózy Robert Koch pripravil v roku 1890 koncentrovaný filtrát z usmrtených tuberkulózných bacilov, nazvaný tuberkulín. Tuberkulín i po mnohých technologických úpravách je stále polyvalentnou zmesou proteínov a proteínových fragmentov, z ktorých len niektoré sú špecifické pre *M. tuberculosis complex* (t.j. komplex mykobaktérií vyvolávajúcich tuberkulózu: *M. tuberculosis*, *M. bovis* a *M. africanum*), ale väčšina z nich je spoločná s podmienene patogénnymi mykobaktériami (PPM), resp. BCG kmeňmi. Tuberkulín vyvolá za 72 hodín po vpichu intradermálne špecifický kožný zápal a induráciu, ktorá vzniká lokálnym nahromadením buniek senzibilizovaných mykobaktériálnymi antigénmi (po predchádzajúcej expozícii a usídlení mykobaktérií).

Tuberkulínová skúška má mnohé nevýhody a obmedzenia. Interpretácia je totiž sťažená u osôb s postvakcinačnou imunitou po BCG vakcinácii. Má teda nízku špecifickosť (falošne pozitívny po BCG vakcinácii a infekcii PPM), ale aj nízku senzitivnosť (falošne negatívny po prekonaní vírusovej infekcie, po očkovaní živou vírusovou vakcínou, pri imunosupresii aj liekmi navodenej infekcii HIV, ale aj paradoxne u pacientov s miliárnou TBC a rozsiahlymi formami tuberkulózy, ktoré práve tuberkulózna infekcia relatívne imunokompromituje a imunokompetentné bunky sú sústredené v mieste infekcie).

Problémom môže byť aj **fenomén booster** – vzostup veľkosti reakcie pri opakovanom testovaní, ktorý je spôsobený senzibilizáciou na intradermálne aplikované mykobaktériové antigény, spôsobenou opakovaným testovaním. V tomto prípade sa nejedná o konverziu tuberkulínovou skúškou [5]. Využitím najnovších poznatkov z imunológie a molekulevej biológie a genetiky je v súčasnosti možné okrem tuberkulínovej skúšky použiť aj nové serologické „*ex vivo*“ testy, tzv. IGRA (Interferon Gama 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 Fibrate Protein –10), ako

aj **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 2 druhy IGRA testov: QuantiFERON TB-Gold In-Tube test (vyrábaný firmou Cellestis, Victoria, Austrália) a T-SPOT.TB test (Immunotec, Oxford, Veľká Británia) [1, 4, 5]. 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 [6].

QuantiFERON TB-Gold In-Tube test sa používa na Slovensku cca od r. 2006. Pri tomto teste sa odoberie periférna krv do 3 špeciálnych skúmaviek; v jednej sú antigény *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 a TB 7.7), v druhej je mitogén – t.j. pozitívna kontrola, tretia je označená ako NIL – negatívna kontrola s fyziologickým roztokom. Množstvo produkovaného IFN- γ sa stanovuje pomocou testu ELISA [8].

Prítomnosť pozitívnej kontroly testov je dôležitá preto, že niektorí jedinci nemajú v krvi dostatok suficientných lymfocytov, alebo imunosupresívnou liečbou majú oslabenú IFN- γ odpoveď T-lymfocytov na stimuláciu antigénmi, majú potom nízku koncentráciu IFN- γ v skúmavke s mitogénom a výsledok testu je vyhodnotený ako neurčitý; ak pri negatívnej kontrole sa zistí vysoká koncentrácia IFN- γ v krvi pred stimuláciou rovnako, výsledok sa vyhodnotí ako neurčitý.

Pri odbere krvi na QuantiFERON TB-Gold In-Tube test je dôležité správne načasovanie od aplikácie tuberkulínu, nakoľko po aplikácii tuberkulínového testu stúpa koncentráciu špecifického IFN- γ po 48 hodinách s maximom v 1. – 5. týždni. Odber krvi na QuantiFERON by sa mal uskutočniť najneskôr v deň odčítania TST, aby test nestratil výpovednú hodnotu. Pri T-SPOT.TB teste sa nedokázalo ovplyvnenie výsledku aplikáciou tuberkulínu. Senzitivnosť aj špecifickosť IGRA testov je pri latentnej tuberkulózneho infekcii ťažké vyhodnotiť, nakoľko neexistuje tzv. zlatý štandard, t.j. metóda, ktorá na 100 % deteguje latentnú tuberkulóznú infekciu, ale tieto testy detegujú len imunologickú odpoveď na mykobaktériový antigén, nie

mykobaktérie samotné. Senzitivnosť testu bola testovaná u osôb s aktívnou tuberkulózou potvrdenou bakteriologicky, ktorí boli liečení menej ako 1 týždeň antituberkulotikami a špecifickosť bola vyhodnocovaná na súboroch BCG-vakcinovaných pacientov v krajinách s nízkym výskytom tuberkulózneho infekcie. Senzitivnosť v štúdiách sa pohybuje okolo 80 % a špecifickosť vyše 90 % [8, 11].

Na identifikáciu latentných foriem TBC bol medzinárodne prijatý konsenzus vyšetřovať v krajinách, kde je populácia BCG vakcinovaná okrem štandardných diagnostických postupov (klinické vyšetřenie, RTG, bakteriologické vyšetřenie, tuberkulínový test) aj imunologické vyšetřenie IGRA.

Tento test je indikovaný:

- u pacienta pred a počas biologickej liečby;
- u zdravotníckych pracovníkov vystavených otvoreným formám tuberkulózy;
- pri návrate vojakov pôsobiacich na misiách v krajinách s vysokou prevenciou tuberkulózy;
- pri vyšetření rizikových skupín obyvateľstva pri podozrení na výskyt tuberkulózy (obyvatelia žijúci v oblastiach s vysokým výskytom tuberkulózy);
- v rámci diferencijálnej diagnostiky pri pľúcnej a mimopľúcnej tuberkulóze;
- opakovane raz ročne u pacientov dlhodobo liečených biologikami;
- u osôb, ktoré boli v styku s pacientom s aktívnou formou pľúcnej a mimopľúcnej tuberkulózy [8].

Klinické pozorovania aj vedecké výskumy opakovane a konzistentne potvrdzujú, že tuberkulínová skúška v subpopulácii imunodeficientných pacientov a/alebo BCG vakcinovaných pacientov má menší diagnostický význam a nižšiu výpovednú hodnotu, ako IGRA test. BCG vakcinácia v detskom veku vedie ku konverzii tuberkulínovej skúšky, ale intenzita kožnej reakcie rokmi klesá. Keďže neexistujú žiadne štúdie, ktoré by dokazovali vzťah medzi stupňom ochrany pred tuberkulózou infekciou a veľkosťou indurácie pri TST, pozitivita tuberkulínovej skúšky nedokáže rozlíšiť medzi reakciou na BCG vakcináciu alebo na infekciu divým kmeňom či odlišiť booster efekt od vzplanutia LTBI.

Britská hrudníková spoločnosť neodporúča tuberkulínový test u imunodeficientných pacientov ako diagnostický test LTBI vzhľadom na vysoké riziko falošne negatívnych výsledkov. Varuje tiež, že predchádzajúca vakcinácia BCG môže byť zodpovedná za falošne pozitívne výsledky tuberkulínovej skúšky [5]. Vo Švajčiarsku sa v diagnostike aktivácie LTBI tiež uprednostňujú IGRA testy pred tuberkulínovým testom. V súčasnosti sú v Európe dostupné spomínané 2 typy týchto „*ex vivo*“ IGRA testov. Oba testy sú svojou senzitivnosťou a špecifickosťou v zdravej populácii porovnateľné, ale v populácii imunodeficientných pacientov sa presnejšie výsledky získavajú QuantiFERON® TB Gold testom. Tieto testy sú viac špecifické ako tuberkulínová skúška, pretože ich neovplyvňuje predchádzajúca vakcinácia BCG ani kontakt s atypickými mykobaktériami, môžu sa opakovať bez rizika booster efektu a majú menej falošne negatívnych výsledkov. Pozitívny výsledok IGRA testu je vždy pozitívny a nemôže byť spochybnovaný a považovaný za falošne pozitívny. Podobné úvahy u pacientov na biologickej liečbe mali v minulosti fatálne následky. Výhodou IGRA testov je ich pozitivita pri LTBI aj vtedy, ak je tuberkulínová skúška negatívna [11].

Biologická liečba a tuberkulóza

Väčšina prípadov tuberkulózy, ktoré súvisia s biologickou liečbou, sa objaví v krátkom časovom odstupe od začiatku liečby a reaktivácia latentnej tuberkulózneho infekcie sa vyznačuje rýchlou progresiou. U všetkých pacientov s perzistujúcou špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktorí sa podrobujú liečbe biologikami, sa odporúča následná cieľná preventívna chemoterapia, ktorá významne znižuje riziko progresie do tuberkulózy.

V prípade pacientov liečených antagonistami IL-12 a IL-23 ako aj antagonistami IL-17A je riziko reaktivácie latentnej tuberkulózneho infekcie nízke. Doteraz neboli popisované štúdie o jej výskyte, avšak nedá sa vylúčiť a preto z bezpečnostných dôvodov pre pacienta sa odporúča postupovať aj pri tomto lieku ako pri prípravkoch zo skupiny TNF-antagonistov. Mykobaktériové infekcie neboli hlásené u pacientov liečených ustekinumabom; títo pacienti sú bez reaktivácie latentnej tuberkulózneho infekcie pri preventívnej chemoterapii INH [3, 4, 5, 9, 13, 14].

Tabuľka č. 1 • Vplyv TNF antagonizmu a IL-12/IL-23 antagonizmu a IL-17A antagonizmu na vrodenu a získanu imunitu

TNF antagonizmus	IL-12/IL-23 antagonizmus IL-17 A antagonizmus
Ovplyvňuje vrodenu imunitu Ovplyvňuje získanu imunitu	Ovplyvňuje najmä získanu imunitu
Zvýšené riziko tuberkulózy (reaktivácia alebo zlyhanie kontroly aktívnej infekcie)	Mykobaktériové infekcie neboli hlásené u pacientov liečených ustekinumabom a sekukinumabom
Hlásené prípady oportúnnych infekcií	Klinické štúdie neukázali zvýšený výskyt infekcií alebo malignít pri dlhodobom sledovaní (až do 60 mesiacov)

Odporúča sa, aby všetci pacienti, u ktorých sa plánuje liečba TNF antagonistami a inhibítormi IL-12 a IL-23 ako aj inhibítormi IL-17A, boli vyšetrení pre možnú latentnú tuberkulóznú infekciu, a to pomocou IGRA testu, prípadne pomocou kožného tuberkulínového testu u pacientov, ktorí neboli v minulosti očkovaní proti tuberkulóze (BCG vakcinácia).

Typy biologík, pri podávaní ktorých je nutná pneumoftizeologická dispenzarizácia:

Anti-TNF-alfa

- adalimumab – Humira
- certolizumab – Cimzia
- etanercept – Enbrel
- golimumab – Simponi
- infliximab – Remicade

Inhibítory IL-12 a IL-23

- ustekinumab – Stelara

Inhibítory IL-17A

- sekukinumab – Cosentyx

U väčšiny ľudí s predpokladanou infekciou *M. tuberculosis* sa vzhľadom na dobrý imunitný systém hostiteľa tuberkulóza nikdy nevyvinie.

Praktické odporúčania pre klinickú prax

1. Ktoré osoby by sa mali vyšetrovať na latentnú tuberkulóznú infekciu pred liečbou monoklonálnymi protilátkami proti TNF, inhibítormi IL-12 a IL-23, inhibítormi IL-17A resp. protilátkami proti ľudskému IL-1beta?

„Všetci“.

Všetci kandidáti na liečbu **by mali byť vyšetrení na prítomnosť špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis*** (najlepším ukazovateľom latentnej tuberkulózne infekcie) (úroveň dôkazu C).

U všetkých kandidátov na liečbu by sa malo **v anamnéze pátrať po tuberkulóze alebo kontakte s tuberkulózou a mali by mať urobený röntgen hrudníka na dôkaz prípadnej prekonanej alebo aktívnej tuberkulózy** [12].

*2. Mala by sa preventívna liečba tuberkulózy odporúčať u všetkých kandidátov so špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktorí sa podrobujú biologickej liečbe?*

„ÁNO“.

V prípade dôkazu latentnej tuberkulózne infekcie **by sa mala preventívna chemoterapia tuberkulózy podávať všetkým pacientom pred nasadením liečby**, vrátane pacientov, ktorí dostávajú etanercept. U pacientov s možnosťou podania liečby antagonistu IL-12/IL-23 resp. antagonistu IL-17A ako prvej voľby je vhodné **zvážiť túto alternatívu u pacientov, ktorí pochádzajú z rizikového prostredia** (výskyt TBC v rodine, v komunite, kontakt s aktívnou TBC) [12].

3. Odporúčajú sa rôzne postupy pri rozdielnych základných ochoreniach (reumatoidná artritída, psoriáza, zápalová choroba čreva)?

„Nie“.

Skríning na latentnú infekciu a preventívna chemoterapia tuberkulózy **by sa nemali líšiť u pacientov s rôznymi základnými ochoreniami** (reumatoidná artritída, psoriáza, zápalová choroba čreva), u ktorých sa plánuje liečba biologikami [12].

4. Má sa latentná tuberkulózná infekcia diagnostikovať na základe tuberkulínového testu alebo IGRA testu, alebo oboch?

Vo všeobecnosti sa v zisťovaní antitymkobakteriálnej odpovede **u osôb s imunodeficienciou považuje IGRA test za spoľahlivejší ako tuberkulínový test**. Okrem toho mitogénové kontroly v IGRA teste majú výhodu pred tuberkulínovým testom, pretože sa dajú použiť na rozlíšenie medzi anergiou a ozajstnou negatívnou špecifickou imunitnou odpoveďou.

Pre diagnostiku špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis* (latentnej tuberkulózne infekcie) navrhujú odborníci **použiť QuantiFERON TB Gold test alebo TSPOT.TB test, prípadne ako alternatívu kožný tuberkulínový test u osôb, ktoré neboli nikdy očkované proti tuberkulóze**.

Okrem toho v **pediatrickej praxi sa odporúča súčasné použitie všetkých troch diagnostických metód – tuberkulínového kožného testu, IGRA testu a röntgenu hrudníka**, pričom pozitívnosť ktoréhokoľvek výsledku je potrebné brať ako dôkaz latentnej infekcie po vylúčení aktívnej tuberkulózy. Ak sú však výsledky negatívne, samy osebe majú len slabú prediktívnu hodnotu [12].

5. Ak sa na diagnostiku latentnej tuberkulínovej infekcie použije IGRA test pred začatím liečby TNF-antagonistami, dáva sa v tejto konkrétnej situácii prednosť testu QuantiFERON TB Gold In-Tube alebo TSPOT.TB?

Aj keď pri diagnostike špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis* (latentnej tuberkulózne infekcie) u pacientov so závažnou imunodeficienciou existujú dôkazy o vyššej senzitivite T-SPOT.TB testu v porovnaní s testom QuantiFERON TB Gold In-Tube, súčasné klinické dôkazy z prierezových a kohortových štúdií, vrátane pacientov, ktorí dostávajú liečbu TNF-antagonistami, nedávajú jasne prednosť jednému testu pred druhým.

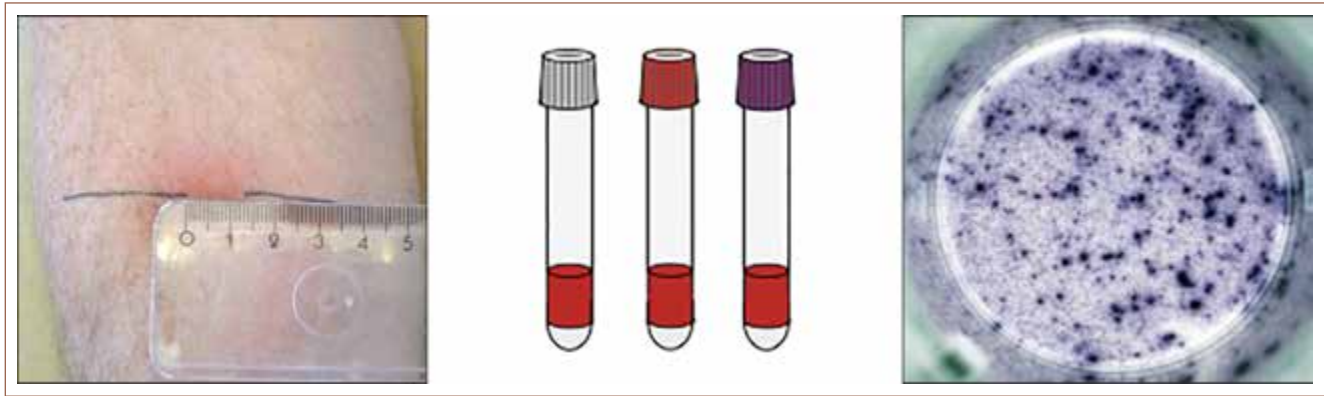
Oba testy sa presadzujú v diagnostike latentnej infekcie pred začatím liečby TNF antagonistami a antagonistu IL-12/IL-23 (Obr. 1) [12].

6. Ako sa treba rozhodnúť, keď vyšetrenie latentnej infekcie pred začatím liečby ukáže nesúhlasné výsledky (napr. pozitívny tuberkulínový test a negatívny IGRA test)?

Pri interpretácii výsledkov testov by sa mali brať do úvahy anamnéza pacienta, jeho pôvod a stav BCG vakcinácie.

IGRA testy by sa mali uprednostňovať pred kožným tuberkulínovým testom u osôb s BCG vakcináciou v anamnéze vždy, keď je to možné.

U osôb bez predchádzajúcej BCG vakcinácie by jeden pozitívny výsledok testu (buď tuberkulínového alebo IGRA testu) mal stačiť na to, aby mal pacient nárok na preventívnu liečbu [12].



Obr. 1 • Zobrazenie T-SPOT.TB testu a QuantiFERON TB Gold In-Tube

7. *Kedy sa môže začať liečba biologikami po začatí preventívnej chemoterapie?*

„4 týždne“.

Po začatí preventívnej chemoterapie sa 4 týždne považujú za bezpečné pre nasadenie liečby [12].

8. *Ktorý režim preventívnej chemoterapie je najúčinnnejší v redukcii rizika tuberkulózy u osôb so špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktoré dostávajú liečbu TNF-antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23, resp. antagonistami IL-17A?*

Najlepší klinický dôkaz o účinnosti svedčí pre voľbu medzi dvoma režimami preventívnej liečby:

isoniazid po dobu 6 – 9 mesiacov alebo isoniazid plus rifampicin po dobu 3 mesiacov.

Účinnosť oboch režimov prekračuje 90 % [12].

9. *Ako sa majú sledovať pacienti, ktorí začali preventívnu chemoterapiu, najmä v súvislosti so začatím liečby TNF-antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23 resp. antagonistami IL-17A?*

Pacienti by mali byť informovaní o včasných príznakoch a prejavoch tuberkulózy a o možných nežiaducich účinkoch liekov, používaných v preventívnej liečbe.

Kontrolný röntgen hrudníka je indikovaný aj u asymptomatických osôb s preventívnu chemoterapiou. V prípadoch pochybností treba urobiť CT vyšetrenie hrudníka. Toto vyšetrenie je v detekcii včasných rádiologických zmien pri aktívnej tuberkulóze jednoznačnejšie ako röntgen hrudníka.

Pred nasadením preventívnej chemoterapie treba vyšetriť hladinu pečeňových enzýmov v krvi a kontrolovať ich každé 3 – 4 týždne počas liečby, a navyše aj vtedy, ak sa u pacienta objavia nejaké príznaky.

Odporúčané je opakované vyšetrenie na latentnú tuberkulóznú infekciu (každý rok), ale neodporúča sa použiť tuberkulínový test, pretože výsledky môžu byť ovplyvnené booster efektom [12].

10. *Kedy sa má začať liečba s TNF-antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23 resp. antagonistami IL-17A (ak je indikovaná) u pacientov s aktívnou tuberkulózou?*

Optimálny čas pre začatie liečby TNF-antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23 resp. antagonistami IL-17A u osôb, ktoré sú liečené pre aktívnu tuberkulózu, nie je celkom jasný.

Odborníci väčšinou odporúčajú začať liečbu TNF-antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23 resp. antagonistami IL-17A **po ukončení celého priebehu antituberkulózneho liečby podľa medzinárodných štandardov** [12].

11. *Majú pacienti s primerane preliečenou tuberkulózou zvýšené riziko reaktivácie tuberkulózy pri liečbe biologikami?*

„NIE“.

Zdá sa, že pacienti, ktorí absolvovali primeranú liečbu pre tuberkulózu, **nemajú po nasadení liečby zvýšené riziko tuberkulózy** [12].

V súčasnosti sa preventívna chemoterapia neodporúča u pacientov s pozitívnou špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktorí boli v minulosti primerane liečení na tuberkulózu, a majú dostať liečbu biologikami, pokiaľ nie je u nich podozrenie na reinfekciu *M. tuberculosis*.

12. *Aké je optimálne trvanie antituberkulózneho chemoterapie u pacientov, u ktorých sa vyvinula tuberkulóza v súvislosti s liečbou?*

Optimálne trvanie antituberkulózneho liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula tuberkulóza v súvislosti s liečbou biologikami, nie je stanovené.

Neexistuje dôkaz o tom, že sa antituberkulózná liečba musí predĺžiť, ak tuberkulóza vznikla v súvislosti s liečbou [12].

13. *Ak bol pacient už jedenkrát preliečený preventívnu chemoterapiou pred alebo počas biologickej liečby, má sa opakovať IGRA test raz ročne a čo robiť v prípade opakovanej pozitivity?*

Opakovaná realizácia IGRA testu po ukončení preventívnej chemoterapie nie je indikovaná a už sa neodporúča kontrola IGRA testu jedenkrát ročne. Pozitivita môže pretrvávajúť dlhodobo [14, 15].

14. *Treba prerušiť biologickú liečbu u pacienta, ak pri kontrolnom vyšetrení došlo ku konverzii IGRA testu, ale rgt. nález, klinický nález je negatívny?*

Biologickú liečbu **nie je nutné prerušiť**, odporúča sa iba pridať **preventívnu chemoterapiu LTBI**, ktorá **môže byť podávaná súčasne** s biologickou liečbou [14, 15].

15. Ako postupovať po preliečení aktívnej tuberkulózy resp. pri zvažovaní zámeny biologického lieku?

Ak bol pacient preliečený pre aktívnu TBC resp. zvažuje sa zámena biologického lieku, je vhodné **u pacientov s možnosťou podania liečby antagonistu IL-12/IL-23 resp. antagonistami IL-17A ako prvej voľby zvážiť túto alternatívu**. V prípade pacientov liečených antagonistami IL-12 a IL-23 je riziko reaktívácie latentnej tuberkulózy nízke, doteraz neboli popisované štúdie o jej výskyte. U pacientov liečených ustekinumabom mykobaktériové infekcie neboli hlásené; títo pacienti sú bez reaktívácie latentnej tuberkulózy pri preventívnej chemoterapii INH [3, 4, 7, 9, 13].

Záver

Pre kliniku je dôležité, že infekcia *M. tuberculosis* vedie u 10 – 30 % ľudí k infekcii, a len u 10 % nakažených ku klinicky zjavnej chorobe. Ostáva nám teda isté percento latentne infikovaných ľudí. Aby sme predišli neskoršej reaktívácii choroby, a teda následnému nárastu nových prípadov TBC spojených so zbytočným úmrtím, ako aj výskytu vzniku TBC rezistentnej na lieky, je potrebné aktívne vyhľadávanie týchto latentne infikovaných pacientov. V dnešnej dobe správnou, rýchlou a účelnou diagnostikou a následne adekvátnou a efektívnou liečbou možno zabrániť progresii vzniku aktívnej TBC a ďalšiemu šíreniu choroby [12, 15, 16].

Literatúra

- Ferrara G, Losi M, Meacci M. Routine Hospital Use of a New Commercial Whole Blood Interferon γ Assay for the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *Am J resp crit Care Med*, 172, 2005, č.1, 631-635.
- Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. CDC. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-care Settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*, 2005, č. 54, 1-141.
- Kimball AB, et al. *Br J Dermatol.*, 2012; 167 (suppl.1), 63-64.
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients with Psoriasis: 76-week Results from a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial (PHOENIX 1). *Lancet*, 2008;371: 1665-1674.
- Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Holscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovič I, Duarte R, Cirillo DM, Lange C. LTBI – Latent Tuberculosis Infection or Lasting Immune Response to *M. tuberculosis*? A TB NET consensus statement. *Eur Respir J*, 33, 2009, č. 5, 956-973.
- Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for Using the QuantiFERON-TB Gold test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. *MMWR Recomm Rep*, 2005, č. 54, 49-55.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal antibody, in Patients with Psoriasis: 52-week Results from a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial (PHOENIX 2). *Lancet*, 2008;371: 1675-1684.
- Rozborilová E, Solovič I, Chovan L. Metodické odporúčanie hlavného odborníka na vyšetovanie Quantiferon TB Gold testu u pacientov liečených biologickou liečbou. 2007, 10. (<http://spfs.cme.sk/sz/content/545-31816/metodicke-odporucanie-hlavneho-odbornika-mz-sr-pre-odbor-pneumologia-a-ftizeologia-na-vysetovanie-q.html>)
- Scott DL, Kingsley GH. *N Engl J Med*, 2006 Aug 17;355(7): 704-712.
- Solovič I. Nová diagnostická metóda na vyšetovanie latentnej ako aj aktívnej tuberkulózy infekcie: Interferon γ release assay – IGRA. *Stud. Pneumol. Phtiseol.*, 2006, č. 66, 221-222.
- Solovič I. Spoločné vyhlásenie TBNET – Riziko vzniku tuberkulózy pri liečbe TNF antagonistami. *Stud. Pneumol. Phtiseol.*, 71, 2011, č.1, 15-21.
- Solovič I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B, Groves R, Schreiber S, Wallis RS, Sotgiu G, Schölvinck EH, Goletti D, Zellweger JP, Diel R, Carmona L, Bartalesi F, Ravn P, Bossink A, Duarte R, Erkens C, Clark J, Migliori GB, Lange C. The Risk of Tuberculosis Related to Tumour Necrosis Factor Antagonist Therapies: a TBNET Consensus Statement. *Eur Respir J*, 2010, č. 36, 1185-1206.
- Tsai TF, Ho V, Song M, Szapary P, Kato T, Wasfi Y, et al. The Safety of Ustekinumab Treatment in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis and Latent Tuberculosis Infection. *Br J Dermatol.*, 2012 Nov;167(5): 1145-1152.
- Tsai TF, Blauvelt A, Karpov A, Huang J, Cooper S, Fox T. Evaluation of Infections with Scukinumab in a Pool Analysis of 10 Clinical Studies of Moderate-to-severe 10-13. September 2014.
- UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Tuberculosis. Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis and Measures for its Prevention and Control. Clinical Guideline 33, 2006, 51 (www.nice.org.uk/CG033)
- WHO Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. ISBN: 978 92 4 154890 WHO reference number: WHO/HTM/TB/2015.01, 2014, 38.



Cosentyx[®]

secukinumab

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

Skrátená informácia o lieku Cosentyx 150 mg

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

Názov lieku: Cosentyx 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere **Prezentácia:** Sekukinumab (rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka, selektívna proti interleukínu 17A). Každé naplnené pero obsahuje 150 mg sekukinumabu v 1 ml. **Indikácie:** ● Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. ● Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, keď odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu [disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD] nebola dostatočná. ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná. **Dávkovanie:** **Ložisková psoriáza:** Odporúčaná dávka je 300 mg sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. **Psoriatická artritída:** U pacientov so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu anti-TNF α (inadequate responders, IR) je odporúčaná dávka 300 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. U ostatných pacientov je odporúčaná dávka 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. **Ankylozujúca spondylitída:** Odporúčaná dávka je 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. **Spôsob podávania:** Každá dávka 300 mg sa podáva ako dve subkutánne injekcie po 150 mg. Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov (vo veku 65 rokov a viac). **Kontraindikácie:** Závažné reakcie z precitlivosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Upozornenia/Varovania:** **Infekcie:** Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia Cosentyxu u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy 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 antituberkulóznou liečbou. **Crohnova choroba:** Pacienti, ktorí sa liečia Cosentyxom a majú Crohnovu chorobu, majú byť dôsledne sledovaní. **Reakcie z precitlivosti:** Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie Cosentyxu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba. **Osoby citlivé na latex:** Snímateľný kryt naplneného pera Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súčasne s Cosentyxom. Pacienti, ktorí dostávajú Cosentyx, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podať súčasne s Cosentyxom. V klinických skúšaniach sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní Cosentyxu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití 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 sliznic 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 skúšaniach 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 perá **Registračné číslo:** EU/1/14/980/005 **Dátum poslednej revízie:** November 2015 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava, Tel.: +421 2 5070 6111, Fax: +421 2 5070 6100, www.novartis.sk

* Na Slovensku je liečba Cosentyxom 300 mg podľa indikačných obmedzení hrazená 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>

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

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

Morphea a lichen sclerosus: dve odlišné, či prekrývajúce sa ochorenia?

Morphea and Lichen Sclerosus: Two Different or Overlapping Diseases?

Adamicová, K.¹, Fetisovová, Ž.², Statelová, D.³, Péc, J., Pappová, T.²

¹Ústav patologickej anatómie; Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky kožných ochorení Martin, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

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

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

Súhrn

V práci autori uvádzajú základné informácie o dvoch idiopatických ochoreniach kože, o morfeji a lichen sclerosus (et atrophicus). Opisujú klinické obrazy a uvádzajú histopatologické charakteristiky oboch ochorení, ako aj etiopatogenetické názory na ich vznik. Zaoberajú sa aj otázkou možnej koexistencie morfeji a lichen sclerosus, ako i možnosťou, že ide o dve fenotypicky odlišné, ale svojou podstatou do jednej skupiny ochorení patriace ochorenia.

Kľúčové slová: morfea, lichen sclerosus, diferenciálna diagnostika morfeji a lichen sclerosus

Abstract

The authors provide background on the two idiopathic skin diseases, the morphea and lichen sclerosus (et atrophicus). They describe the clinical picture and histopathological characteristics of both diseases, as well as etiopathogenetic views on their origin. They also deal with the issue of possible coexistence morphea and lichen sclerosus, and the possibility that there are two phenotypically different, but by its one nature to a group of diseases.

Key words: morphea, lichen sclerosus, differential diagnostic of morphea and lichen sclerosus

Úvod

Do veľkej a niekedy neprehľadnej skupiny idiopatických ochorení spojivového tkaniva sa spravidla zaraďujú nasledujúce choroby: lupus erythematoses, systémová skleróza, lokalizovaná skleroderma (morphea), atrophoderma (sec. Pasini a Pierini) [1], eozinofilná fasciitída, dermatomyozitída (polymyozitída), zmiešaná choroba spojivového tkaniva (MCTD) a relapsujúca polychondritída [2]. Napriek tomu, že do tejto skupiny autori explicitne nezaraďujú lichen sclerosus (et atrophicus), ktorý sa v dermatologických monografiách uvádza medzi sekundárne atrofizujúce ochorenia väziva [3], histopatologické zmeny kože sú tak pri morfeji, ako aj pri lichen sclerosus niekedy na nerozoznanie podobné a bioptikom môžu spôsobiť diferenciálno-diagnostické ťažkosti s nesprávnym záverom.

V tomto príspevku sa autori pokúsili opísať vývoj charakteristických histopatologických zmien pri morfeji aj lichen sclerosus, určiť štádiá, kedy sú ochorenia najpodobnejšie, a diskutovať o úlohe patogenézy oboch ochorení vo vývoji bioptického obrazu.

Morphea

Morphea (lokalizovaná skleroderma) predstavuje skupinu ochorení charakterizovaných fibróznym zhrubnutím (sklerózou) dermy, ktoré sprevádza strata podkožného tuku, niekedy až po priľahlý priečne pruhovaný sval [1].

Klinicky ide o ochorenie detí a mladých dospelých (vrchol incidencie je medzi 20. a 40. rokom života). Ženy sú postihnuté o niečo častejšie ako muži (3 : 1). Iba v ojedinelých prípadoch sa morfea vyskytuje vrodeno. Približne 15 % prípadov vznikne pred 10. rokom života pacientov. Významné je, že morfea, teda lokalizovaná forma sklerodermie, nebýva spojená s vážnymi systémovými prejavmi, ako je napr. Raynaudov fenomén. V praxi sa zaznamenala jej dobrá prognóza, v niektorých prípadoch až spontánne vyličenie lézie. Existujú však formy lokálnej sklerodermie, ktoré spôsobujú vážne zmeny kože a podkožia, najmä v detských formách tzv. lineárneho variantu. Túto formu, spolu s hlbokým variantom morfeji, môže sprevádzať artralgia, synovitída, uveitída a kĺbové kontraktúry. Vo veľkých štúdiách pacientov s morfeou sa pozorovali aj interné poruchy, napr. abnormality dolného sfinktra, tlakové a peristaltické poruchy v ezofágu a chybná difúzia oxidu uhoľnatého v pľúcach. Úplne výnimočne bol u pacientov s morfeou opísaný vznik akútnej extrapulmonálnej reštrikcie. Extrakutánne zmeny sa opisujú približne v jednej štvrtine prípadov morfeji u detí, a sú to najmä kĺbové, neurologické, vaskulárne, okulárne, gastrointestinálne, respiračné, kardiálne a renálne poruchy. Lineárna forma morfeji môže spôsobiť kontraktúry a hemiatrofiu, ktoré, keď sa vyvinú najmä v detskom veku, bývajú trvalé. Známe sú anamnestické údaje pacientov pred vývojom choroby, ktorí uvádzajú v predchodí najmä trauma, laparoskopiu, rádioterapiu, tetovanie alebo silikónovú

implantáciu. Existujú aj lieky, ktoré sa uvádzajú ako spúšťači mechanizmus, a to bromokriptín, balicatib, valproová kyselina, ibuprofén, vitamín K [2, 3] a pod. Existuje práca, ktorá dáva do súvislosti expozíciu kremíkovému prachu s následným vznikom morfeý [4]. Aj keď nie je úlohou predloženého príspevku rozoberať komplikovaný vzťah morfeý k systémovej skleróze, možno konštatovať, že tak ako sa ich klinické a patologické obrazy niekedy prekrývajú,

je možné, že ide o dva prejavy reprezentujúce extrémne zakončenia určitého spektra ochorení kolagénového spojiva, podobne ako sa uvádza pri diskoidnom a systémovej lupus erythematoses [4].

Klinické formy morfeý sú rozličné. Rozdeľujú sa podľa veľkosti sklerotických stvrdnutí, ich formy a zmeny miest patologických prejavov v rôznych vrstvách kože (Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1 • Klinické formy morfeý a jej najtypickejšie prejavy (voľne podľa Braun-Falco a spol.) [5]

Typ	Prejavy
Ložisková (cirkumskriptná) sklerodermia morfea	Jedno alebo viaceré ložiská s predilekčným výskytom na trupe.
Máloškvrnitá (cirkumskriptná) sklerodermia (<i>morphae aguttata</i>)	Rozsev drobných lesklých sklerotických ložísk s okrajom ("lilac ring"), predilekcia na trupe. Treba odlišiť od lichen sclerosus.
Diseminovaná (cirkumskriptná) sklerodermia (<i>morphae ageneralisata</i>)	Väčší počet ohraničených ložísk, v ťažkých formách generalizácia. Možnosť prechodu do systémovej sklerodermie.
"Sclérodemie en coup de sabre"	Pruhovitá skleroderma s výskytom vo frontoparietálnej oblasti. Pri laterálnom výskyte treba odlišiť od <i>hemiatrophia faciei progressiva</i> .
Lineárna (cirkumskriptná) sklerodermia	Na končatinách, nad kĺbmi v pozdĺžnom smere, môže spôsobovať kontraktúru.
Erytematózna (cirkumskriptná) sklerodermia	Atrophodermiai diopathica et progressiva (Pierini et Pasini).
Nodulárna (cirkumskriptná) sklerodermia	Zriedkavá, s uzlovitými ložiskami " <i>keloidmorphaea</i> ".
Subakútna (cirkumskriptná) sklerodermia (<i>morphae profunda</i>)	Sklerotizuje predovšetkým podkožné tkanivo. Chýba " <i>lilac ring</i> ".
Cirkumskriptná sklerodermia fascií (<i>sclerofascia</i>)	Postihnutie fascií spôsobuje dermatogénnu fixáciu kĺbov (symptomatika syndrómu karpálneho tunela).
Zmrzačujúca pansklerotická morfea u detí (<i>disabling pansclerotic morphea of children</i>)	Kombinácia lineárnej a diseminovanej sklerodermie s ťažkým obmedzením, sklerotickými kožnými zmenami, sekundárne postihnutie orgánov, s kachexiou, mutiláciami a s neovplyvniteľnou progresiou.

Patogenéza morfeý

Lokalizovaná sklerodermia je patogeneticky a etiológicky neobjasnená. Ako je uvedené vyššie, jej výskyt sa zaznamenal po traume, pri hormonálnych dysbalanciách, ako aj familiárne. Je známe, že sa častejšie vyskytuje alebo zhoršuje v gravidite. Pomerne často sa vyskytuje po infekcii kiahní a osýpok. Infekčný pôvod býva dokázaný imunohistochemicky, striebriacimi metódami alebo pomocou PCR, na dôkaz infekcie *Borrelia burgdorferi* v biopsiách lezionálnej kože a prítomnosťou vyšších hodnôt protilátok. Pacienti s diagnostikovanou morfeou majú často výraznú lymfoproliferatívnu reakciu. Aj keď existujú početné

práce dokumentujúce úzku súvislosť medzi infekciou *B. burgdorferi* a iniciáciou morfeý, na základe testov nepriamou imunofluorescenciou a ELISA sa táto etiologická súvislosť nepodarila potvrdiť. Na základe zriedkavého, ale dokázaného súčasného výskytu morfeý a systémovej sklerodermie boli vyslovené domnienky o ich spoločnom mechanizme pôvodu. Obidve ochorenia majú zvýšené koncentrácie sérového prokolagénu I. typu, karboxyterminalpropeptid. Podobne je známy výskyt morfeý s diskoidným a systémovej lupus erythematoses i s dermatomyozitídou. Zaujímavý je aj podobný obraz a histopatologické charakteristiky morfeý a neskorého štádia „graft versus host disease“ (GVHD) [1, 4, 6].

Tabuľka č. 2 • Vybrané testy u pacientov s morfeou [voľne podľa 7, 8]

Test	Pozitivita
Antinukleárne protilátky	Pacienti s morfeou 70 % (homogénny, nukleárny, škvrnitý charakter pozitivity býva ako prvý detegovaný v ložiskovej morfeu). Často detegované u detí s lokalizovanou sklerodermiou. Sú špecifické pre denaturovanú DNA a vysokú mobilitu proteínových skupín.
Reumatoidný faktor anti-dsDNA, protilátky proti centroméram a anti-Scl-70 protilátky	Sú prítomné v ložiskovej morfeu, ale pozorujú sa iba zriedka.
Anti-sDNA protilátka (najčastejšie triedy IgM)	Prítomná u 38 až 75 % pacientov s lineárnou a generalizovanou morfeou, zriedkavejšie pri ložiskovej morfeu.
Protilátky proti histónom	Viac ako 50 % prípadov. Výraznejší výskyt protilátok je u pacientov s aktívnou alebo rozsiahlou formou morfeu.
Protilátka anti-Cu/Zn superoxid dismutáza	Pozitívne v sére 89 % pacientov s morfeou a 100 % pacientov s generalizovaným variantom morfeu.
Anti-DNA topoizomeráza II α	Pozitívne u 76 % pacientov s morfeou a 85 % pacientov s generalizovaným variantom morfeu.
Zvýšenie koncentrácie ICAM-1	Detegovaná u pacientov s výrazným a rozsiahlym postihnutím kože.
Priama IF IgM a komplementu v bazálnej membráne a okolo dermálnych ciev	U 35 % pacientov s morfeou. V generalizovanom variante je pozitivita výraznejšia ako v lineárnom a ložiskovom.
Imunohistochemické štúdie FXIII a CD34	Opisuje sa zvýšenie počtu FXIII+ buniek a zníženie počtu CD34+ buniek pri morfeu.

Histologický obraz morfeu

Histopatologické zmeny pri lokalizovanej sklerodermii sú tak v derme, ako aj v podkoží. Z tohto dôvodu je potrebné, aby sa urobila reprezentatívna, dostatočná a hlboká excízia lezionálnej kože.

Pri včasných léziách sú zmeny tkanív diskkrétne a zvyčajne nie špecifické pre morfeu. Bioptická diferenciálna diagnostika býva neľahká. Začiatkové zmeny dermy sú ložiskové a superficiálne a prejavujú sa denzejším kolagénom. Epiderma býva primeraná s ohľadom na topografickú lokalizáciu, alebo iba mierne plochejšia. Depozity kyslých mukopolysacharidov v derme nie sú prítomné, resp. iba v minimálnom množstve. Len v nodulárnej forme morfeu možno mucín detegovať alcianovou modrou. Ani papilárna derma nebýva výraznejšie zmenená, neskôr začína byť denzejšia a homogenizovaná. Najvýraznejšie zmeny sú v retikulárnej derme. Kolagénové pruhy sú zhrubnuté, intenzívne eozinofilné a spravidla orientované paralelne s povrchom (Obr. 1, 2). Taktiež možno pozorovať zmeny v podkožnom tuku, a to atrofiu tukových buniek a rozšírenie kolagenizovaných sept, čo spôsobuje zhrubnutie kože (Obr. 3). Vlasové folikuly a sebaceózne žľazy atrofizujú, neskôr chýbajú v celom postihnutom ložisku (Obr. 4). Vývody potných žliaz sú akumulované a stlačené zhrubnutými kolagénovými vláknami. Zhrubnutie dermy a podkožia spôsobuje abnormálne situovanie potných žliaz, ktoré sa „posúvajú“ ako keby vyššie. Dôležitou patologickou zmenou v bioptickom obraze včasnej morfeu

je rozlične denzný chronický zápalový infiltrát pozostávajúci z lymfocytov, histiocytov a plazmatických buniek v okolí zmeneného kolagénu dermy a kožných adnexov, najmä však v okolí podkožného tuku (Obr. 5, 6). Dokonca v lineárnej a generalizovanej forme morfeu môže zápal infiltrovať aj susedné priečne pruhovalé svaly.

Staršie lézie sú sklerotické, derma sa však stáva tenšou v súvislosti s procesom atrofie. Malé kožné cievy majú zhrubnuté steny a pripomínajú tak systémovú sklerózu. Vaskulitída nie je typická pre morfeu. V niektorých prípadoch fibrotizovaná derma a podkožie môžu kalcifikovať. Taktiež sa môže prejavovať neuritída, čo môže smerovať k potrebe ďalšieho bioptického vylučovania ochorenia typu lepróz.

Morphae profunda má zápalový infiltrát oveľa výraznejší ako iné formy. Zápalové bunky sú lokalizované najmä v oblasti medzi dermou a podkožím, s infiltráciou podkožného tkaniva.

V niektorých prípadoch bola opísaná aj morfea s bulóznymi zmenami [9]. Tento morfologický úkaz býva spôsobený výrazným superficiálnym edémom a nápadnou dilatáciou lymfatických ciev kože. Ide o obraz, ktorý je takmer identický s lichen sclerosus. Na tomto mieste treba pripomenúť, že autoimunitné pľuzgierové ochorenia, ako je *epidermolysis bullosa acquisita*, sa môžu vyskytovať spoločne s morfeou a ich obraz môže byť veľmi podobný. Diferenciálno-diagnosticky môže pomôcť využitie priamej imunofluorescencie, v ktorej sa pri EBA, na rozdiel od morfeu, zaznamenáva v oblasti bazálnej membrány lineárna IgG pozitivita [10].

Sklerodermia ako heterogénna skupina ochorení charakterizovaných patologickou produkciou väziva a vznikom tuhej kože sa tradične rozdeľuje na lokalizovanú sklerodermiu, t. j. postihujúcu iba kožu, a systémovú sklerodermiu, ktorá okrem kože postihuje aj iné orgány. Sú však známe aj iné podobné choroby, ktoré

sa zaraďujú do skupiny tzv. nediferencovaných ochorení spojiva, keď príznaky nie sú dostačujúce na jednoznačnú klasifikáciu ochorenia, alebo sa kombinujú príznaky rozličných ochorení spojiva, a tzv. pseudosklerodermie, t. j. stavy napodobujúce sklerodermiu.

Tabuľka č. 3 • Diferenciálna diagnostika histopatologického obrazu morfeý

Systémová skleróza	Histologicky neodlíšiteľná, ale výraznejší zápal.
Porphyria cutanea tarda	PAS + zhrubnutie stien kožných ciev.
Graft versus host disease (GVHD)	Epidermálne lichenoidné zmeny a cytooidné telieska.
Lichen sclerosus	Prameň neprestajných kontroverzií, aj keď typický LS nemá znaky morfeý, a naopak, morfea nemá znaky LS.
Atrophia blanche	Výrazná dermálna skleróza.
Chronická radiačná dermatitída	Výrazná dermálna skleróza, vaskulárne zmeny, trombózy, purpura, bizarné fibroblasty, elastóza.
Fenylketonúria	Podobné zmeny ako morfea, klinicko-patologické korelácie zjednodušia diagnózu.
Acrodermatitis enterocolitica	Podobná morfeý, klinicko-patologická korelácia nevyhnutná.
Chronická ekzém-dermatitída rozličného pôvodu	Zápalové prejavy v horných častiach kória. Epiderma hyperplastická.
Hlbšie zápalové procesy s rozličnou etiológiou	Polymorfne infiltráty, často pozitívny dôkaz mikroorganizmov.
Akútnejšie formy lupus erythematoses	Redší zápalový infiltrát, väčší edém a často fibrinoidná nekróza väziva.
Zmeny pri dermatomyozitíde	Menší stupeň homogenizácie dermy, menšia tendencia na rozšírenie väzivového substrátu kória (ťažko rozlíšiteľné!).
Lichen ruber planus s atrofickými zmenami	Epiderma výraznejšie atrofická, zápalom zotretá hranica DEJ, hlbšie časti dermy bez zmien.
Chronické formy lupus erythematoses	Výrazné epitelové zmeny.
Poikiloderma a skupina melanosis Riehl	Významné zmnoženie melanocytov v kóriu, v pretrvávajúcej zápalovej fáze.
Extracelulárne: lipoproteinóza, amyloidóza a myxedém	Špeciálne farbenia na dôkaz charakteru zmien vo väzive.
Scleroedema adultorum	Intersticiálny edém kória, spôsobuje "fenestráciu" kolagénu.
Výsledné stavy po rozličných procesoch vedúcich k jazveniu	Kórium nebýva rozšírené a adnexy (ak sú zachované) nie sú atrofické.

Lichen sclerosus

Lichen sclerosus (LS) je lymfocytovo mediovaná dermatóza s neznámou etiológiou. Predovšetkým sa vyskytuje v ano-genitálnej oblasti u žien a na genitáliách mužov, kde často spôsobuje fimózu. Ženy sú postihnuté oveľa častejšie ako muži (10 : 1). Biela rasa je postihnutá častejšie ako iné rasy. Výskyt ochorenia sa uvádza vo dvoch vrcholoch incidencie: u žien v čase menarché a potom v menopauze.

U mužov sa LS vyskytuje v puberte a potom v strednom veku. Extragenitálne ložiská LS sa vyskytujú v 11 % pacientok s genitálnym výskytom LS. Ide o výskyt na trupe, slabínach, horných aj dolných končatinách a na krku. Známe je tiež postihnutie kapilícia. LS v ovlasených častiach tela spôsobuje alopeciu. LS sa v extragenitálnej oblasti môže vyskytovať aj bez postihnutia genitálnej oblasti. Má pozitívny Koebnerov fenomén, ako aj súvislosť s traumou, ako je napr. výskyt

v jazve, v miestach po rádioterapii, v miestach aplikácie inzulínu do kože, ako i následkom tetovania. Opísané sú aj prípady výskytu LS v transplantovanej koži. Taktiež môžu byť postihnuté prechodné typy kože, napr. na perách. LS môže koexistovať aj s lichen planusom, ako aj s morfeou. Ojedinele sú opísané prípady, keď sa z vulvárneho LS u detí vyvinie neskôr malígny melanóm. Častejšou komplikáciou LS je vznik dysplázií a skvamocelulárneho karcinómu [3, 4].

Etiológia a patogenéza lichen sclerosus

Etiológia do dnešných dní nie je celkom vyjasnená. Diskutuje sa o spolupôsobení genetických, hormonálnych a autoimunitných faktorov. Genetické súvislosti sú pomerne dobre dokumentované na štúdiách obidvoch pohlaví u jednovaječných a dvojevaječných dvojčiat. V literatúre sa uvádza genetický základ u viac ako 12 % prípadov LS. Približne 21 % pacientov s LS má zároveň alebo následne diagnostikované iné autoimunitné ochorenia, ako je napr. alopecia areata, vitiligo, hypertyreoidizmus, hypothyreoidizmus, perniciozna anémia a diabetes mellitus. Pacienti prvého stupňa príbuznosti môžu mať cirkulujúce protilátky proti antigénom štítnej žľazy, parietálnym bunkám žalúdka a proti hladkej svalovine, ako aj proti antinukleárnemu faktoru. Bola dokázaná významná asociácia medzi LS a prítomnosťou II. triedy antigénov vrátane HLA-DQ7, -DR7, -DQ8 a -DQ9 (jednotlivo, alebo v kombináciách). Tieto zistenia upozorňujú na to, že HLA-A2 môže uskutočňovať ochranu, čo podporuje jeho absencia u pacientov s rozsiahlymi extragenitálnymi prejavmi. Cirkulujúce IgG autoprotiátky proti glykoproteínu extracelulárneho matrixu proteínu 1 sa opakovane detegovali v sére 75 % pacientok s genitálnym LS. U niektorých inak zdravých detí, ktoré

mali vulvárny LS, sa dokázali IgG protilátky proti BP180 antigénu. Ďalej bolo zaujímavé aj zistenie, že pacientky s genitálnym LS mali vyššiu incidencia psoriázy v pomere k bežnej populácii žien. LS u premenopauzálnych žien sa častejšie zjavoval u pacientok užívajúcich kontraceptíva, najmä tie, ktoré obsahovali antiandrogénne látky. Z ďalších etiologických faktorov majú pri vzniku LS úlohu aj znížené koncentrácie, resp. absencia kolagenáz, spolu s poklesom elastázových aktivít. Pokles hodnoty dihydrotestosterónu sa dáva do súvislosti s následným výskytom acidorezistentných mikroorganizmov. Podobne ako pri morfeje a atrofodermii sa opisuje spojenie LS s infekciou *Borrelia burgdorferi* najmä v Európe. Tento vzťah zatiaľ nie je opísaný v USA. Napriek sporadickým informáciám o takomto vzťahu k LS u britskej mužskej populácie neexistuje jednoznačný sérologický dôkaz pri výskyte genitálneho LS o infekcii *Borrelia burgdorferi*. Tento mikroorganizmus býva iba výnimočne dokazovaný u pacientov s LS pomocou PCR reakcie [3, 4].

Naproti tomu o HPV (typ 6, 16 a 18) sa uvádzajú informácie približne v 70 % prípadov detskej formy LS na penise, ako aj v 17,4 % adultných prípadov LS (HPV typy 16, 18, 45) v porovnaní s 8,7 % u zdravej mužskej populácie a 33 % prípadov iných dospelých pacientov (HPV typy 16, 18, 33, 51). Na tomto mieste treba upozorniť, že lokálna terapia LS kortikosteroidmi môže spôsobiť reaktiváciu HPV infekcie. Na rozdiel od mužských pacientov HPV infekcia sa neopisuje pri vulvárnych LS. EBV sa opisuje u 26 % pacientov. Napriek týmto faktom sa LS nepokladá za infekčné, sexuálnym stykom prenosné ochorenie. U mužov je vyvolávacím momentom pre vznik LS najmä trauma. LS sa často vyskytuje u pacientov s hypospádiou a jej terapiou. LS sa zaznamenal aj u pacientov s akrochordónmi, pri ich oklúziách [3, 4, 5, 11].

Tabuľka č. 4 • Súhrn klinických obrazov lichen sclerosus [podľa 5]

Lokalizácia a rozdelenie	Bočné časti krku, v oblasti kľúčnej kosti, medzi prsníkmi a pod nimi, na flexorovej strane predlaktia, pleciach a na genitáliách (vulva, resp. prepucium a glans, perianálna a análna oblasť).
Kožné zmeny	Iniciálne zmeny – erytematózne papuly. Vyvinuté zmeny – malé (do 0,5 cm) porcelánové alebo modrastobiele okrúhle či oválne atrofické ložiská. Staršie ložiská – pergamenovitá zriastiteľnosť na povrchu a komedónom podobné folikulové hyperkeratózy.
Zmeny na slizniciach	Belavé ložiská na sliznici líc alebo podnebia. Sú to zriedkavé prejavy.
Zmeny na genitáliách	Belavé atrofické ložiská, nezriedka so zreteľným jazvovitým zvršťovaním (sekundárna fimóza, skleróza frenula). Tvorba hemoragických pluzgierov, ktoré sa hoja jazvou (<i>craurosis vulvae</i> , <i>craurosis penis</i>).
Balanitis xerotica obliterans	Samostatný obraz ochorenia s jazvovitým zvršťovaním v oblasti prepucia, frenula, glans a uretrálneho výustenia. U žien táto forma vyvoláva výrazné svrbenie v oblasti vonkajšieho genitálu.

Histopatologický obraz lichen sclerosus

Mikroskopický obraz LS je podobný bez ohľadu na miesto postihnutia sliznice. Rozdiel možno pozorovať pri genitálnych a extragenitálnych léziách. Na koži môže chýbať atrofia, spongióza a prítomnosť eozinofilov, ktoré sa pozorujú pri genitálnych formách. Extragenitálna forma LS na druhej strane môže mať súvislosť s elastofagocytózou, čo je morfológický znak, ktorý sa nevyskytuje pri sliznicovej forme LS. Porucha elastických vlákien v koži môže byť vystupňovaná do podoby pseudoxanthoma elasticum. Typicky rozvinuté lézie LS sú charakterizované tenkou, vyhladenou epidermou a zmenami v oblasti dermálno-epidermálnej hranice s typickou sklovitou hyalinizovanou hornou dermou (Obr. 7) a lymfocytovo-histiocytárnym infiltrátom pod hyalinizovanými ložiskami dermy (Obr.

8). Výrazná hyperkeratóza je často spojená s folikulovým „zátkovaním“, a to najmä na ovlasených miestach kože. Taktiež býva prítomný subepidermálny edém, ktorý môže spôsobiť subepidermálnu vezikuláciu (Obr. 9, 10). Niekedy býva diagnostikovaná aj teleangiektázia kapilár a purpura, prípadne lymfangiektázia. Na týchto miestach sa môžu vyvinúť aj lézie podobné angiokerátomu. Včasné lézie LS, najčastejšie ich periféria, môžu mať podobné histopatologické znaky ako lichen planus. Niektoré prípady sú charakterizované ložiskami výraznej a nepravidelnej akantózy (Obr. 11), často s nepravidelnou dolnou hranicou (tzv. skvamocelulárna hyperplázia). V takých prípadoch treba epitel podrobne vyšetriť a vylúčiť epiteliálnu dyspláziu, ktorá by znamenala intraepiteliálnu neopláziu alebo skvamocelulárny karcinóm [4].

Tabuľka č. 5 • Diferenciálna diagnostika histopatologického obrazu morfeje a lichen sclerosus

Morfea	Lichen sclerosus
<ul style="list-style-type: none"> Mierny až denznejší lymfocytovo-histiocytový zápalový infiltrát, niekedy aj plazmocyty a eozinofily okolo ciev superficiálneho aj hlbokého vaskulárneho plexu. Rôzny stupeň sklerózy v retikulárnej derme. 	<ul style="list-style-type: none"> Stredne intenzívny lymfocytovo-histiocytový zápalový infiltrát okolo ciev zatlačeného horného vaskulárneho plexu. Výrazný edém a zhrubnutie hornej dermy, so separáciou tenkých kolagénových vlákien. Teleangiektázy v oblasti hornej polovice dermy. Vakuolizácia dermoepidermálnej junkcie. Tenká epiderma (hrubá pri chronickom dráždení). Ortokeratóza pri folikulovom a akrosyringálnom "zátkovaní".

Treba zdôrazniť, že kým pri morfeje je dominantným patologickým znakom postihnutie retikulárnej dermy, LS postihuje iba papilárnu dermu. Z ďalších pomocných kritérií si treba pamätať, že morfea spravidla nemá hyperkeratózu vo folikuloch, zmeny vo väzive majú skôr sklerotizujúci ako edematózný charakter, elastické vlákna bývajú rozpadnuté alebo úplne chýbajú, infiltráty netvorí rovnobežný pás a potné žľazy sú atrofické. A teda naopak, pri LS majú lézie skôr charakter subepidermálneho edému, elastika zostáva dlho zachovaná, infiltráty sú väčšmi pásovité, adnexy málo zmenené a vo folikuloch býva hyperkeratóza.

Zmeny medzi týmito dvoma chorobnými léziami možno dokázať aj na úrovni elektrónovej mikroskopie. Výskumom s protilátkami proti β 4-integrínom (marker pre lamina lucida), proti kolagénu IV a N-terminálnemu zakončeniu kolagénu VII (marker pre lamina densa) a C-terminálnemu ukončeniu kolagénu VII (marker pre sublamina densa) sa umožnilo dokázať, že aj pri morfeje, aj pri LS bola zóna bazálnej membrány hladká v porovnaní s normou. Pri morfeje boli však lamina lucida, lamina densa aj sub lamina densa zachované, no pri LS boli v oblasti lamina lucida a lamina densa početné invaginácie a porušenia. Taktiež angiogenéza bola zreteľná vo včasnom inflamatóznom štádiu morfeje, kým pri LS sa detegovali len dilatované cievy dermy, čo najskôr súvisí s floridnosťou zápalovej reakcie [10].

Diskusia

V bioptickej praxi najväčšie problémy spôsobujú prípady podobných alebo kombinovaných obrazov morfeje (M) a lichen sclerosus (LS). Existujú viaceré práce, ktoré sa zameriavajú na možnosť koexistencie týchto dvoch ochorení. Napr. Shono a spol. [11] robili výskum M a LS s použitím troch typov aglutinínov [šošovcový – lens (L), sójový – soybean (S) a Ulexeuropaeus (UE)]. Zistili, že pri použití L-aglutinínu je pozitívita pri M podobná ako v normálnej koži, a teda sa vyskytuje tak v bazálnej vrstve epidermy, ako aj v stratum spinosum, kým pri LS sa L-aglutinín vyskytuje iba v bazálnej vrstve epidermy. UE sa znázorňoval iba v prípadoch LS, kým pri M a v nelezionálnej koži sa nevyskytoval. V prípade morfológicky zmiešaných ochorení, teda M aj LS, sa v sledovaných prípadoch vyskytovali kombinácie L a UE pozitivity. Blaya a spol. [12] uviedli zaujímavý prípad sukcesívneho výskytu oboch ochorení u sedemročného pacienta. Kým prvé vyšetrenie bolo diagnostikované ako gutátna forma M s výskytom na trupe a horných končatinách, po dvanástich rokoch sa pacientovi vyvinuli lézie na pravej strane hrudníka, ktoré boli klinicky aj biopticky diagnostikované ako LS. Tremaine a spol. [13] sa zamerali na dokázanie podobného pôvodu M a LS. Obe ochorenia majú neznámy pôvod, sú teda idiopatické,

tak LS, ako aj morfea sa však pokladajú za autoimunitné ochorenie svojou príbuznosťou k systémovej skleróze, ktorá sa jednoznačne zaraďuje medzi autoimunitné ochorenia.

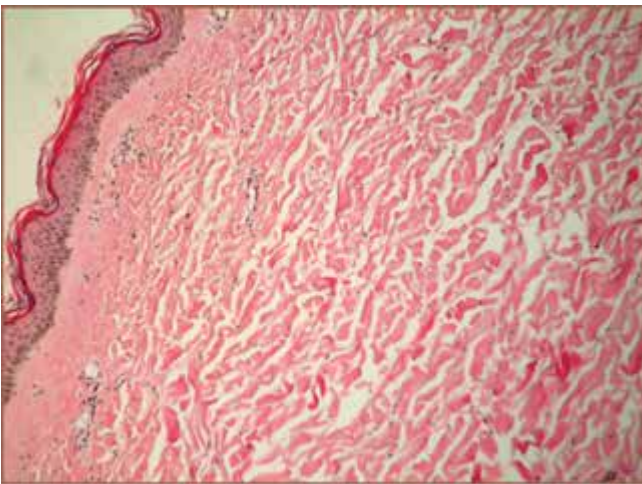
Autori uvádzajú prípad pacientky, ktorá okrem výskytu M a LS na rozličných topografických častiach kože mala aj ďalšie dve autoimunitné choroby, a to inzulín-dependentný diabetes mellitus a autoimunitnú tyreoiditídu. Túto teóriu podporuje aj práca Sirina a spol. [14], ktorí informovali o pacientovi s bulami na ložiskovo zmenenej koži, ako aj s ložiskami fibrózy a atrofie. V histopatologickom obraze išlo o zmeny, ktoré charakterizujú tak bulóznou M, ako aj LS.

Autori vyslovili názor, že ochorenie má dva rozličné obrazy, ale etiopatogeneticky patria najskôr do jednej skupiny ochorení.

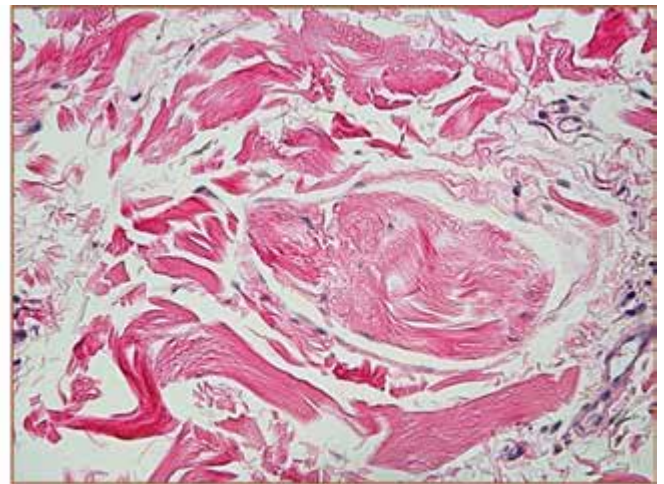
Záver

Klinický ani histopatologický obraz M a LS nemusí byť zastihnutý iba v klasickom vyvinutom a samostatnom štádiu ochorenia. Zmiešané formy (Obr. 13, 14), ktoré, ako sa uvádza v texte, existujú, upozorňujú na možný hlbší patogenetický, najskôr autoimunitný mechanizmus ich vzniku, a tým poskytujú jednoznačný argument na dôkladné celkové vyšetrenie takto postihnutých pacientov.

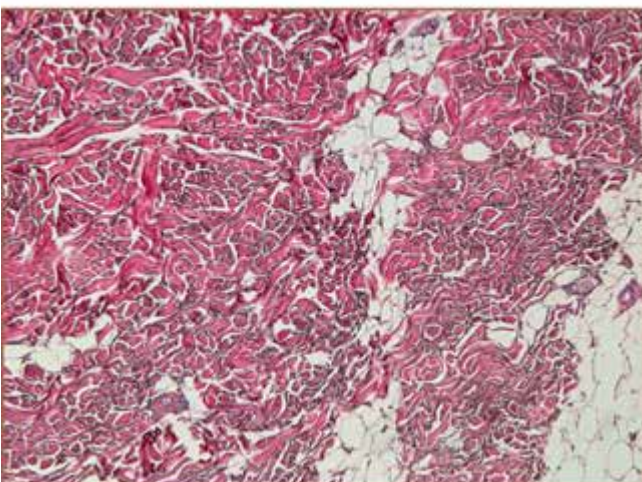
Obrázková príloha



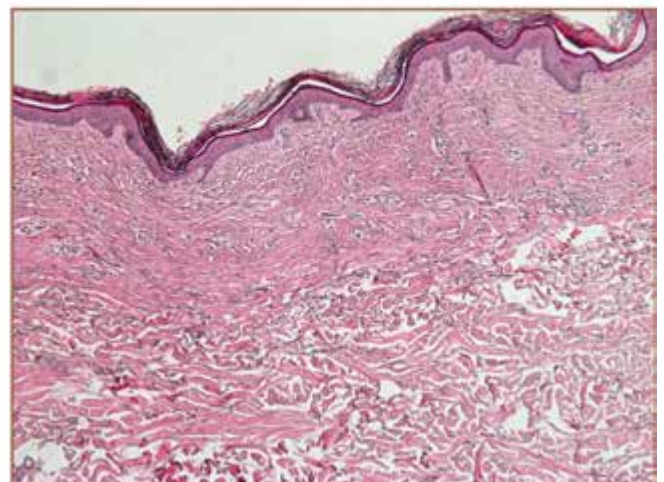
Obr. 1 • Morfea. Zmeny retikulárnej dermy. Kolagénové pruhy zhrubnuté, intenzívne eozinofilné a orientované paralelne s povrchom (HE, obj. 10x)



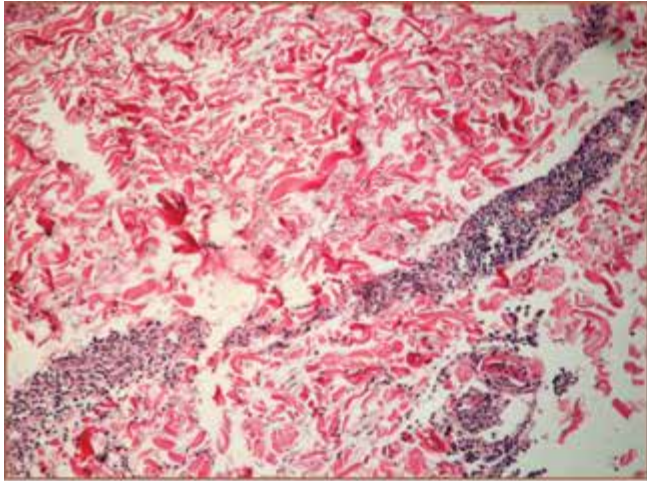
Obr. 2 • Morfea. Zhrubnuté, intenzívne eozinofilné kolagénové vlákna - detail (HE, obj. 20x)



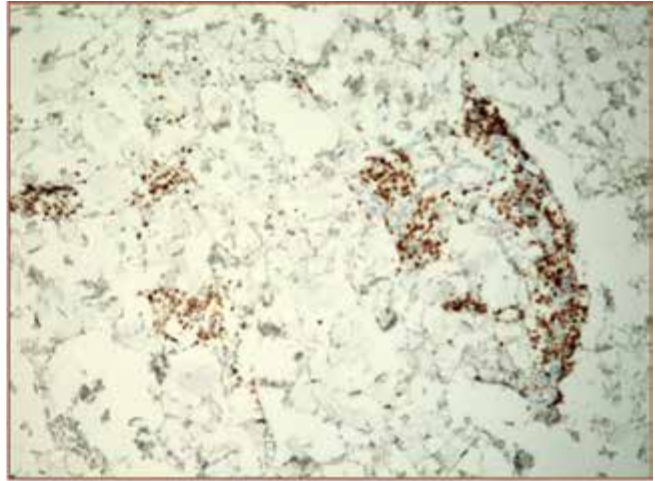
Obr. 3 • Morfea. Zmeny na hranici podkožného tuku s rozšírením kolagénových sept a s atrofiou tuku (HE, obj. 5x)



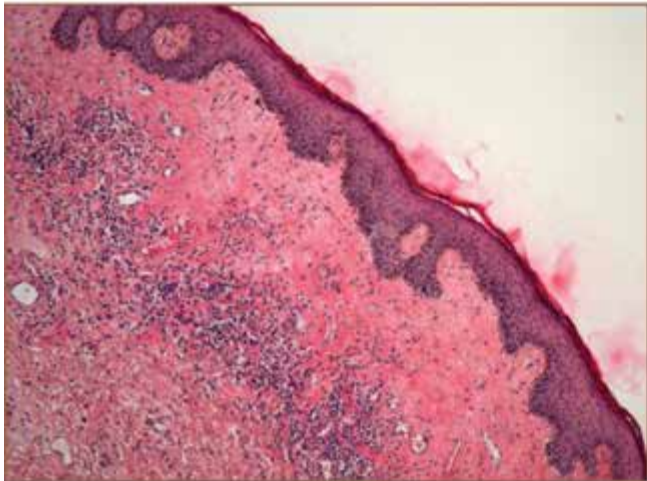
Obr. 4 • Morfea. Vlasové folikuly a sebaceózne žľazy chýbajú v celom postihnutom ložisku (HE, obj. 5x)



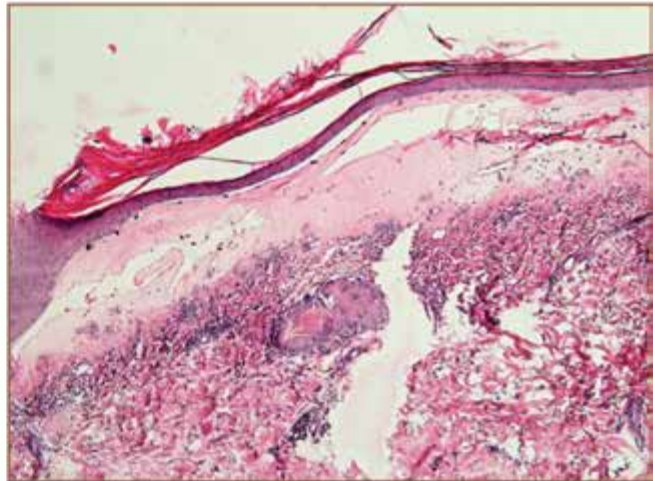
Obr. 5 • Morfea. Stredne intenzívny zápalový infiltrát pozostávajúci prevažne z malých lymfocytov v okolí zmeneného kolagénu dermy, pri hranici s podkožným tukom (HE, obj. 10)



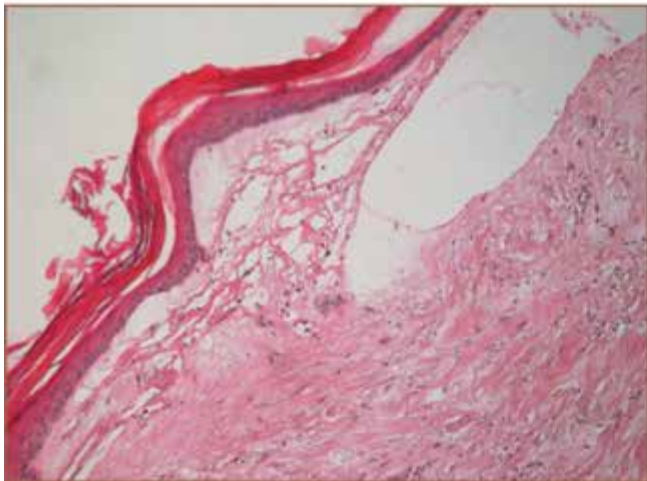
Obr. 6 • Morfea. Lymfocytový zápal zvýraznený použitím imunohistochemickej protilátky proti CD3+T-Ly (proti látka CD3, obj. 10x)



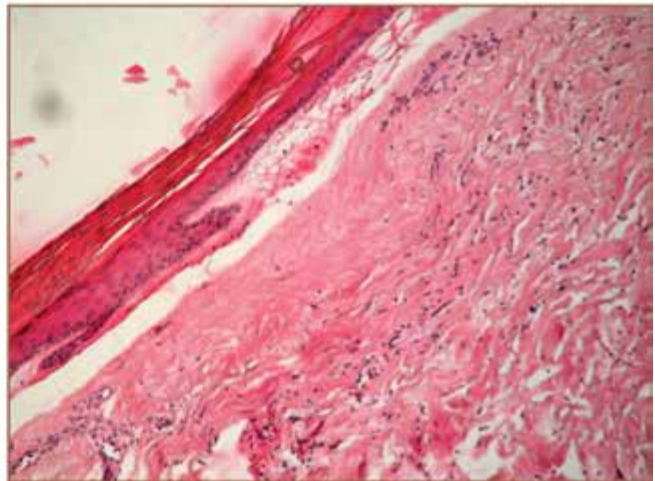
Obr. 7 • Lichen sclerosus. Aktívne štádium choroby. Horná derma so začínajúcou hyalinizáciou. Pod hyalinizovanou dermou zápalová infiltrácia (HE, obj. 10x)



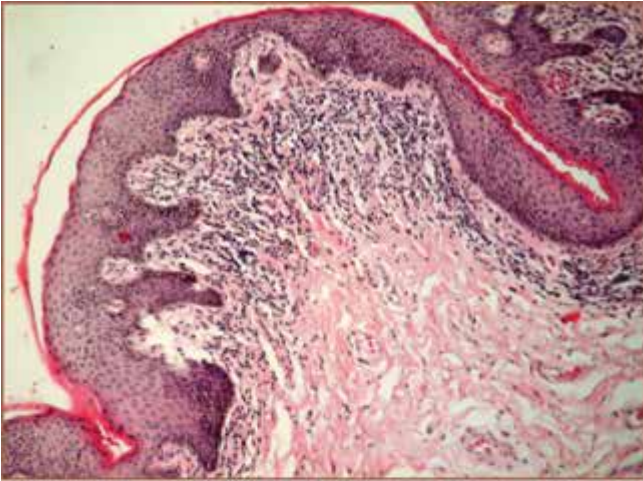
Obr. 8 • Lichen sclerosus. Typický obraz rozvinutého štádia. Tenká epiderma, vyhladená dermo-epidermová juncčia, hyperortokeratóza, naznačené folikulové "zátkovanie" (vľavo), sklovitá hyalinizácia hornej dermy a prevažne lymfocytový zápalový infiltrát pod ložiskom hyalinizácie (HE, obj. 10x)



Obr. 9 • Lichen sclerosus. Subepidermálny edém (HE, obj. 10x)



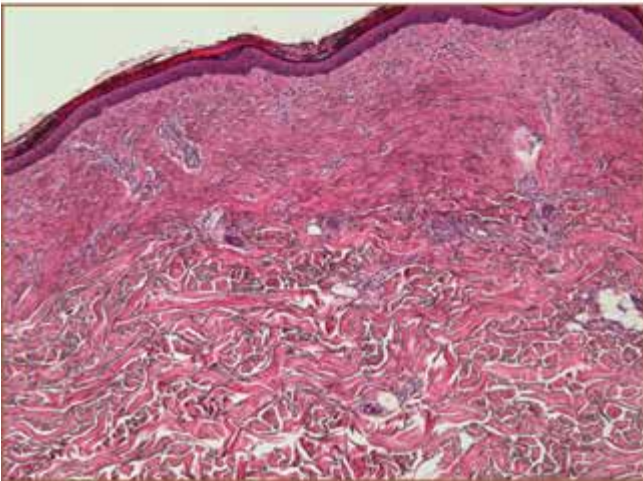
Obr. 10 • Lichen sclerosus. Vezikulácia dermy (HE, obj. 10x)



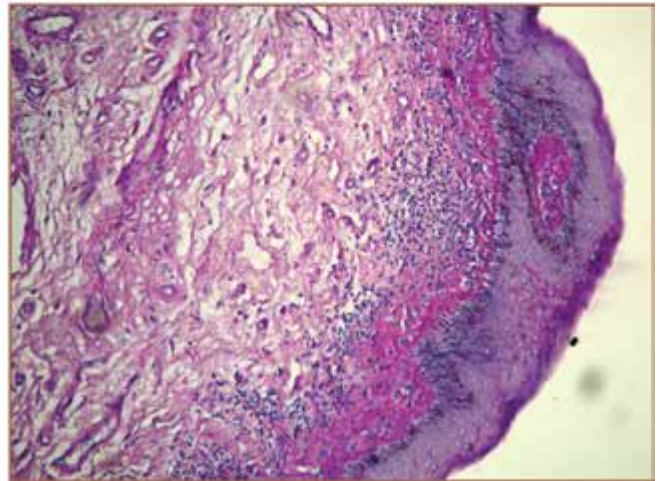
Obr. 11 • Lichen sclerosus. Vyvíjajúci sa obraz choroby s ložiskami akantózy epidermy a intenzívneho zápalu hornej dermy (HE, obj. 10x)



Obr. 12 • Lichen sclerosus. Inveterované štádium. Subepidermálny edém hyalinizovanej hornej dermy (HE, obj. 10x)



Obr. 13 • Nešpecifické inveterované sklerotické zmeny dermy. Sekundárne stenčenie epidermy s hyperkeratinizáciou a fibrotizácia hornej dermy pripomínajú lichen sclerosus. Zhrubnutie, s epidermou paralelné organizovanie kolagénových vlákien a absencia adnex pripomína morfeu (HE, obj. 10x)



Obr. 14 • Začínajúca fibrotizácia hornej dermy zvýraznená prítomnosťou akumulovaných mukopolysacharidov, so zápalovým infiltrátom, je necharakteristická zmena, ktorá sa prejavuje v rôznych kožných ochoreniach. Pre jednoznačnú diagnózu je potrebné prezrieť celú reprezentatívnu biopsiu kože (PAS, obj. 10x)

Literatúra

1. Jablonska S, Blaszczyk, M. Is Superficial Morphea Synonymous with Atrophoderma Pasini-Pierini. *J Am Acad Dermatol*, 50, 2004, 979-980.
2. Bourrat E, Moraillon I, Vignon-Pennamen MD, Fraitag S, Cavelier-Balloy B, Cordoliani F. Scleroderma – Like Patch on the Thigh in Infants after Vitamin K Injection at Birth: Six Observations. *Ann Dermatol Venereol*, 123, 1996, 634-638.
3. World Heritage Encyclopedia. Morphea – Lichen sclerosus et Atrophic us Overlap. <http://www.gutenberg.us/articles/morphea%E2%80%93lichen_sclerosus_et_atrophicus_overlap>, 23. Aug. 2013.
4. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's Pathology of the Skin. 4th ed. Elsevier Limited; 2012, 938-939.
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatológia a venerológia. 1. slovenské a české vydanie. Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2001, 1475 N.

6. Fett N, Werth VP. Update on Morphea. Part I. Epidemiology, Clinical Presentation, and Pathogenesis, *J Am Acad Dermatol*, 64, 2011, 217-228.
7. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct Autoimmune Syndromes in Morphea: a Review of 245 Adult and Pediatric Cases. *Arch Dermatol*, 145, 2009, 545-550.
8. Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P. Localized Scleroderma in Adults and Children. *Clinical and Laboratory Investigations on 239 Cases*. *Eur J Dermatol*, 13, 2003, 171-176.
9. Rencic A, Goyal S, Mofid M, Wigley F, Nousari HC. Bullous Lesions in Scleroderma. *Int J Dermatol*, 41, 2002, 335-339.
10. Kowalewsky C, Kozlowsky A, Gorska M, Krajewski M, Blaszczyk M, Jablonska S. Alterations of Basement Membrane Zone and Cutaneous Microvasculature in Morphea and Extra Genital Lichen sclerosus. *Am J Dermatopathol*, 27, 2005, 489-496.
11. Shono S, Imura M, Ota M, Osaku A, Shinomiya S, Toda K. Lichen sclerosus et Atrophicus, Morphea, and Coexistence of Both Diseases. *Histological Studies Using Lectins*. *Arch Dermatol.*, 1991, Sept; 127(9): 1352-1356.
12. Blaya B, Gardeazabal J, Martínez de Lagrán Z, Díaz-Pérez JL. Patient with Generalized Guttate Morphea and Lichen sclerosus et Atrophicus Coexistenciade Morfea en Gotas Generalizada y Liquen Escleroatrófico: A Propósitodeun Caso. Dec. 2007. <<http://www.actasdermo.org/en/pdf/S1578219008703706/S300/>>.
13. Tremaine R, Adam JE, Orizaga M. Morphea Coexisting with Lichen sclerosus et Atrophicus. *International Journal of Dermatology*, September 1990, vol. 29, Issue 7, 486-489.
14. Sirin Y, Ceyda TM, Zehra AS, Pembegul GA. Case of Lichen sclerosus et Atrophicus Accompanying Bullous Morphea. *Ann Dermatol*, vol. 23, Suppl. 3, 201, 354-359.

Vysokofrekvenčná 20 MHz ultrasonografia ako diagnostická metóda v dermatovenerológii

High-frequency 20 MHz Ultrasonography as a Diagnostic Method in Dermatovenerology

Kozárová, A.

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

Súhrn

Vysokofrekvenčná ultrasonografia kože s využitím sonografického prístroja DermaScan® C, výrobok dánskej firmy Cortex Technology, patrí medzi moderné neinvazívne diagnostické metódy využívané pri diagnostike rôznych kožných ochorení. V dermatológii sa táto metóda využíva od roku 1979, kedy sa prvýkrát použila na hodnotenie hrúbky kože. V poslednej dobe sa čoraz častejšie používa priamo v diagnostike a v sledovaní efektu liečby kožných chorôb pre jej neinvazívnosť, bezpečnosť, bezbolestnosť, možnosť opakovaného vyšetrenia a porovnania jednotlivých obrazov s časovým odstupom.

Hlavné využite vysokofrekvenčnej 20 MHz ultrasonografie v dermatovenerológii je predoperačné meranie hrúbky malígnych melanómov, diagnostika a monitoring liečby iných kožných nádorov, chronických zápalových dermatóz či autoimunitných ochorení.

Kľúčové slová: vysokofrekvenčná 20 MHz sonografia, prístroj DermaScan® C, hrúbka kože, malígný melanóm

Abstract

High-frequency skin ultrasonography using DermaScan® C, manufactured by the Danish firm Cortex Technology, is an important part of modern diagnostic procedure of various skin diseases. It has been used in dermatology since 1979, when it was first used for the measurement of cutaneous thickness. This technique has lately become a frequent imaging method in dermatology. Skin ultrasonography is a versatile, painless, low-risk, non-invasive procedure which can be done everywhere and easily repeated and comparing (providing) real-time visual information.

The main advantage of high-frequency 20 MHz ultrasonography is a possibility of the preoperative assessment of cutaneous melanoma and subsequent follow-up of melanoma patients. Except for this, it can be used for diagnosis and monitoring of skin tumors, chronic inflammatory dermatosis or autoimmune diseases

Key words: high-frequency 20 MHz ultrasonography, the device DermaScan® C, skin thickness, malignant melanoma

Úvod

Používanie vysokofrekvenčnej ultrasonografie v dermatológii začalo v 70-tych rokoch 20. storočia. Prvý impulz bola snaha o meranie hrúbky kože „*in vivo*“. V roku 1979 Alexander a Miller použili sonograf s frekvenciou 15 MHz na meranie hrúbky zdravej kože u 10 dobrovoľníkov. Výsledkom bolo zistenie, že ultrasonografia je bezpečná a univerzálna metóda na zobrazenie kožných štruktúr bez narušenia jej integrity [21]. Postupne v ďalších desaťročiach došlo v Európe a v Japonsku k vývoju nových prístrojov, s frekvenciou 20 MHz, ktoré slúžili na detailnejšie zobrazenie dermálnych štruktúr [5, 11]. V poslednom desaťročí bolo realizovaných množstvo štúdií, v ktorých sa zistilo, že vysokofrekvenčná ultrasonografia sa môže využiť aj na meranie hrúbky kožných tumorov. Nevýhodou tejto metódy však bolo zistenie, že nie je možné odlišiť

malígný melanóm od bežných typov pigmentových névov len na základe ultrasonografického vyšetrenia [8]. V dnešnej dobe sú k dispozícii sondy s frekvenciou 20 až 150 MHz. Sondy s vyššou frekvenciou podávajú detailné rozlíšenie štruktúr tkaniva na úkor hĺbky prieniku a naopak, sondy s nižšou frekvenciou zobrazujú hlbšie uložené štruktúry, ale menej detailne. V dermatológii najčastejšie využívame prístroje s frekvenciou 20 MHz, ktoré umožňujú zobrazenie štruktúr dermis a čiastočne podkožného tkaniva, avšak ich nevýhodou je nemožnosť detailnejšieho zobrazenia štruktúr epidermy [5, 6]. Hlavnými výhodami vysokofrekvenčnej ultrasonografie sú neinvazívnosť, bezbolestnosť, možnosť realizovať vyšetrenie kdekoľvek a kedykoľvek a sledovať obraz ochorenia s časovým odstupom. Toto vyšetrenie nám poskytuje v reálnom čase vizuálne informácie o benígnych a malígnych procesoch v koži a podkoží a ich porovnanie s odstupom času [5]. Medzi nevýhody vyšetrenia patrí

nemožnosť detailne vyšetriť štruktúrne zmeny v epidermis, odlišenie malígneho melanómu od iných typov pigmentových névov len na základe ultrasonografického vyšetrenia [8] a nemožnosť vyšetrovať ťažko dostupné miesta, ako sú ušnice, nos, akrálne časti končatín a intertriginózne oblasti [15].

Na našom pracovisku používame vysokofrekvenčný sonograf DermaScan® C od dánskej firmy Cortex Technology (Obr. 1). Tento prístroj sa skladá z ultrazvukovej sondy, ktorá obsahuje piezoelektrický kryštál, z mikropočítača a zobrazovacieho zariadenia. Frekvencia prístroja je 20 MHz, čo umožňuje odlišenie jednotlivých častí kože (epidermis, dermis, hypodermis). Prístroj vytvára 12 obrazov za sekundu a má schopnosť zobrazenie štruktúr kože do hĺbky 7 mm [17].

Ultrasonografia zdravej kože

Ultrasonografický obraz zdravej kože sa skladá z epidermálneho vstupného echa – hyperechogénny prúžok na povrchu kože. Vstupné echo sa mení s napätím kože a jeho echogenita závisí hlavne od hrúbky *stratum corneum* – od množstva keratínu. V akantotickej epidermis nachádzame široké vstupné echo s nepravidelne štruktúrovaným reliéfom [26, 29]. Hlavnou echogénnou štruktúrou dermis sú kolagénové vlákna. Dermis je menej echogénna ako epidermálne vstupné echo a jej echogenita závisí nielen od množstva, ale aj od usporiadania kolagénových vlákien. V dermis možno pozorovať vlasové folikuly a cievy, ktoré sú oproti kolagénovým vláknam menej echogénne. Na echogenitu dermis má vplyv aj napätie kože [5, 29]. Podkožný tuk má nízku echogenitu, je takmer anechogénny. Zreteľnejšie sú len interlobulárne septá. V miestach, kde je tuková vrstva nízka, možno zachytiť svalovú fasciu ako úzky echogénny prúžok. Sval a chrupavka sú anechogénne (Obr. 2) [27].

Ultrasonografické obrazy vybraných kožných lézií

Malígný melanóm patrí medzi najzhubnejšie nádory, spôsobuje až 90 % mortality na kožné nádory. Hlavným prognostickým faktorom u malígneho melanómu je hrúbka tumoru v milimetroch podľa Breslawa. Na základe tejto hrúbky je odporúčaný bezpečnostný lem a potreba biopsie sentinelovej lymfatickej uzliny [24]. Predoperačné vyšetrenie hrúbky malígneho melanómu ultrasonografickou metódou predstavuje významný prínos vo vyšetrení týchto lézií. Táto metóda je jediná neinvazívna a umožňuje určiť hrúbku malígneho melanómu pred chirurgickou extirpáciou tumoru. Pomáha odporučiť správny rozsah chirurgickej excízie v rozsahu 1 – 2 cm. V prípade predoperačne nameranej hrúbky melanómu viac ako 1 mm môžeme indikovať extirpáciu sentinelovej lymfatickej uzliny.

Malígný melanóm sa v ultrasonografickom obraze zobrazuje ako homogénna hypoechogénna dobre ohraničená štruktúra oválneho tvaru. Epidermálne vstupné echo je dobre viditeľné, v prípade ulcerácií môže byť nepravidelného tvaru, prípadne prerušované. U mnohých melanómov býva v dermis prítomný lymfocytárny zápalový hypoechogénny infiltrát, ktorý však nie je možné odlišiť od samotného tumoru (Obr. 3) [15, 25, 29]. Ultrasonograficky meriame hrúbku tumoru

v jeho najhrubšej časti, čo platí aj pre tumory nepravidelného tvaru. Počas merania je potrebné sondu na léziu netlačiť, aby nedošlo k útlaku lézie a následne chybnému zmeraniu hrúbky lézie [15].

Bazocelulárny karcinóm je najčastejšie sa vyskytujúci kožný nádor; tvorí 75 – 90 % všetkých malígnych nádorov kože. Diagnóza bazocelulárneho karcinómu je založená na klinickom obraze ochorenia a histologickom vyšetrení. Ultrasonografia lézií sa však v poslednom období stáva ďalšou pomocnou diagnostickou metódou. Okrem diagnostiky ochorenia sa ultrasonografia využíva pri vyšetrení jaziev po extirpácii primárnej lézie, po rádioterapii a kryoterapii. Na základe ultrasonografie však nie je možné odlišiť jednotlivé histologické subtypy bazocelulárneho karcinómu [6, 18]. Bazocelulárny karcinóm sa obvyčajne zobrazuje ako hypoechogénny tumor viditeľný pod silným hyperechogénnym vstupným echom (Obr. 4). Tumor je ostro ohraničený od hyperechogénnej dermis. Pomocou ultrasonografie je možné merať aj vertikálnu hrúbku tumoru. V jazve môžu byť počas ultrasonografického vyšetrenia viditeľné hypoechogénne lézie, ktoré môžu predstavovať recidívu ochorenia, prípadne nedostatočné odstránenie primárnej lézie [4, 9, 11, 13, 15].

Primárne kožné lymfómy sú definované ako non-Hodgkinove lymfómy (NHL), ktoré sa v čase diagnózy manifestujú len prejavmi na koži, bez postihnutia v iných oblastiach. Vysokofrekvenčná sonografia sa využíva na diagnostiku ochorenia ako doplnková metóda, ale predovšetkým je jej prínos na monitorovanie liečby. Nodulárna forma kožného B-lymfómu sa zobrazuje ako hypoechogénny solídny nodule s nepresným ohraničením, avšak takýto vzhlád má viacero iných ochorení, preto tento obraz nie je špecifický. V difúznej forme vidíme v ultrasonografickom obraze hyperechogénne oblasti s ťažko definovanými hranicami, so zvýšením hrúbky dermis a podkožného tkaniva [2, 10, 16]. V ultrasonografickom obraze T-bunkových kožných lymfómov je dominantným znakom prítomnosť hrubého hypoechogénneho pruhu pod epidermálnym vstupným echom (Obr. 5). Tento jav je spôsobený masívnou lymfocytárnou infiltráciou a je to dominantný znak daného ochorenia. Sledovanie hrúbky hypoechogénneho pruhu sa využíva na monitorovanie terapie, a jeho redukcia až úplné vymiznutie poukazuje na to, že liečba je účinná [20].

Seboroické keratózy: Typický ultrasonografický obraz seboroickej keratózy je možné vidieť iba u niektorých histologických typov. Charakteristický obraz má seboroická keratóza hyperkeratoticko-akantotického typu. Zreteľne viditeľné je rozšírené vstupné echo, pod ktorým je prítomný hypoechogénny, z laterálnych strán dobre ohraničený tumor, obsahujúci ojedinele slabé echá distribuované marginálne, čo zodpovedá rohovinovým cystám. Hyperkeratóza a akantóza spôsobujú rozptyl a absorpciu signálu, čo sa prejavuje ako akustický tieň (Obr. 6). Tento typický obraz však nenachádzame v prípade akantotického alebo adenoidného typu seboroickej keratózy [1, 6, 15, 16].

Hemangiómy sú vaskulárne tumory tvorené hyperplastickými endotelialnými bunkami. Hemangiómy majú charakteristickú proliferatívnu fázu, pre ktorú je typický

rýchly rast tumoru, neskôr nastupuje fáza involúcie. V ultrasonografickom obraze hemangiómy nemajú jednotnú štruktúru [6]. Echogenita závisí od fázy, v ktorej daný tumor je. V proliferatívnej fáze majú tendenciu byť hypoechogénne, nepresne ohraničené od hyperechogénnej dermis (Obr. 7). Neskôr, v počiatočnej regresívnej fáze sa stávajú hyperechogénne, prítomné sú aj hypoechogénne oblasti. V neskoršej regresívnej fáze môžeme vidieť hyperechogénne oblasti, nepresne ohraničené od okolia [5, 28].

Bulózny pemfigoid je autoimunitné, zvyčajne chronicky prebiehajúce, pľuzgierotvorné ochorenie, charakterizované náhlym vznikom napnutých subepidermálnych pľuzgierov na normálnej alebo zápalovo začervenej koži [1, 30]. Subepidermálny pľuzgier sa zobrazuje ako hypoechogénny dobre ohraničený útvar lokalizovaný medzi epidermis a dermis. V miestach klinicky zdravej kože môže byť nález množstva malých subepidermálnych hypoechogénnych oblastí. Tento nález pravdepodobne zodpovedá subklinickým pľuzgierom. Pomocou ultrasonografie je možné sledovať prítomnosť edému a zápalu v dermis a podkožnom tkanive, ktoré sa zobrazia ako hypoechogénne úseky (Obr. 8) [30].

Pemphigus vulgaris je ochorenie charakterizované vznikom intraepidermálnych pľuzgierov. Ultrasonografickým vyšetrením s frekvenciou 20 MHz sa intraepidermálny pľuzgier zobrazuje ako ostro ohraničený hypoechogénny útvar. Možno je zobrazenie čiastočne zachovanej kontinuity epidermis na okrajoch lézie. Vo vnútri hypoechogénneho pľuzgiera sú niekedy viditeľné vnútorné echá, ktoré sú spôsobené prítomnosťou akantolytických buniek (Obr. 9). Použitím 20 MHz ultrasonografie však nie je možné určiť presnú lokalizáciu pľuzgiera v epidermis, a podľa dostupnej literatúry ani použitím 100 MHz sonografie nie je možné určiť úplne presné miesto trhliny v epidermis [14].

Psoriáza: Vysokofrekvenčná ultrasonografia umožňuje ako doplnková vyšetrovacia metóda objektivizovať kožný nález „*in vivo*“. Zároveň vďaka tejto metóde môžeme sledovať priebeh ochorenia a účinnosť terapie. V ultrasonografickom obraze psoriázy je typické zhrubnutie

epidermálneho vstupného echa v dôsledku zvýšenej proliferácie keratinocytov, a zhrubnutie dermis v oblasti psoriatického plaku [7, 23]. Pod epidermálnym vstupným echom je hypoechogénny pás v hornej časti dermis, ktorý reprezentuje zápalový edém – hypoechogénny zápalový infiltrát a vazodilatáciu v papilárnej dermis (Obr. 10) [19].

Atopická dermatitída: Pri ultrasonografickom vyšetrení kože je pre zápalové kožné ochorenia typická prítomnosť superficiálneho hypoechogénneho pásu tesne pod epidermálnym vstupným echom, ktoré reprezentuje akútny zápalový proces s edémom alebo infiltráciou v hornej časti dermis (Obr. 11). V rámci zápalových lézií je potrebné sledovať aj ich echogenitu – čím aktívnejší zápal, tým menšia echogenita [3, 12].

Keloidná jazva: V ultrasonografickom obraze sa keloidné jazvy javia ako homogénne hypoechogénne útvary. Tento jav je spôsobený v dôsledku prestavby kolagénových vlákien. V keloidných jazvách sú kolagénové vlákna tesne vedľa seba, s nepravidelným usporiadaním, s minimom okolitej matrix, čo vedie k vzniku hypoechogénneho obrazu. (Obr. 12) [12, 20].

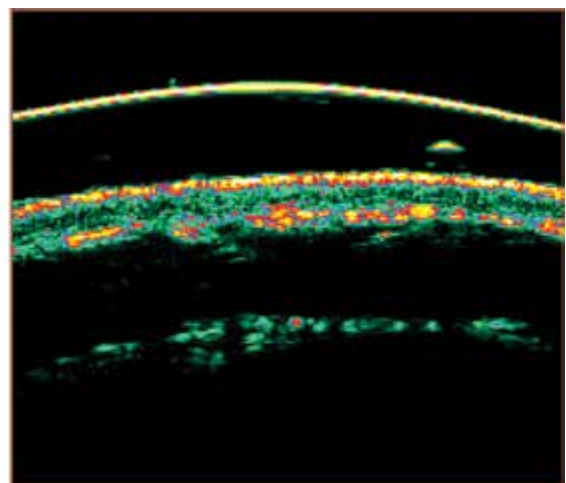
Záver

Vysokofrekvenčná 20 MHz ultrasonografia kože patrí už viac ako 30 rokov medzi pomocné diagnostické postupy v dermatovenerológii umožňujúce zobrazenie jednotlivých štruktúr kože „*in vivo*“. V klinickej praxi sa využíva najmä na predoperačné meranie hrúbky malígnych melanómov a diagnostiku iných kožných tumorov. Vďaka jej neinvazívnosti, bezbolestnosti a možnosti opakovaného vyšetrenia by sa v budúcnosti mohla stať štandardnou pomocnou diagnostickou metódou každého dermatológa nielen v diagnostike kožných tumorov, ale aj pri sledovaní efektu liečby niektorých kožných ochorení. Napriek jej všetkým výhodám treba však podotknúť, že vysokofrekvenčná ultrasonografia kože nenahrádza histologické vyšetrenie kože, ktoré stále zostáva zlatým štandardom pri diagnostike kožných ochorení.

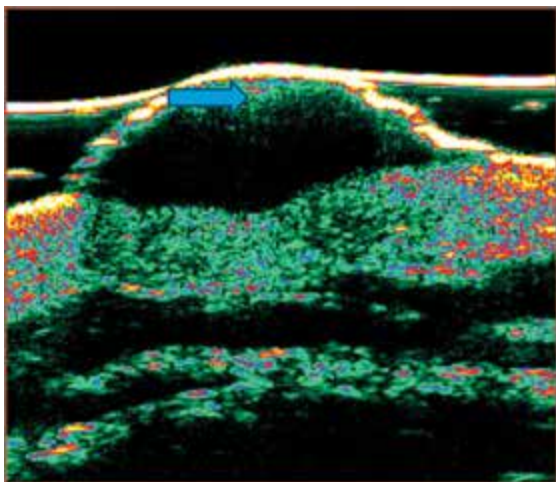
Obrázková príloha



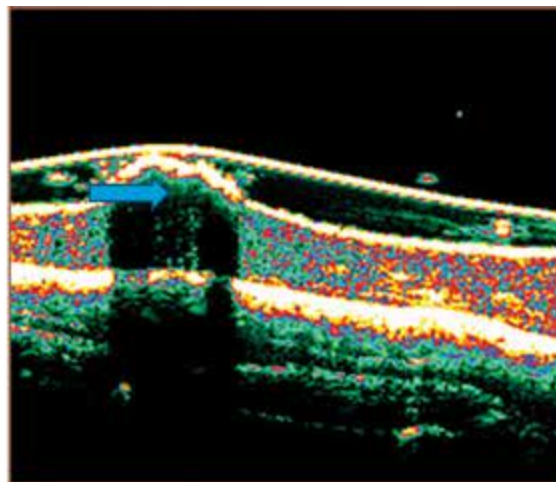
Obr. 1 • Vysokofrekvenčný sonograf DermaScan® C



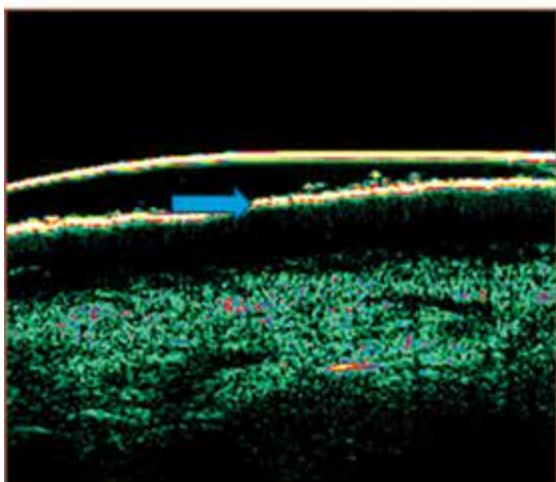
Obr. 2 • Sonografický obraz zdravej kože - predlaktie flexorová strana (žltý pruh – epidermis, zelený pruh – dermis)



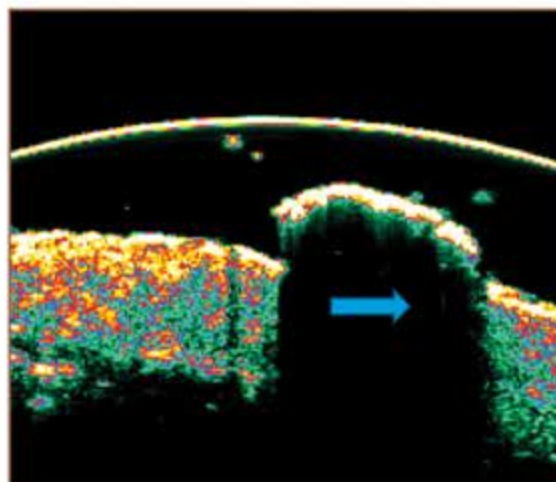
Obr. 3 • Malignný melanóm (šípka) zobrazený pomocou prístroja DermaScan® C



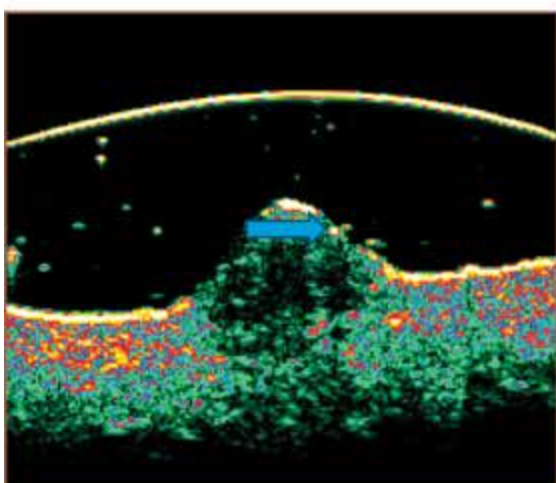
Obr. 4 • Bazocelulárny karcinóm (šípka) so zhrubnutou epidermis



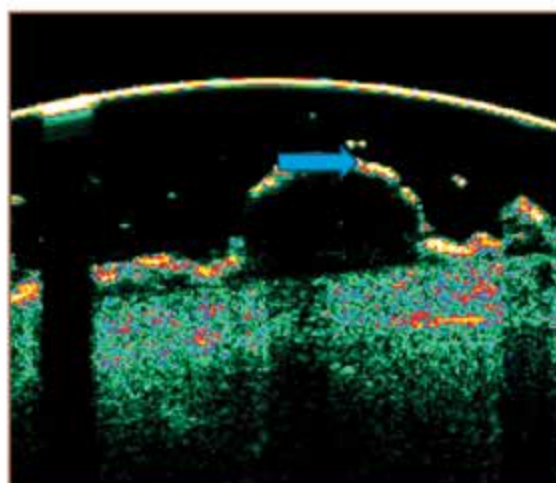
Obr. 5 • T-bunkový kožný lymfóm – *Mycosis fungoides* infiltratívne štádium (hypoechogénny čierny pruh pod epidermis – šípka)



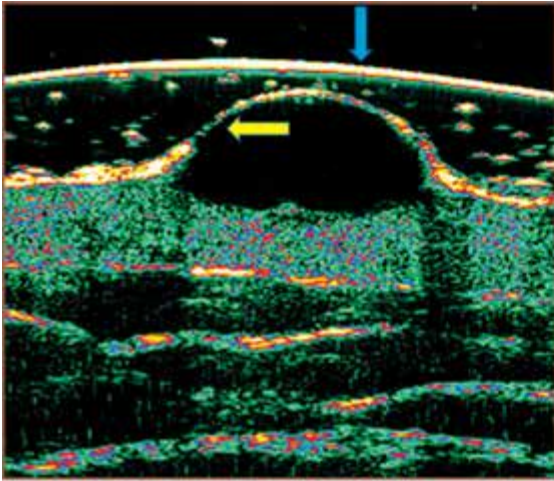
Obr. 6 • Seboroická keratóza (akustický tieň pod zhrubnutou epidermis – šípka)



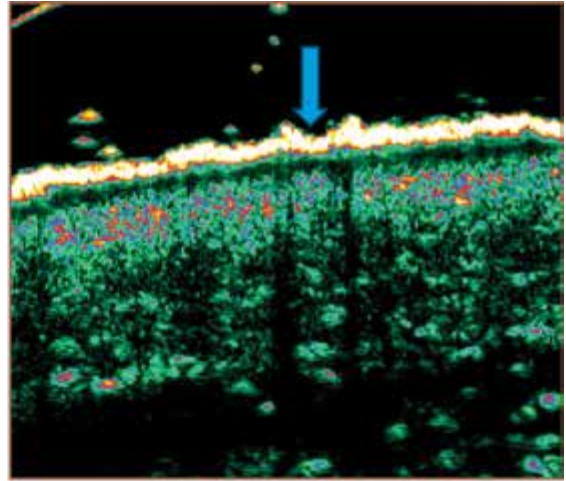
Obr. 7 • Hemangióm v proliferatívnej fáze



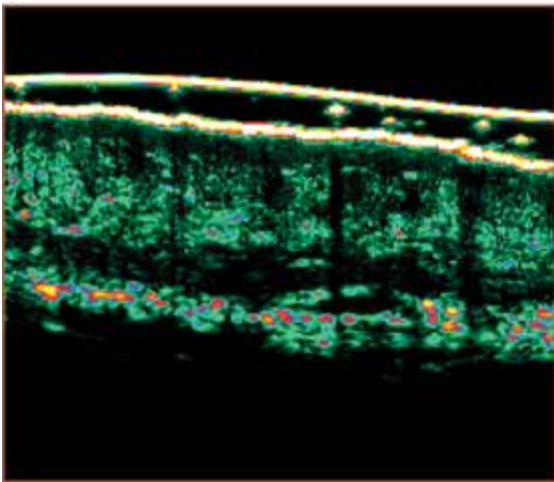
Obr. 8 • Bulózny pemfigoid – subepidermálny pľuzgier (šípka)



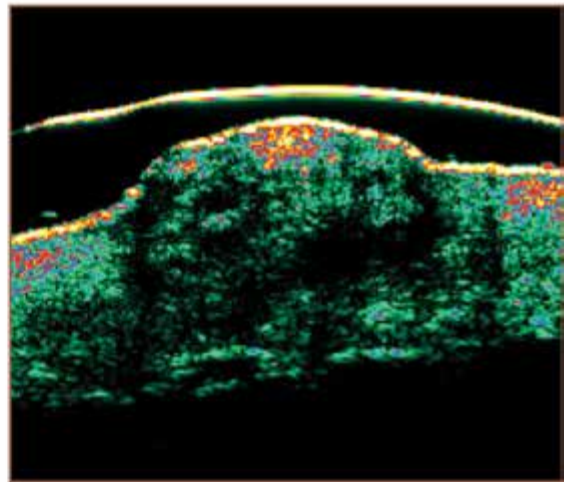
Obr. 9 • Pemphigus vulgaris – intraepidermálny pľuzgier (epidermis krytu pľuzgiera – modrá šípka, je tenšia ako v okrajových častiach – žltá šípka)



Obr. 10 • Psoriáza – hypoechogénny čierny pruh (šípka) pod epidermálnym vstupným echom



Obr. 11 • Atopická dermatitída – akútny zápal



Obr. 12 • Keloidná jazva

Literatúra

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H. Dermatológia a venerológia. Martin: Osveta, 2001, ISBN 80-8063-080-1.
2. Cammarota T, et al. Current Uses of Diagnostic High-frequency US in Dermatology. In European Journal of Radiology, 1998, vol. 27, 215-223.
3. Danczak-Pazdrowska A, et al. Seemingly Healthy Skin in Atopic Dermatitis: Observations with the Use of High-frequency Ultrasonography, Preliminary Study. In Skin Res Technol, 2012, vol. 2, 162-167.
4. Desai TD, et al. The Use of High-frequency Ultrasound in the Evaluation of Superficial and Nodular Basal Cell Carcinomas. In Dermatol Surg., 2007, vol. 33 (10), 1220-1227.
5. Dill-Müller D, Maschke J. Ultrasonography in Dermatology. In JDDG, 2007, vol. 5, 689-707.
6. Fajkošová Z. Vysokofrekvenční ultrazvuk v dermatologické praxi. In Dermatol. Praxi., 2010, vol. 4, 228-232.
7. Gupta AT, et al. The Use of High-Frequency Ultrasound as a Method of Assessing the Severity of a Plaque of Psoriasis. In Arch Dermatol., 1996, vol. 132, 658-662.
8. Harland CC. Differentiation of Common Benign Pigmented Skin Lesions from Melanoma by High-resolution Ultrasound. In British Journal of Dermatology, 2000, vol. 143, 281-289.
9. Hinz T, et al. Preoperative Characterization of Basal Cell Carcinoma Comparing Tumour Thickness Measurement by Optical Coherence Tomography, 20-MHz Ultrasound and Histopathology. In Acta Derm Venereol, 2012, vol. 92, 132-137.

10. Chiou Y, et al. High-resolution Ultrasonography in Superficial Soft Tissue Tumors. In *J Med Ultrasound*, 2007, vol. 3, 152-174.
11. Jasaitiene D, et al. Principles of High-frequency Ultrasonography for Investigation of Skin Pathology. In *JEADV*, 2011, vol. 25, 375-382.
12. Jemec GB, Gniadeck AM, Ulrich J. Ultrasound in Dermatology. Part I. High Frequency Ultrasound. In *Eur J Dermatol*, 2000, vol. 10, 492-497.
13. Kleinerman R, et al. Ultrasound in Dermatology: Principles and Applications. In *J Am Acad Dermatol.*, 2012, vol. 67 (3), 478-487.
14. König K, et al. Clinical Application of Multiphoton Tomography in Combination with High-frequency Ultrasound for Evaluation of Skin Diseases. In *J. Biophotonics*, 2010, vol. 3, 759-773.
15. Machet L, Samimi M, Georgesco G, et al. High Resolution Ultrasound Imaging of Melanocytic and Other Pigmented Lesions of the Skin, *Ultrasound Imaging*, Mr. Masayuki Tanabe (Ed.), 2011, ISBN: 9789533072395.
16. Mandava A, Ravuri PR, Konathan R. High Resolution Paging of Cutaneous Lesions. In *Ultrasonography/Musculoskeletal Radiology*, 2013, vol. 23, 269-277.
17. Minariková E. Použitie vysokofrekvenčnej 20 MHz sonografie v predoperačnom vyšetrení malígnych melanómov: habilitačná práca. Martin, Jesseniova lekárska fakulta UK, 2009.
18. Nassiri-Kashani M, et al. Pre-operative Assessment of Basal Cell Carcinoma Dimensions Using High-frequency Ultrasonography and its Correlation with Histopathology. In *Skin Research and Technology*, 2013, vol. 19, 132-138.
19. Olsen LO, Serup J. High-frequency Ultrasound Scan for Non-invasive Cross-sectional Paging of Psoriasis. In *Acta Derm Venereol*, 1993, vol. 73, 185-187.
20. Polańska A, et al. High-frequency Ultrasonography in Monitoring the Effects of Treatment of Selected Dermatoses. In *Post Dermatol Alergol*, 2011, vol. 4, 255-260.
21. Rallan D. Ultrasound in Dermatology - Basic Principles and Applications. In *Clin Exp Dermatol*, 2003, vol. 28, 632-638.
22. Rigel DS. *Cancer of the Skin: Expert Consult – Online and Print*, 2e, Elsevier Saunders, 2005, 103, 137-141, ISBN: 978-1437717884.
23. Seidenari S. High-frequency Sonography Combined with Image Analysis: a Non-invasive Objective Method for Skin Evaluation and Description. In *Clin Dermatol*, 1995, vol. 13, 349-359.
24. Serrone L. High-frequency Ultrasound in the Preoperative Paging of Primary Melanoma: a Statistic Analysis. In *Melanoma Res*, 2002, vol. 12, 287-290.
25. Schmid-Wendtner MH. Ultrasound Scanning in Dermatology. In *Arch Dermatol*, 2005, vol. 141, 217-224.
26. Stojkovic T, et al. High-frequency Ultrasound in Therapy Effect Assessment of Fluocinolone Acetonide in Patients with Psoriasis vulgaris. In *Acta Fac Med, NAISS* 2006, vol. 23 (4), 203-207.
27. Vaillant L. High-Frequency Ultrasound of the Skin. In: Agache P, Humbert P: *Measuring the Skin*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004, 204-214.
28. Wortsman X. Common Applications of Dermatologic Sonography. In *Common Applications of Dermatologic Sonography* Ximena Wortsman, MD In *J Ultrasound Med.*, 2012, vol. 31, 97-111.
29. Wortsman X, et al. Benign Tumors and Pseudotumors of the Nail: a Novel Application of Sonography. In *J Ultrasound Med.*, 2010, vol. 29, 803-816.
30. Wortsman X, et al. Real-time Partial Compound Ultrasound Paging of Skin. In *Skin Research and Technology*, 2004, vol. 10, 23-30.
31. Wortsman X, Jemec G. Common Inflammatory Diseases of the Skin: from the skin to the screen. In *Adv Psoriasis Inflammatory Skin Dis.*, 2010, vol. 2, 9-15.

Dermtoskopie hemangiomu

Dermatoscopy of Hemangioma

Smolárová, M.

Kožní ambulance Dermagal s.r.o., Martin

korespondence:smolarovam@gmail.com

Souhrn

Hemangiom je velmi častý projev na kůži. Autorka popisuje klinické a dermatoskopické znaky vedoucí k diagnostice. Dermatoskopicky léze ukrývá typické dermatoskopické znaky. Ty vytváří lakunární vzor. Lakuny jsou mnohočetné okrouhlé nebo oválné dobře oddělené úseky. Barva může být jasně červená až fialovomodrá. Histologicky tyto struktury odpovídají rozšířeným cévám v dermis. Lakuny mohou mít různou velikost i barvu dokonce i v jednom projevu. Objevují se osamocené nebo se sdružují na červenavém pozadí. Tmavé, někdy až černé lakuny jsou u trombotizovaného hemangiomu. Lakuny jsou odděleny bílými jizvovitými septy. Jizvovitý vzhled je typickým znakem pro částečnou involuci v hemangiomu. V diferencíální diagnostice se vylučuje melanom, pyogenní granulom a angiokeratom. Podezřelé léze by měly být excidovány a histologicky vyšetřeny.

Klíčová slova: hemangiom, dermatoskopické znaky, lakuny

Abstract

Hemangioma is a very common lesion on the skin. The author describes clinical and dermoscopic features leading to the diagnosis. A special attention is paid to the differential diagnosis of hemangioma.

Dermoscopically, the lesion reveals typical dermoscopic features. These features create a lacunar pattern. The lacunae are several to numerous multiple round or oval well-demarcated areas. The colour varies from bright red to purple-bluish. Histologically these structures correspond to dilated vessels in the dermis.

The lacunae vary in size and colour even within the same lesion. They appear isolated or in clusters on reddish background hemangiomas. The lacunae are separated with white scar-like, cicatricial lines. The scar-like appearance is a typical sign for a partial involution in hemangioma.

Melanoma, pyogenic granuloma and angiokerathoma should be excluded in differential diagnosis. Suspected lesions should be excised and histologically investigated.

Key words: hemangioma, dermoscopic features, lacunae

V dermatoskopii hemangiom představuje synonymum cherry hemangioma, cherry angioma nebo angioma senile.

Klasický kapilární a kaverosní hemangiom, který se vyskytuje v novorozeneckém věku se diagnostikuje klinicky. Dermatoskopie, a to zvláště digitální, však umožňuje monitorovat progresivní i regresivní změny v lézích v závislosti na čase.

Hemangiom je nejčastější získaná cévní proliferace na kůži. Obvykle začíná ve třetí dekádě života, může se však objevit i v adolescenci. Projevy postupně přibývají. Výskyt je u obou pohlaví stejný. Nejvíce jich je na trupu a horních končetinách a jejich počet může dosahovat u některých jedinců 50 – 100 [1].

Eruptivní výsev hemangiomu je pozorován v graviditě a u nádorů secernujících prolaktin [2].

Klinický obraz zahrnuje drobnou papulku velikosti 0,5 až 6 mm. Barva projevu je od jasně červené, fialové až po modročernou. Hemangiom je bez subjektivních obtíží, při poranění může krváčet.

Histopatologicky se jedná o dilatované kapiláry v papilární a retikulární dermis.

Odstranění hemangiomu se provádí většinou z kosmeticky rušivých důvodů elektrokoagulací kauterem nebo laserem.

Hemangiomy excidujeme vzácně a to pokud je projev velmi velký anebo v případě diferencíálně diagnostických nejasností nejčastěji při podezření na maligní melanom.

Dermtoskopické znaky hemangiomu

Pro hemangiom je typický výskyt lakun. Někdy se tento obraz označuje jako lakunární vzor.

Dobře ohraničené lakuny jsou poměrně přesně ohraničené okrouhlé nebo oválné úseky jasně červené až fialovomodré barvy. Velikost lakun i jejich odstín může být dokonce i v jednom projevu odlišná [3]. Čím hlouběji je hemangiom uložen v dermis, tím je odstín lakun tmavší [4].

Velmi tmavé lakuny, někdy až černé barvy, nacházíme u trombotizovaného hemangiomu. Lakuny jsou odděleny bílými fibrózními septy lineárního tvaru.

Bílá jizvovitá síťovitá struktura je znakem parciální involuce v hemangiomu. Někdy zachycujeme modrobílou barvu a septa s náznakem závoje. Takový projev se doporučuje vždy excidovat.

V některých případech se lakuny nepozorují, ale převládají homogenní úseky bílé, červené, fialové, modré až černé barvy. Důležité je nezaměnit lakuny za mléčně růžové globule amelanotického melanomu.

Diferenciálně diagnosticky důležité dermatoskopické znaky u pyogenního granulomu a amelanotického melanomu jsou: homogenní červená až červenobílá oblast s bílým lemem. U obou těchto projevů se mohou nacházet polymorfní, tečkovité, nepravidelné vlásenkové cévy. Excise je mandatorní.

Angiokeratom má červenomodré až černé lakuny, bílý závoj a na povrchu žlutobílé šupiny.

Závěr

Hemangiom patří mezi velmi časté, snadno diagnostikovatelné léze a to jak klinicky, tak dermatoskopicky. Obtíže mohou působit projevy tmavé až černé barvy, s homogenní pigmentací bez lakun, projevy s modrobílým závojem nebo ty, kde by mohly být lakuny zaměněny za mléčně růžové globule amelanotického melanomu.

Obecně lze říci, že dermatoskopický nález je vždy nutné hodnotit v celkovém kontextu s klinickým vyšetřením a podezřelé projevy excidovat a následně histologicky vyšetřit.

Obrázková příloha



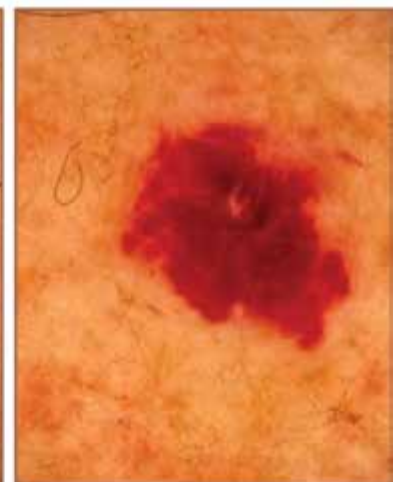
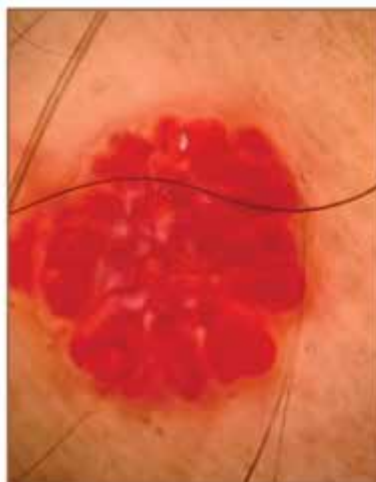
Obr. 1 • Hemangiom u dvouměsíčního kojence



Obr. 2 • Hemangiom - stav za 2 měsíce



Obr. 3 • Hemangiom 3mm



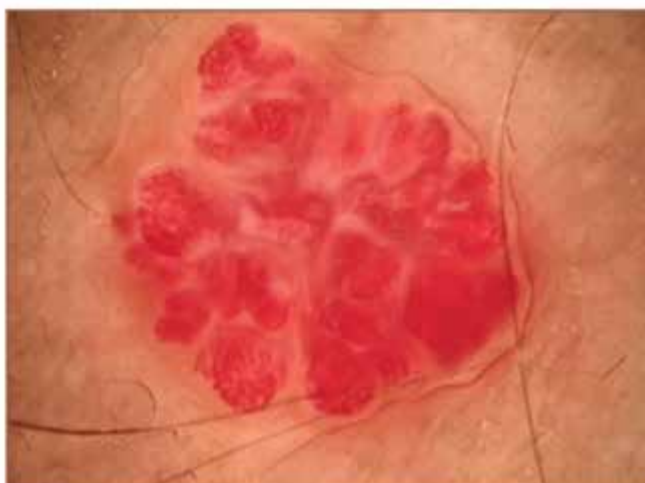
Obr. 4a, 4b • Lakuny



Obr. 5 • Změny hemangiomu : 10.01.2012 - 23.04.2012 - 11.02.2013



Obr. 6 • Lakuny



Obr. 7 • Lakuny a bílá septa



Obr. 8 • Lakuny a bílá septa



Obr. 9 • Tmavé homogenní úseky



Obr. 10 • Pyogenní granulom na dlani (makro)



Obr. 11 • Pyogenní granulom na dlani (mikrozv. 30x); bílý lem, polymorfní cévy

Literatura

1. Zalaudek I, Argenziano G, Giacomel J. Dermoscopy of Non-pigmented Skin Tumors. CRC Press, 2016: 85.
2. Johr RH, Stolz W. Dermoscopy An Illustrated Self-Assessment Guide. 2nded. McGraw-Hill Education, 2015: 10.
3. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. 3rded. Elsevier, 2012: 1924.
4. Burgdorf W, Plewig G, Wolf H, Landhaler. Braun-Falco's Dermatology. 3rded. Springer, 2009: 1464.

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

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

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

abbvie

SVOJU PRÁCU ROBÍME SRDCOM A VŽDY MYSLÍME NA NAŠICH PACIENTOV.

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

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

www.abbvie.sk



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 zobudzanie 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 zobudzanie 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 granulomatóza 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 granulomatóza vaskulitída (Churgov-Strausov syndróm). V kontrolovaných klinických skúšaniach a v pokračujúcej observačnej štúdiu 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