

3/2016

Ročník 4

ISSN 1339-5297

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

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ

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

Vedúci redaktor

Prof. MUDr. Juraj 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

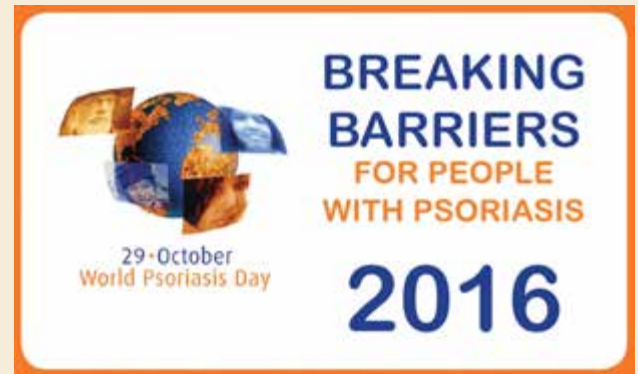
Dátum vydania: september 2016

©2016, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Psoriázou je postihnutých 1 % – 3 % obyvateľov. V niektorých oblastiach sveta je však výskyt tohto ochorenia ešte väčší. Napríklad na Faerských ostrovoch má psoriázu až tretina obyvateľstva. Percento výskytu psoriázy je rôzne v závislosti od krajiny, geografických oblastí, etnických skupín. Na svete žijú milióny ľudí s týmto ochorením. Tak ako varíruje frekvencia výskytu psoriázy, rôzne sú aj klinické formy ochorenia, od ľahkých cez stredne ťažké až ťažké formy, niekedy s prechodom do psoriatickej erythrodermie s postihnutím viac ako 90 % povrchu tela, združené so psoriatickou artritídou. Všetky okolnosti výskytu psoriázy hendikepujú pacientov s týmto ochorením. Ľudia so psoriázou každodenne čelia obrovskej bariére v spoločnosti na všetkých jej úrovniach. Majú problémy v škole, v sociálnych vzťahoch, najviac v oblasti práce a spoločenských aktivít, problémy so začlenením sa do spoločnosti. Podľa prieskumov bolo zistené, že až 65 % respondentov priznalo, že kvôli psoriáze boli diskriminovaní a až 77 % zažilo stigmatizáciu. Psoriáza je za určitých okolností pre chorého človeka psychicky ničujúca. Toto všetko vedie v živote pacientov so psoriázou k premárneným príležitostiam, nakoľko majú jednu z najhorších kvalít života zo všetkých ochorení. Práve z uvedených dôvodov sa vo viacerých krajinách vytvorili pacientske organizácie resp. kluby, združujúce osoby s týmto druhom ochorenia. Kluby psoriatikov zohrávajú dôležitú úlohu ako poradenské centrá, pomáhajú pri presadzovaní legislatívy v oblasti sociálnej kompenzácie či integrácie postihnutých rodín, ale hlavne zvyšujú povedomie pacientov so psoriázou. Ich kvalita života



sa môže výrazne zlepšiť, ak získajú prístup k správnej diagnóze a liečbe, predovšetkým vďaka mimoriadne kvalitnej zdravotnej starostlivosti a dostupnosti modernej liečby.

Všetky uvedené okolnosti vyústili do každoročne organizovaného celosvetového dňa psoriázy, ktorý sa bude v tomto roku konať 26. októbra. Pri tejto príležitosti sa bude konať aj na Slovensku Deň otvorených dverí v centrách biologickej liečby psoriázy a v kúpeľoch Smrdáky a Červený Kláštor.

Najnovšie číslo časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“, ktoré v týchto dňoch dostávate do rúk je preto venované „Svetovému dňu psoriázy“ s cieľom pripomenúť si túto pre pacientov aj zdravotníckych pracovníkov mimoriadne dôležitú udalosť.

Mária Cetkovská, Juraj Péc

OBSAH

3	Genetika psoriázy Genetic of Psoriasis Valentová, V., Vorčáková, K., Pěčová R.
10	Sekukinumab – terapeutická možnosť pre pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (kazuistika) Secukinumab – Therapeutic Possibility for the Patients with Chronic Focal Psoriasis (Casuistics) Pěčová, T., Vorčáková, K.
15	Efektívna liečba ťažkej formy psoriázy ustekinumabom s výrazným benefitom pre pacienta Effective Treatment of a Severe Form of Psoriasis with Ustekinumab with a Marked Benefit for a Patient Péc, J., Pěčová, T., Vorčáková, K.
20	Údaje o dlhodobej bezpečnosti perorálne podávaného lieku OTEZLA® (apremilast) u pacientov so psoriázou aj psoriatickou artritídou prezentované na kongrese EADV Urbanček, S.

22	Psoriáza a lymfómy Psoriasis and Lymphomas Pěčová, K. jr, Pěčová, T., Vorčáková, K.
25	Interferón alfa ako možný spúšťač psoriázy Interferon Alpha as a Possible Trigger of Psoriasis Pěčová, T., Vorčáková, K., Pěčová, K jr.
28	Stručný obsah najdôležitejších častí z problematiky hidradenitis suppurativa spracované podľa euróskych guideliens Pěčová, K. jr., Pěč, J.
34	Niektoré z častejšie používaných eponým v dermatohistopatológii Some of the Most Frequently Used Eponyms in Dermatohistopathology Adamicová, K., Fetisovová, Ž.

Genetika psoriázy

Genetic of Psoriasis

Valentová, V.¹, Vorčáková, K.², Péčová R.³

¹Ústav lekárskej biológie, 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

³Ústav patologickej anatómie Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Psoriáza postihuje 0,2 % – 4,8 % svetovej populácie. Muži a ženy sú postihnutí približne rovnako. Začiatok ochorenia sa môže prejaviť v akomkoľvek veku. S tzv. skorým začiatkom ochorenia postihuje hlavne mladú populáciu; ide o prvý typ dedičnosti (pred 40. rokom života). Prvý typ je často spojený s pozitívnou anamnézou rodinného výskytu psoriázy a s ťažším priebehom ochorenia. Pri I. type psoriázy je hlavným genetickým determinantom HLA-Cw6.

Predpokladá sa že, jedna tretina pacientov so psoriázou bude mať postihnutých najbližších príbuzných (otec, matka, brat, sestra, dcéra, syn). Pravdepodobnosť vzniku ochorenia u detí rodičov bez psoriázy je 2 %. Ak má jeden z rodičov psoriázu, riziko sa zvyšuje na 10 – 20 % a pri oboch rodičoch až na 50 %.

Monozygotné dvojčatá majú psoriázu v 35 – 90 % prípadov, dizygotné sú psoriatickým procesom postihnuté v 15 – 20 % prípadov. Tento rozdiel svedčí o multifaktorovej dedičnosti a interakcii medzi genetickou predispozíciou a vplyvmi prostredia.

V patogenéze chorôb sa do úvahy musí brať nielen vzájomná súhra génov, ale aj interakcia génov a prostredia. Životné prostredie plní v patogenéze bežných ochorení významnú úlohu. Faktory spúšťajúce psoriázu exogénneho alebo endogénneho pôvodu u geneticky vnímavých jedincov potom môžu vyvolať samotné ochorenie.

V súčasnosti je známych 10 lokusov označených PSORS 1-10 (*psoriasis susceptibility*) a jeden pre psoriatickú artritídu, PSORAS 1. Presné gény a ich funkcia vo vývine psoriázy a psoriatickej artritídy nie sú jednoznačne identifikované. Diskutuje sa o možnej lokalizácii PSORS 1 v alele HLA-Cw6 kódujúcej molekulu HLA-Cw6. Jednoznačne bol potvrdený koncept, že psoriáza je ochorenie s multifaktorovým typom dedičnosti.

Kľúčové slová: psoriáza, multifaktorová dedičnosť, kandidátne gény, PSORS 1, PSORS 10, HLA-Cw6.

Abstract

Psoriasis affects 0.2 – 4.8 % of the world population. Men and women are affected more or less equally. The onset of the disease can be manifested at any age. Psoriasis with the so called early onset of the disease affects mainly the young population: this is the first type of psoriasis (before the age of 40). This type is usually linked with the positive anamnesis of the family incidence of psoriasis and with the more severe course of the disease. The main genetic marker in the first type of psoriasis is HLA-Cw6.

It is assumed that one third of psoriasis patients will have their closest relatives (father, sister, daughter, son) also affected. The probability of the disease development in the kids with the parents without psoriasis is 2 %. If one of the parents is affected, the risk increases to 10 – 20 % and with both parents affected it is increased up to 50 %.

Monozygotic twins have psoriasis together in 35 – 90 % cases, dizygotic twins are affected together in 15 – 20 % cases. This difference gives evidence of the multifactorial inheritance and of the interaction between the genetic predisposition and the environment.

In the pathogenesis of the disease, we have to take into consideration not only the interaction between genes but also the interaction between genes and the environment. The environment plays an important role in the pathogenesis of common diseases. Exogenic or endogenic factors triggering psoriasis can onset the disease in the patients with a genetic predisposition.

Nowadays we know 10 loci marked as PSORS 1 – 10 (psoriasis susceptibility) for psoriasis and one locus PSORAS 1 for psoriatic arthritis. Exact genes and their function in the development of psoriasis and psoriatic arthritis are not unambiguously identified yet. The discussion is going on about the possible location of PSORS 1 in the HLA-Cw6 allele coding for the HLA-Cw6 molecule. The concept of psoriasis being a disease with multifactorial inheritance was unambiguously confirmed.

Key words: psoriasis, multifactorial inheritance, candidate genes, PSORS 1, PSORS 10, HLA-Cw6

Úvod

Psoriáza je časté ochorenie postihujúce kožu, nechty a kĺby, chápané ako komplex imunologických pochodov s genetickým pozadím a multifaktorovým typom dedičnosti. Pre manifestáciu ochorenia sú nevyhnutné rôzne gény a vplyvy prostredia. Rodinný výskyt psoriázy svedčí o genetickej podstate a je známy už dlhé roky. Súhra spoločných genetických predispozícií spolu so spúšťacími faktormi psoriázy vedie k vzniku psoriatického ochorenia. V posledných rokoch mimoriadne vzrástol záujem o výskum genetiky psoriázy. Nové technológie slúžiace na rozpoznávanie ľudského genotypu v priebehu posledných piatich rokov identifikovali viacero génových variantov u psoriázy a u ochorení so psoriázou asociovaných, tzv. komorbidity [1].

Na základe analýzy štúdií na Faerských ostrovoch, kde bolo sledovaných 30 000 ľudí a švédskej skupiny obyvateľstva, kde bolo sledovaných 40 000 ľudí vznikol nový pohľad na genetiky psoriázy. Jednoznačne bolo potvrdené, že psoriáza je ochorenie s multifaktorovou dedičnosťou a že jej jednoduchý monogenetický typ dedičnosti možno vylúčiť [2].

Epidemiológia psoriázy vo vzťahu ku genetickej dispozícii ochorenia

Psoriáza postihuje 0,2 % – 4,8 % svetovej populácie, s najnižšou prevalenciou v ázijskej populácii a s najvyššou v škandinávskych krajinách [3]. Muži a ženy sú postihnutí približne rovnako. Začiatok ochorenia sa môže prejaviť v akomkoľvek veku. Postihuje mladú populáciu s tzv. skorým začiatkom ochorenia, kedy sa jedná o prvý typ dedičnosti (pred 40. rokom života). Prvý typ psoriázy je často spojený s pozitívnou anamnézou rodinného výskytu psoriázy a s ťažším priebehom ochorenia. Pri I. type psoriázy hlavným genetickým determinantom je HLA-Cw6 [4, 5].

Predpokladá sa, že jedna tretina pacientov so psoriázou bude mať postihnutých príbuzných v prvej línii (otec, matka, brat, sestra, dcéra, syn) [6]. Pravdepodobnosť vzniku ochorenia u detí rodičov bez psoriázy je 2 %, ak má jeden z rodičov psoriázu, riziko sa zvyšuje na 10 % – 20 % a pri oboch rodičoch až na 50 % [6].

Monozygotné dvojčatá majú psoriázu v 35 % – 90 % prípadov, dizygotné sú psoriázou súčasne postihnuté v 15 % – 20 % prípadov [7, 8, 9], čo svedčí o multifaktorovom type dedičnosti a interakcii medzi genetickej predispozíciou a vplyvmi prostredia [8].

V patogenéze chorôb sa do úvahy musí brať nielen vzájomná súhra génov, ale aj interakcia génov a prostredia. Životné prostredie plní v patogenéze bežných ochorení významnú úlohu. Faktory spúšťajúce psoriázu exogénneho alebo endogénneho pôvodu u geneticky vnímavých jedincov potom môžu vyvolať samotné ochorenie [10].

V súčasnosti je známych 10 lokusov označených PSORS 1-10 (*psoriasis susceptibility 1 – 10*) pre psoriázu a jeden pre psoriatickú artritídu PSORAS 1 (Tabuľka č. 1). Presné gény a ich funkcia vo vývine psoriázy a psoriatickej artritídy nie

sú jednoznačne identifikované [11]. Diskutuje sa o možnej lokalizácii PSORS 1 v alele HLA-Cw6 kódujúcej molekulu HLA-Cw6 [12].

Identifikáciou psoriatického transkriptómu použitím „*high-density cDNA microassay*“ na určenie génovej expresie v psoriatických léziách bola objavená zvýšená expresia rôznych molekúl. Zvýšená expresia niektorých mRNA asociovaných s epidermálnym diferenciačným komplexom (S100A7, SPRR1B) a molekúl spojených s hyperproliferáciou (keratíny KRT6A a KRT16), podporuje hypotézu, že psoriáza je porucha keratínocytov, charakterizovaná ich zvýšenou proliferáciou a abnormálnou diferenciáciou [13, 14].

Uvažuje sa nad tým, že chybná funkcia CD4+ a CD25+ regulačných lymfocytov môže mať čiastočne základ v abnormálnych hemospických bunkách a to s genetickým pozadím [15].

Lokusy a kandidátne gény

PSORS 1

Najčastejšie sledovaným lokusom je PSORS 1 ležiaci v oblasti MHC komplexu na chromozóme 6, ktorý obsahuje gény kódujúce proteíny imunologických reakcií a ktorý je silne asociovaný s génmi lymfocytárných antigénov nachádzajúcich sa v tejto oblasti [16].

Hlavným markerom pre „*psoriasis associated gene*“ PSORS 1 je HLA-Cw6 [17] (Tabuľka č. 1). Tento marker sa najčastejšie nachádza v populácii s vnímavosťou k „*early-onset*“ (skorý začiatok) psoriázy [18].

PSORS 2

Lokus je situovaný blízko telomerického konca chromozómu 17q [19]. Presná lokalizácia rizikovej alely nie je známa. V tejto oblasti boli predpokladané minimálne dva kandidátne gény, ale posledná rozsiahla štúdia vylúčila oba.

PSORS 3

Lokus je lokalizovaný na chromozóme 4 v pozícii 4q34. V tejto oblasti bola zaznamenaná spojitosť s „*early onset*“ psoriázou [20]. Zodpovedný gén je lokalizovaný asi 50 kb od pôvodného markeru PSORS 3 lokusu. Najnovšie bol lokalizovaný ďalší lokus PSORS 9, uložený centrometricky 4q31 v PSORS 3 regióne [21]. V tomto regióne sa nachádza niekoľko génov kódujúcich imunologicky relevantné proteíny, vrátane génu pre interleukín (IL-15).

PSORS 4

Lokus bol lokalizovaný na chromozóme 1q21, v rámci „*Epidermal Differentiation*“ komplexu. Táto oblasť obsahuje 13 génov kódujúcich S100 kalcium viažuce proteíny. O niektorých z nich (S100A7, S100A8 a S100A9) je známe, že sú zvýšené v keratínocytoch u psoriatických pacientov [22]. S100 proteíny sú zodpovedné napríklad za chemotaxiu leukocytov.

Tabuľka č. 1 • Lokusy psoriázy a psoriatickej artritídy (upravené podľa Duffin a kol. [1])

Lokus	Lokalizácia	Gény a funkcia
PSORS 1	6p21.3	HLA-Cw6 CDSC, HCR, HERV-K, HCG2, 7PSORS1C3, POU5F1, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1, SPR1,
PSORS 2	17q25	RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD
PSORS 3	4q34	IRF-2
PSORS 4	1q21	Loricrin, Filaggrin, Pglyrp 3,4; S100 gény
PSORS 5	3q21	SLC12A8, cystatín A, zinc finger proteín 148
PSORS 6	19p13	JunB
PSORS 7	1p	PTPN22 (1p13), IL-23R (1p32.1-31.2)
PSORS 8/PSORAS 1	16q	CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15
PSORS 9	4q31	IL-15
PSORS 10	18p11	

PSORS 5

Lokus je lokalizovaný na pozícii 3q21. Jeho presnejšiu lokalizáciu je ešte nutné potvrdiť štúdiami [23].

PSORS 6

Lokus je lokalizovaný do oblasti 19p13 a tiež je nutné potvrdiť jeho polohu. V tejto oblasti sa však nachádza gén JUNB. Jeho produkt je členom AP (*activator protein*) rodiny transkripčných faktorov, ktoré kontrolujú diferenciáciu keratinocytov [24].

PSORS 7

Lokus je lokalizovaný na pozícii 1p. Veal a kol. [37] poukázali na skutočnosť, že gén EPS15, kódujúci intracelulárny substrát pre EGF receptor, nadmerne exprimovaný v psoriatickej koži, leží v kritickom regióne na pozícii 1p.

PSORS 8

Pozícia tohto lokusu je 16q. Nair a kol. [25, 35] popísali, že PSORS 8 región sa kryje s lokusom vnímavosti na Krohnovu chorobu. Tento lokus obsahuje NOD2/CARD15 gén. Zistili, že psoriáza sa častejšie vyskytuje u pacientov s Krohnovou chorobou, čo naznačuje možnosť, že v tejto oblasti leží imunomodulačný lokus schopný ovplyvňovať obidve ochorenia.

PSORS 9

Lokus sa nachádza na 4q pozícii.

SPP2 (*Secreted phosphoprotein 2*)

„Bandshiff“ analýzou s použitím oligonukleotidov obsahujúcich predpokladané uloženie NF-κB v regióne SPP2 preukázalo, že SPP2 je NF-κB dependentý gén. Nadmerná pozitívna regulácia NF-κB dependentného génu bola detegovaná vo vzorkách postihnutej kože u pacientov so psoriázou [26]. NF-κB indukuje VCAM-1 cez homocysteín. Proteín VCAM-1 umožňuje adhéziu lymfocytov, monocytov, eozinofilov a bazofilov na endotel ciev. Taktiež má funkciu pri prenose signálu medzi leukocytom a endoteliálnou bunkou.

VDR

Receptor pre vitamín D je jedným z kandidátnych génov psoriázy. Má imunosupresívne účinky a je zapojený do anti-proliferačných a pro-diferenciačných kaskád v keratinocytoch [27]. Neutrofilly exprimujú VDR. Polymorfizmus v alele A, A-1012G je spojený s negatívnou reguláciou Th1 odpovede, cez „*Trans-acting T-cell-specific transcription factor*“ GATA-3. F a T alely génov Fok1 a Taq1 majú súvislosť so zvýšenou aktivitou VDR. A-1012G, Fok1 a Taq1 VDR génový polymorfizmus je spojený s odpoveďou na kalcipotriol (syntetický vitamín D). A-1012G a Fok1 majú súvislosť s vnímavosťou na „*non-familial*“ psoriázu [27].

ADAM33 a ďalšie gény

Polymorfizmus v lokuse ADAM33, prvom géne identifikovanom u astmy, je najnovšie spájaný aj s psoriázou [28]. Li a kol. [15] testovali „*single nucleotide polymorphisms*“

(SNPs) zo 7 pravdepodobných psoriatických rizikových génov: rs597980 v alele ADAM33, rs6908425 v CDKAL1 a rs3789604 v PTPN22. Výsledky sa ukázali ako významné aj v spojení s rovnakými rizikovými alelami ako v predchádzajúcich štúdiách a údaje potvrdzujú, že ADAM33, CDKAL1, a PTPN22 sú rizikové gény pre psoriázu [29].

Štúdia Oudota a kol. [30] potvrdila zapojenie ďalších šiestich kandidátnych génov do vnímavosti na psoriázu: SCL12A8, ktorý patrí do skupiny voľne prenosných génov; FLG a TGM5, ktoré sú zapojené do epidermálnej diferenciácie; CARD15 a CYLD, ktoré modulujú transkripčný faktor NF- κ B a IL1RN, ktorý kóduje antagonistu receptoru IL-1. Bola dokázaná asociácia medzi hlavnou rizikovou alelou HLA-Cw6 a CARD15, CYLD a TGM5 alelami. Tieto výsledky ukazujú, že na etiologii psoriázy a ďalších ochorení spolupracujú viaceré genetické faktory [30].

Je známe, že predispozícia na psoriázu je ovplyvnená viacerými genetickými variantmi v HLA-C, IL-12B a IL-23R. Identifikované boli aj ďalšie genetické varianty, ale tieto výsledky ešte neboli štatisticky potvrdené [29].

IL-20R

Komplex receptora pre IL-20 (IL-20-RI) je zložený z dvoch reťazcov, IL-20-RA a IL-20-RB. Jeho ligandami sú traja členovia IL-19 podrodiny cytokínov, IL-19, IL-20 a IL-24. Tieto cytokíny sú dôležité pre manifestáciu psoriatických lézií. Najnovšie bola popísaná súvislosť polymorfizmu génu IL-20 so psoriázou. V súčasných štúdiách sa testuje hypotéza, že genetické varianty IL-20-RI ovplyvňujú vnímavosť organizmu. Preto sú potrebné ďalšie štúdie na potvrdenie genetickej asociácie IL-20-RA haplotypov s psoriázou [31].

TGF- β -1

Tento génový polymorfizmus je spojený s „*early onset*“ typom psoriázy [32].

Psoriáza a hlavný histokompatibilný komplex (MHC)

Jedným z hlavných determinačných génov psoriázy je PSORS 1 (*psoriasis susceptibility 1*), bol zmapovaný na chromozóme 6p21.3. Táto oblasť obsahuje hlavný histokompatibilný komplex, v ktorom sú zmapované gény pre ľudské leukocytové antigény [12]. Opísané miesto sa detegovalo ako prvý potenciálny rizikový lokus asociovaný s HLA-C a psoriázou už v roku 1970.

HLA-Cw6

V populácii je alela HLA-Cw6 zastúpená v 10 % – 15 % prípadov, a u 10 % osôb s HLA-Cw6 má psoriázu. Homozygotní jednotlivci majú 2,5-násobne väčšiu šancu na klinickú manifestáciu ako heterozygotní nosiči. HLA-Cw6 sa vyskytuje u viac ako 60 % pacientov so skorým výskytom ochorenia (typ I.), je častejší u pacientov s guttátnou formou psoriázy [33]. Nové poznatky o etiopatogenéze psoriázy objavujú nové presnejšie pohľady na jednotlivé gény a ich klinický význam. Pribúdajú epidemiologické štúdie, ktoré potvrdzujú, že pacienti s touto alelou majú väčší potenciál vzniku Koebnerovho fenoménu a častejšie majú závažnejšiu formu psoriázy [16, 34].

U žien, ktoré sú nositeľkami tejto alely, je väčšia pravdepodobnosť remisie ochorenia počas gravidity [34]. HLA-Cw6 sa nejaví ako predispozičný rizikový faktor pre druhý typ psoriázy s neskorým začiatkom (po 40. roku života), palmoplantárnej psoriázy, psoriázy nechťov a psoriázy kapilícia [16].

Pri vzniku prvých prejavov psoriázy zohrávajú v patogenéze ochorenia primárnu úlohu CD4+ T lymfocyty. Prítomnosť CD8+ T lymfocytov v epidermis u pacientov so psoriázou, bola dokázaná vo viacerých prácach v korelácii s genetickým pozadím súvisiacim s HLA-Cw6. Úloha CD8+ T buniek je významná pri prezentácii antigénov, výraznú úlohu zohráva pri streptokokových infekciách, čo má za následok časté guttátne formy psoriázy najmä u mladších jedincov s prvým typom psoriázy, čo sa ukazuje ako dôležitý regulačný faktor pri polarizácii Th1.

Genetická pravdepodobnosť lokusov psoriázy mimo komplexu MHC

Okrem najčastejšie sa vyskytujúceho génu PSORS 1 je v súčasnosti identifikovaných ďalších 10 génov označených ako PSORS 1 – 10 a jeden gén pre psoriatickú artritídu PSORAS 1. Okrem toho je popísaná aj ďalšia skupina génov, ktoré sú pravdepodobne spojené so psoriázou, ako aj s jej komorbiditami. V literatúre sú označované ako „*gene candidates*“. Viaceré gény sa našli opakovane u viacerých pacientov so psoriázou, niektoré však iba v jednotlivých prípadoch. Niektoré z týchto génov môžu byť len všeobecnými regulátormi imunitnej odpovede, a preto sa môžu vyskytovať aj pri ďalších zápalových a imunitnou odpoveďou podmienených ochoreniach [35]. Niektorí autori upozorňujú na možnú falošnú interpretáciu genetických štúdií pre častý výskyt psoriázy a tým aj frekventovaný výskyt týchto génov v humánnej populácii. Potom je súvislosť takýchto génov so psoriázou náhodná. Väzba ostatných tzv. kandidátnych – možných génov je dôležitým prepojením psoriatických komorbidít a psoriázy navzájom. Ich genetické pozadie a spoločné imunopatogenetické mechanizmy dávajú možnosť terapeuticky ovplyvniť súčasne viac ochorení jednou molekulou [36].

Záver

Nové poznatky z genetiky psoriázy budú mať veľký benefit pre liečbu tohto ochorenia. Ukazuje sa, že pacienti HLA-Cw6 pozitívni budú podstatne efektívnejšie reagovať ústupom klinických prejavov psoriázy na tonzilektómiu v prípade streptokokovej tonzilitídy, ako pacienti HLA-Cw6 negatívni [38]. Takisto sa ukazuje, že biologická liečba perspektívne nebude podávaná paušálne, ale cielene pacientovi s určitou genetickou výbavou psoriázy bude podané určité biologikum, ktoré bude v prostredí určitej genetickej výbavy pacienta liečebne najefektívnejšie. Inú molekulu biologika dostane iný pacient s inou rozdielnou genetickou výbavou psoriázy. Z uvedených dôvodov bude v budúcnosti potrebné a dôležité genetické vyšetrenie pacientov so psoriázou aj z liečebných dôvodov.

Literatúra

1. Duffin KC, Woodcock J, Kreuger GG: Genetic variations associated with psoriasis and arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther* 2010; 23(2):101-113.
2. Fry L: An atlas of psoriasis. London: Taylor and Francis, 2004; 7-9.
3. Gudjonsson JE, Elder JT: Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007;25:535-546.
4. Henseler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: characterisation of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:450-456.
5. Stuart P, Malick F, Nair RP, Henseler T, Lim HW, Jenisch S, Voorhees J, Christophers E, Elder JT: Analysis of phenotypic variation in psoriasis as a function of age at onset and family history. *Arch Dermatol Res* 2002;294:207-213.
6. Farber E, Nall L: Epidemiology: Natural History and Genetics. In: Roenigk Jr Henry H, Maibach Howard I. eds. *Psoriasis*. New York: NY Dekker, 1998;141.
7. Farber EM, Nall ML, Watson W: Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974;109:207-211.
8. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG: Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:428-434.
9. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH: *Dermatologia a venerologia*. Martin: Osveta, 2001;1475.
10. Pěč J, Chromej I, Martinásková K, Chribíková I, Danilla T, et al: Chronická ložisková psoriáza. *Dali-BB*, 2006;21-63.
11. Krueger JG, Bowcock A: Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303-306.
12. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al: Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006;78:827-851.
13. Bowcock AM, Shannon W, Du F, Duncan J, Cao K, Aftergut K, Catier J, Fernandez-Vina MA, Menter A: Insights into psoriasis and other inflammatory diseases from large-scale gene expression studies. *Hum Mol Genet* 2001;10:1793-1805.
14. Quekenborn-Triquet V, Fogel P, Aldana-Jamayrac O, Ancian P, Demarchez M, Rossio P, Richards HL, Kirby B, Nguyen C, Voegel JJ, Griffiths CE: Gene expression profiles in psoriasis: analysis of impact body site location and clinical severity. *Br J Dermatol* 2005; 152:489-504.
15. Zhang K, Li X, Yin G, Liu Y, Niu X, Hou R. Functional characterization of CD4+CD25+ regulatory T cells differentiated in vitro from bone marrow-derived haematopoietic cells of psoriasis patients with family history of the disorder. *Br J Dermatol* 2008;158: 298-305.
16. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al: Genetic analysis of PSORS 1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003;120:627-632.
17. Suomela S, Kainu K, Onkamo P, Tiala I, Himberg J, Koskinen L, Snellman E, Karvonen SL, Karvonen J, Uurasmaa T, Reunala T, Kivikas J, Jansen CT, Holopainen P, Elomaa O, Kere J, Saarialho-Kere U: Clinical associations of the alleles of HLA-Cw6 and CCHCR1+WWCC in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:127-134.
18. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R, Fernandez-Vina MA, Young M, Lory D, Morris L, Wuepper KD, Stastny P, Menter A: Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 1994;264:1141-1145.
19. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al: Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006;78:827-851.
20. Foerster J, Nolte I, Schweiger S, Ehlart C, Bruinenberg M, Spaar K, van der Steege G, Mulder M, Kalscheuer V, Moser B, Kijas Z, Seeman P, Städer M, Sterry W, Meerman G: Evaluation of the IRF-2 gene as a candidate for PSORS3. *J Invest Dermatol* 2004;122: 61-64.
21. Karason A, Gudjonsson JE, Jonsson HH, Hauksón VB, Runarsdóttir EH, Stefansson K, Valdimarsson H, Gulcher JR: Genetics of psoriasis in Iceland: evidence for linkage of subphenotypes to distinct loci. *J Invest Dermatol* 2005;124:1177-1185.
22. Semprini S, Capon F, Tacconelli A, Giardina E, Orecchia A, Mingarelli R, Gobello T, Zambruno G, Botta A, Fabrizi G, Novelli G: Evidence for differential S100 gene over-expression in psoriatic patients from genetically heterogeneous pedigrees. *Hum Genet* 2002;111:310-313.
23. Samuelsson L, Enlund F, Torisson A, Yhr M, Inerot A, Enerbäck C, Wahlstrom J, Swanbeck G, Martinson T: A genome-wide search for genes predisposing to familial psoriasis by using stratification approach. *Hum Genet* 1999;105:523-529.
24. Zenz R, Eferl R, Kenner L, Florin L, Hummerich L, Mehic D, Scheuch H, Angel P, Tschachler E, Wagner EF: Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of proteins. *Nat* 2005;437:369-375.
25. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjia CK, Lenk W, Westphal E, Guo SW, Christophers E, Voorhees JJ, Elder JT: Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Molec Genet*. 1997;6:1349-1356.

26. Mechtcheriakova D, Wlachos A, Sobanov J, Kopp T, Reuschel R, Bornancin F, Cai R, Zemann B, Urtz N, Stingl G, Zlabinger G, Woitschlanger M, Baumruk T, Billich A: Sphingosine 1-phosphate phosphatase 2 is induced during inflammatory responses. *Cell Signal* 2007;19:748-760.
27. Halsall JA, Osborne JE, Pringle JH, Hutchinson PE: Vitamin D receptor gene polymorphisms, particularly the novel A-1012G promoter polymorphism, are associated with vitamin D3 responsiveness and non-familial susceptibility in psoriasis. *Pharmacogenet Genom* 2005;15:349-355.
28. Siroux V, Bouzigon E, Dizier MH, Pin I, Demenais F, Kauffmann F: Replication of association between ADAM33 polymorphisms and psoriasis. *PLoS ONE* 2008;3:2448.
29. Li Y, Liao W, Chang M, Schrodi SJ, Bui N, Catanese JJ, Poon A, Matsunami N, Callis-Duffin KP, Leppert MF, Bowcock AM, Kwok PY, Krueger GG, Begovich AB: Further genetic evidence for three psoriasis-risk genes: ADAM33, CDKAL1 and PTPN22. *J Invest Dermatol* 2009;129:629-634.
30. Oudot T, Lesuer F, Guedj M, de Cid R, McGinn S, Heath S, Foglio M, Prum B, Lathrop M, Prud'homme JF, Fischer J: An association study of 22 candidate genes in psoriasis families reveals shared genetic factors with other autoimmune and skin disorders. *J Invest Dermatol* 2009;129:2637-2645.
31. Kingo K, Mossner R, Rätsep R, Raud K, Kruger U, Silm H, Vasar E, Reich K, Koks S: Association analysis of IL20RA and IL20RB genes in psoriasis. *Genes Immun* 2008;9:445-451.
32. Baran W, Szepietowski JC, Mazur G, Baran E: TGF beta (1) gene polymorphism in psoriasis vulgaris. *Cytokine* 2007;38:8-11.
33. Mallon E, Bunce M, Savoie H, et al: HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;143:1177-1182.
34. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, et al: Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients - an analysis of 1019 HLA-C and HLA-B typed patients. *J Invest Dermatol* 2006;126:740-745.
35. Vašku V. Etiopatogeneze: Benáková N, Ettlér K, Štork J, Vašku V: Psoriáza nejen pro praxi. Praha: Triton, 2007; 47-58.
36. Vena GA, Vestita M, Cassano N: Can early treatment with biologicals modify the natural history of comorbidities. *Dermatol Ther* 2010;23(2):181-193.
37. Veal CD, Clough RI, Barber RC, Mason S, Tillman D, Ferry B, Jones AB, Ameen M, Balendran N, Powis SH, Burden AD, Barker JNWN, Trembath RC: Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS 1 and candidate loci. *J Med Genet* 2001;38:7-13.
38. Thorleifsdottir RH, Sigurdadottir S, Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Petersen H, Sigurdsson MI, Gudjonsson JE, Johnston A, Valdimarsson H: HLA-Cw6 homozygosity in plaque psoriasis is associated with streptococcal throat infections and pronounced improvement after tonsilectomy: A prospective case series. [http://www.jaad.org/article/S0190-9622\(16\)30482-0/abstract](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(16)30482-0/abstract)

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 ≥ 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 zväziť, ak nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby. Pediatrická psoriáza s plakmi (vek ≥ 6 rokov): 0,8 mg/kg (max. 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne do 24 týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Sepsa, riziko sepsy. Aktívna infekcia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pred začatím liečby sa má vyhodnotiť prítomnosť aktívnej, neaktívnej TBC a HBV infekcie. Po uvedení lieku na trh sa hlásili rôzne typy malignít. V kontrolovaných častiach klinických štúdií sa pozorovalo viac prípadov lymfómu v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov na 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 nemelanómovej rakoviny kože. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov. Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Odporúča sa, aby boli detskí pacienti imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami ešte pred začatím liečby. Hlásili sa zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie. U pacientov s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia a periférne demyelinizačné ochorenia. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa musí postupovať opatrne. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy. U pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciiu antidiabetických liekov. **Interakcie:** Neodporúča sa kombinovať Enbrel s anakinrou, abataceptom, opatrnosť sa vyžaduje v kombinácii so sulfasalazínom. **Gravidita a laktácia:** Ženy v reprodukčnom veku: Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť používať vhodnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby. Používanie Enbrelu u gravidných žien sa neodporúča. Laktácia sa musí počas liečby prerušiť alebo sa pozastaviť liečba. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: infekcie vrátane infekcií horných dýchacích ciest, bronchitída, cystitída, kožné infekcie, reakcie v mieste vpichu, vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu. Špeciálne upozornenia na uchovávanie: Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa po rekonštitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rozpustený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a čas 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. [†] Všetky indikácie.

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



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



Sekukinumab – terapeutická možnosť pre pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (kazuistika)

Secukinumab – Therapeutic Possibility for the Patients with Chronic Focal Psoriasis (Casuistics)

Péčová, T., Vorčáková, K.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin
korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie kože, významne ovplyvňujúce kvalitu života pacienta. S pribúdaním poznatkov o etiopatogenéze sa objavujú nové terapeutické ciele. Posledný terapeutický cieľ, interleukín IL-17A je blokován sekukinumabom, plne humánnou monoklonálnou protilátkou. Analyzovali sme súbor našich pacientov liečených sekukinumabom a ukázali sme jeho účinnosť a PASI odpoveď na kazuistike pacientov s ťažkou, terapeuticky refraktérnou psoriázou a psoriatickou artritídou.

Kľúčové slová: psoriáza, sekukinumab, IL-17A

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disorder affecting significantly the quality of the patient's life. The more we know about the psoriasis pathogenesis, the more new therapeutic targets emerge. The most recent therapeutic target, interleukin IL-17A, is blocked by the secukinumab, a fully human monoclonal antibody. We analysed the set of our patients treated with secukinumab and showed its effectivity as well as the PASI response in the case report of patients with severe refractory, hard-to-treat psoriasis and psoriatic arthritis.

Key words: psoriasis, secukinumab, IL-17

Psoriáza je primárne zápalové kožné ochorenie s akútne-exantematickým alebo chronicko-stacionárnym priebehom na základe zdedenej dispozície. Kožné prejavy sú charakterizované zápalovo začervenanými, ostro ohraničenými ložiskami najrôznejšej konfigurácie s typickým striebrolesklým olupovaním. Erytemato-skvamózne kožné prejavy sa môžu obmedzovať na niekoľko ložísk, konfluovať do veľkých plôch alebo sa zriedkavo i univerzálne rozširujú. Často sú postihnuté nechty. Ochorenie môže byť spojené s artropatiou a jeho priebeh je u každého pacienta rozdielny. Pomerne časté sú atypické formy [1].

Pre psoriázu je charakteristická intenzívna proliferácia epidermis so zvýšenou mitotickou aktivitou, urýchlenou syntézou bunkovej DNA a skráteným bunkovým cyklom. Oproti normálnemu

cyklu proliferácie a deskvamácie keratinocytov je tento proces u psoriázy urýchlený (2–3 dni namiesto 40 dní) [1].

V etiopatogenéze psoriázy sa uplatňujú mnohé prozápalové cytokíny, ktoré predstavujú terapeutický cieľ pre molekuly biologík. Okrem inhibície TNF-alfa a IL-12/23 potvrdili štúdie s p19 podjednotkou IL-23 (IL-23p19), ktorá má vyššiu afinitu ako IL-12p40 pre Th17 diferenciáciu, predpoklad, že Th17 je relevantná imunologická cesta v etiopatogenéze psoriázy. Primárnym efektorovým cytokínom tejto dráhy je IL-17A [2].

Bunková aktivácia prostredníctvom IL-17A môže viesť k uvoľneniu prozápalových cytokínov a mediátorov tkanivovej deštrukcie. IL-17A je produkovaný najmä Th17 bunkami. K jeho produkcii

môžu taktiež prispieť makrofágy, astrocyty, Langerhansove bunky a mastocyty. Inhibícia IL-17A vedie k ústupu hyperplázie a akantózy keratinocytov prostredníctvom blokády účinku IL-17A na stromálne bunky kože, ale tiež k redukcii kožných Th17 buniek, ich produktov IL-17A, IL-17F, IL-21 a IL-22 a faktorov stimulujúcich Th17 vrátane IL-23, čím vzniká predpoklad, že IL-17A podporuje pozitívnu spätnú väzbu pre Th17 bunky [3].

Na Slovensku je zatiaľ registrovaný a kategorizovaný inhibítor IL-17A – sekukinumab. Ide o plne humánnu monoklonálnu protilátku indikovanú na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Jeho efekt a bezpečnosť potvrdzuje niekoľko klinických štúdií. Ako komparátor účinku a bezpečnosti sa použilo placebo a biologiká s iným mechanizmom účinku – etanercept a ustekinumab. Výsledky klinických štúdií ERASURE, FEATURE, JUNCTURE, SCULPTURE, FIXTURE a CLEAR preukázali, že sekukinumab je účinnejší ako placebo a spomínané komparátory v dosiahnutí odpovede PASI 75, 90 a 100 počas celého obdobia sledovania s podobným bezpečnostným profilom [4 – 7].

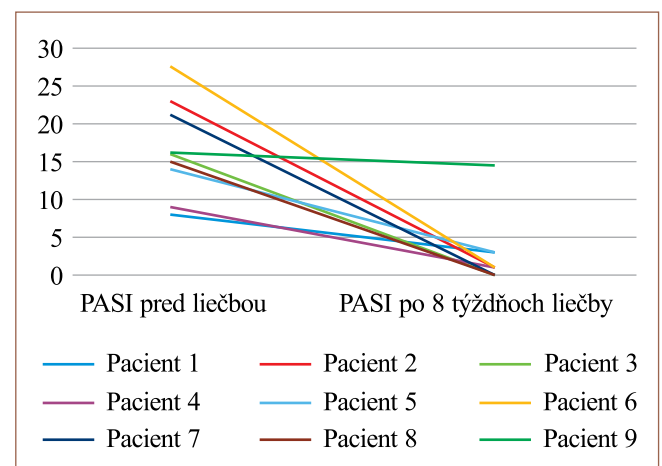
V klinickej štúdií ERASURE dosiahlo odpoveď PASI 75 81,6% pacientov liečených sekukinumabom 300 mg vs. placebo 4,5 % už v 12. týždni liečby [5]. V štúdií CLEAR, v ktorej sa porovnával účinok sekukinumabu 300 mg na príznaky kožnej ložiskovej psoriázy v porovnaní s ustekinumabom, dosiahlo v 16. týždni liečby odpoveď PASI 75 93,1% pacientov. Primárnym koncovým ukazovateľom tejto štúdie bola odpoveď PASI 90. V 16. týždni liečby dosiahlo odpoveď PASI 90 79,0 % pacientov liečených sekukinumabom a 57,6 % pacientov liečených ustekinumabom. Odpoveď PASI 100 dosiahlo 44,3 % pacientov liečených sekukinumabom a 28,4 % pacientov liečených ustekinumabom [6]. Lepšia odpoveď PASI 75, 90 a 100 v skupine pacientov liečených sekukinumabom v porovnaní s ustekinumabom pretrvávala až do 52. týždňa liečby [7].

Zdá sa, že inhibícia IL-17A sekukinumabom významne prispieva k naplneniu terapeutického cieľa stredne závažnej až závažnej psoriázy, ktorým je podľa odporúčaní EDF (Európskeho dermatologického fóra) z roku 2015 úplné vyčistenie kožných lézií [8].

Liečbu sekukinumabom môže indikovať lekár z centra pre biologickú liečbu po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom dermatológ u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, u ktorých iná

liečba nebola dostatočne účinná, majú kontraindikácie alebo intoleranciu k inej systémovej liečbe účinnými látkami skupín anti-TNF-alfa alebo anti IL-12/23.

Na našej klinike bolo za obdobie február – august 2016 nastavených 10 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou. Všetci pacienti mali v predošlej liečbe inú biologickú liečbu, takže nespádali do spektra naivných pacientov, ktorí najlepšie reagujú na všetky biologické lieky. Dôvody prechodu na liečbu sekukinumabom uvádzame v tabuľke č. 1. U väčšiny pacientov bolo dôvodom zlyhanie predošlej biologickej liečby, u 3 pacientov to boli nežiaduce účinky, pre ktoré sa musela predchádzajúca biologická liečba ukončiť. V sledovanej skupine sme hodnotili PASI pred nastavením na liečbu sekukinumabom a PASI po ôsmich týždňoch liečby. Grafické znázornenie (Graf 1) poukazuje na veľmi rýchly nástup účinku sekukinumabu s vynikajúcim terapeutickým záberom. U ôsmich pacientov došlo počas prvých ôsmich týždňov takmer k úplnému vyčisteniu kože, u jedného z pacientov došlo len k minimálnemu zlepšeniu. U jedného z pacientov sme nehodnotili skóre PASI s ohľadom na rozsah chronickej ložiskovej psoriázy s predominantne palmoplantárnym postihnutím pred zahájením liečby. Primárna biologická liečba adalimumabom bola ukončená pre paradoxnú palmoplantárnu psoriázu spolu s prejavmi *alopecia areata*. Nežiaduci účinok sa prejavil napriek úplnému záberu na chronickú ložiskovú psoriázu. Po ôsmich týždňoch liečby sekukinumabom sa výrazne zlepšili prejavy paradoxnej palmoplantárnej ložiskovej psoriázy.



Graf 1 • Zlepšenie PASI skóre na biologickej liečbe sekukinumabom

Tabuľka č. 1 • Hodnotenie pacientov na biologickej liečbe sekukinumabom

Pacienti	Začatie liečby	PASI pred liečbou	PASI po 8 týždňoch liečby sekukinumabom	Predošlá biologická liečba	Zlyhanie účinnosti predošlého biologika	Nežiaduca udalosť pri liečbe predošlým biologikom
1.	16.2.2016	8	3	adalimumab	Nie	Mukopurulentná konjunktivitída
2.	22.3.2016	23	1	adalimumab, etanercept	Áno	
3.	21.3.2016	16	0	adalimumab, 2010–2011	Áno na PsA	
4.	2.5.2016	9	1	adalimumab, ustekinumab	Áno	
5.	1.7.2016	14	3	adalimumab	Áno	
6.	4.7.2016	27,6	1	adalimumab, ustekinumab	Áno	
7.	4.7.2016	21,2	0	adalimumab	Áno	
8.	18.7.2016	15	0	adalimumab	Áno	
9.	25.7.2016	–	-	adalimumab,	Nie	Paradoxná palmoplantárna psoriáza a Alopecia areata
10.	1.8.2016	16,2	14,5	efalizumab, infliximab, adalimumab	Áno	Recidivujúci bazocelulárny Ca

Kazuistika 1

57-ročná pacientka s chronickou ložiskovou psoriázou (ťažký stupeň), s vysokou aktivitou ochorenia, s prítomnou inverznou formou psoriázy a s prechodom do psoriatickej erythrodermie. U pacientky je prítomná aj psoriatická artritída. V období 03/2007 – 03/2013 bola liečená etanerceptom 50 mg s.c. týždenne s dobrým efektom. Liečba bola ukončená na vlastnú žiadosť pacientky pre recidivujúce infekty horných dýchacích ciest. Po ukončení liečby došlo k „rebound“ fenoménu s progresiou ochorenia. Pacientka bola prechodne liečená acitretínom a cyklosporínom v plnej dávke bez efektu. V marci 2015 došlo k výraznému zhoršeniu stavu a pacientka bola hospitalizovaná na Dermatovenerologickej klinike v Martine. Prechodne jej boli podávané vysoké dávky systémových kortikoidov a bola nastavená na biologickú liečbu adalimumabom (dávkovanie 40 mg s.c. každých štrnásť dní). Pre opakovanú recidívu ochorenia liečba pokračovala v kombinácii s cyklosporínom. Vďaka tejto liečbe došlo k stabilizácii kožného nálezu, pretrvávala však aktivita artritídy. Kvôli opuchom nôh a stenokardii sa musela znížiť dávka cyklosporínu, čo bolo spojené s postupnou progresiou psoriázy, s opätovným prechodom do psoriatickej erythrodermie, PASI 23 (Obr. 1) a s výrazným zhoršením kvality života pacientky. Subjektívne pacientka pociťovala zimnicu, triašku, bolesti drobných kĺbov rúk a nôh, opuchy členkov. Výrazná bola bolestivosť prejavov psoriázy s mokvajúcimi intertriginóznymi prejavmi. V marci 2016 bola nastavená na biologickú liečbu sekukinumabom s významnou regresiou prejavov; PASI 1 po ôsmich týždňoch terapie (Obr. 2).



Obr. 1 • Pacientka pred liečbou sekukinumabom, PASI 23



Obr. 2 • Pacientka po ôsmich týždňoch liečby sekukinumabom, PASI 1

Kazuistika 2

53-ročný pacient s chronickou ložiskovou psoriázou ťažkého stupňa bez familiárnej záťaže a psoriatickou artritídou. Od mája 2015 bol liečený adalimumabom 40 mg s.c. každých štrnásť dní, spočiatku s dobrým efektom. Vzhľadom k progresii ochorenia bol nastavený na kombinovanú liečbu metotrexátom, ktorý však musel byť

vysadený pre výraznú subjektívnu intoleranciu (žalúdočné ťažkosti, slabosť až závrate). Od apríla 2014 sa zmenila biologická liečba na ustekinumab v dávke 2x45 mg s.c. každých dvanásť týždňov s ohľadom na hmotnosť pacienta. Pre progresiu nálezu, PASI 27,6 (Obr. 3) bol pacient od júla 2016 nastavený na liečbu sekukinumabom s veľmi dobrým záberom (PASI 4,5 po štyroch týždňoch terapie, PASI 1 po ôsmich týždňoch liečby (Obr. 4).



Obr. 3 • Pacient pred liečbou sekukinumabom, PASI 27,6



Obr. 4 • Pacient po ôsmich týždňoch liečby sekukinumabom, PASI 1

Záver

Sekukinumab prináša do dermatológie vysoko efektívnu a rýchlo účinnú liečbu chronickej ložiskovej psoriázy. Keďže sekukinumab je na Slovensku kvôli indikačnému obmedzeniu zaradený do druhej línie biologickej liečby, mohli sme sa o jeho účinku presvedčiť u pacientov, ktorí

už na biologickej liečbe zlyhali alebo predošlú biologickú liečbu ukončili z dôvodu výskytu nežiaduceho účinku. Inhibitor IL-17A okrem svojej vysokej účinnosti ponúka aj priaznivý bezpečnostný profil pre pacienta. Cielená liečba ložiskovej psoriázy sekukinumabom sa ukazuje ako vhodná alternatíva pri nežiaducich účinkoch liečby inhibítormi TNF-alfa a IL-12/23 resp. ich nedostatočnej účinnosti.

Literatúra

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al.: Dermatológia a venerológia. Osveta, Martin 2001; 1476. ISBN 80-8063-080-1.
2. Patel DD, Kuchroo VK: Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Generics and Therapeutic Interventions. *Immunity* 2015; 43:1040-1051.
3. Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al: Psoriasis Study Group; Rheumatoid Arthritis Study Group; Uveitis Study Group. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, anuveitis. *SciTransl Med* 2010; 2: 52-72.
4. SmPC sekukinumab 2.5.2016; www.ema.europa.eu.
5. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al: ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Eng J Med* 2014; 371:326-338.
6. Thači D, Blauvelt A, Reich K, et al: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:400-409.
7. Blauvelt A, et al: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol* 2016; pii: S0190-9622(16)30624-7.doi: 10.1016/Jaad.2016.08.008. (Epub ahead of print).
8. Nast A, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, update 2015, EDF in cooperation with EADV and IPC <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous>.

Zverejnenie článku je podporené spoločnosťou Novartis Slovakia s.r.o.

[SK1610534058]



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:** Závažná reakcie z precitlivosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Upozornenia/Varovania:** **Infekcie:** Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia Cosentyxu u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky poukazujúce na infekciu. Ak u pacienta vznikne závažná infekcia, je potrebné pacienta dôsledne sledovať a Cosentyx sa mu až do vymiznutia infekcie nemá podať. Cosentyx sa nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby Cosentyxom zväziť antituberkulóza liečba. **Crohnova choroba:** Pacienti, ktorí sa liečia Cosentyxom a majú Crohnovu chorobu, majú byť dôsledne sledovaní. **Reakcie z precitlivosti:** Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie Cosentyxu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba. **Osoby citlivé na latex:** Snímateľný kryt naplneného pera Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s Cosentyxom. Pacienti, ktorí dostávajú Cosentyx, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podať súbežne s Cosentyxom. V klinických skúšaních sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní Cosentyxu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní sekukinumabu u gravidných žien. Ženy v plodnom veku majú počas liečby a najmenej 20 týždňov po skončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na sekukinumab u dojčených detí treba rozhodnúť, či ukončiť liečbu, alebo ukončiť dojčenie počas liečby a do 20 týždňov po skončení liečby. **Nežiaduce účinky:** Profily bezpečnosti pozorované u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, alebo ankylozujúcou spondylitídou liečených Cosentyxom sa zhodujú. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek boli infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída a rinitída). 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 skúšaních sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na Cosentyx. Protilátky proti sekukinumabu sa vytvorili u menej ako 1 % pacientov liečených Cosentyxom počas liečby trvajúcej do 52 týždňov. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Balenie:** 2 naplnené pera **Registračné číslo:** EU/1/14/980/005 **Dátum poslednej revízie:** Apríl 2016 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava, tel.: +421 2 5070 6111, fax: +421 2 5070 6100, www.novartis.sk

* Na Slovensku je liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy Cosentyxom 300 mg podľa indikačných obmedzení hradená iba u pacientov, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, majú kontraindikácie alebo intoleranciu k inej systémovej liečbe účinnými látkami 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

Efektívna liečba ťažkej formy psoriázy ustekinumabom s výrazným benefitom pre pacienta

Effective Treatment of a Severe Form of Psoriasis with Ustekinumab with a Marked Benefit for a Patient

Péč, J., Péčová, T., Vorčáková, K.

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

korešpondencia: jpec@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Autori prezentujú prípad ťažkej formy psoriázy s prvými začiatkami ochorenia vo veku 12 rokov, ku ktorej sa postupne sa pridala aj psoriatická artritída. Ochorenie generalizovalo až do formy psoriatickej erythrodermie, ktorá v priebehu rokov u pacientky recidivovala celkovo trikrát. Stav si vyžiadala okrem lokálnej liečby antipsoriatickými externami, fototerapie, kúpeľnej liečby aj systémovú liečbu cyklosporínom. Ďalej nasledovala biologická liečba etanerceptom v kombinácii s metotrexátom a liečba ustekinumabom. Najväčší liečebný efekt, pretrvávajúci už viac ako 3 roky, mal a stále má ustekinumab.

Kľúčové slová: psoriatická erythrodermia, ustekinumab

Abstract

The authors present a case report of severe psoriasis with psoriatic arthritis, with the onset at 12 years of age. In the course of years, there occurred the generalisation of psoriasis into the psoriatic erythroderma three times. The patient was treated with topically applied ointments and creams, phototherapy, spa treatment and systemic treatment – cyclosporine, methotrexate, etanercept in monotherapy and combined with methotrexate and ustekinumab. The best therapeutic effect was achieved with ustekinumab therapy.

Key words: erythrodermia psoriasis, ustekinumab

Úvod

Ustekinumab je plne humánna monoklonálna protilátka, ktorá sa s vysokou špecifitou a afinitou viaže na p40 podjednotku obidvoch cytokínov interleukínu 12 a 23 (ďalej IL-12 a IL-23) a na IL-12R-beta-1 receptor, situovaný na povrchu prirodzených zabíjačov a T-buniek. Týmto mechanizmom ovplyvňuje receptormi IL-12 a IL-23 sprostredkovanú signalizáciu a v súvislosti s tým nastáva supresia IL-12 a IL-23 sprostredkovanej zápalovej reakcie pri psoriáze, čím sa stáva prvým biologikom inej rady, ako sú molekuly anti-TNF-alfa.

Ustekinumab je vysoko efektívnym biologikom v liečbe stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy. Takisto je indikovaný v liečbe aktívnej psoriatickej artritídy. Autori prezentujú komplikovaný prípad psoriatickej erythrodermie, úspešne liečený ustekinumabom.

Kazuistika

30-ročná pacientka (hmotnosť 104 kg, výška 168 cm, obvod pásu 113 cm), s pozitívnou rodinnou anamnézou. Jej otec mal ťažkú formu psoriázy a zomrel na závažné ochorenie srdca. Prvé prejavy psoriázy sa u pacientky objavili vo veku 12 rokov, spúšťač faktor nevie udať. Posledných 10 rokov

bola sledovaná aj na psoriatickú artritídu, v súčasnosti bez postihnúť nechťov. Ako asociované ochorenia sa pridružili recidivujúce herpetické infekty, vrátane herpes zoster, hypertenzie a obezity, ktorá vznikla v priebehu posledných 3 rokov.

Od detstva absolvovala topickú liečbu psoriázy s využitím všetkých lokálnych prípravkov, vrátane emoliencií, keratolytických prípravkov na báze urey, topického vitamínu D, kortikosteroidných extern, derivátov dechtu, opakovane absolvovala kúpeľnú liečbu (Smerdaky), fototerapiu (Tomesa), fotochemoterapiu. Pre progresiu ochorenia bola zahájená ročná liečba cyklosporínom A v dávke 4 mg/kg hmotnosti, ktorá bola neefektívna a s progresiou ochorenia až do erythrodermie, čo pacientku pre ťažkú depresiu invalidizovalo, nakoľko s uvedenými ťažkými prejavmi psoriázy nemohla vykonávať svoje povolanie (zdravotná sestra s najhorším indexom kvality života – DLQI, v škále 21 – 30). Nasledovala liečba efalizumabom s výrazným liečebným efektom a regresiou psoriázy až na PASI 0 resp. PASI 1. Po skončení liečby efalizumabom (bol stiahnutý z trhu rozhodnutím EMA) došlo ku “rebound” fenoménu s generalizáciou psoriázy až do psoriatickej erythrodermie, takže bola zahájená intenzifikovaná biologická liečba etanerceptom v dávke 2 x 50 mg týždenne po dobu 3 mesiacov

v kombinácii s metotrexátom v dávke 12,5 mg 1-krát týždenne p.o., v kombinácii s kyselinou listovou. Pre zlepšenie psoriázy bola liečba postupne retrahovaná na podávanie etanerceptu 1 x 50 mg týždenne s. c. a liečba metotrexátom bola ukončená. V tomto období došlo ku úplnej sanácii prejavov psoriázy kože a k výraznému zlepšeniu artropatickej zložky psoriázy. Po troch rokoch úspešnej liečby etanerceptom došlo ku opakovanej reaktivácii ochorenia s postupnou generalizáciou psoriázy až do psoriatickej erythrodermie už aj s ložiskami sterilných pustúl. V tomto období bola zahájená liečba ustekinumabom (Obr. 1) v dávke 90 mg s.c. (rozdelené na 2 x 45 mg) v liečebnej schéme 0., 4. týždeň a následne vždy po 12 týždňoch kontinuálne až do súčasnej úplnej regresie prejavov psoriázy kože (Obr. 2) a ústupu prejavov psoriatickej artritídy. Recidivujúce herpetické infekcie boli opakovane liečené acyklovirom podávaným p.o. aj i.v. a famciclovirom p. o.



Obr. 1 • Psoriatická erythrodermia pred zahájením liečby ustekinumabom



Obr. 2 • Úplná regresia prejavov psoriázy počas liečby ustekinumabom

Biochemicky má pacientka v rámci referenčných hodnôt celý mineralogram, vrátane sérového železa a magnézia, ďalej glykémie, bielkoviny, vrátane albumínu, urey, homocysteínu, pečenej enzýmov, CRP, hodnôt ASLO, bilirubínu, celkového cholesterolu, triacylglycerolu, ako aj krvného obrazu diferenciálu. Mierna elevácia bola opakovane pozorovaná u kyseliny močovej (472umol/l, norma 208-428 umol/l). Opakovane bol tiež negatívny QuantiFERON® TB Gold Test.

Pacientka vystúpila na tlačovej konferencii pred redaktormi médií v rámci pripravovaného Svetového dňa psoriázy, ktorý sa bude konať 26. 10. 2016, ako reprezentant pacientov s ťažkou formou psoriázy úspešne a vysoko efektívne liečených biologikami.

Diskusia

Na etiopatogenéze psoriázy sa podieľajú abnormálne imunologické reakcie vrodeneho tzv. „innate“ imunitného systému, v ktorého imunogenéze zastávajú dôležité funkcie T-lymfocyt a makrofágy. Ich aktiváciou sa uvoľňujú viaceré cytokíny vrátane interleukínu IL-12 a IL-23, ktoré obsahujú podjednotku p40. Svojou funkciou IL-12 indukuje diferenciáciu CD4+ T buniek na T-helper-1 (Th1), ktoré produkujú pro-inflamačné cytokíny typ 1, vrátane interferónu gama a tumor nekrotizujúceho faktora TNF-alfa. IL-12 tiež indukuje tvorbu kutánneho lymfocytového antigénu (CLA), ktorý zjednodušuje infiltráciu kože T-bunkami a aktivuje CD8+ T-bunky ako aj prirodzené zabíjače (CD16+/CD56+). Predpokladá sa, že expresiou IL-17 a produkciou proinflamačného cytokínu IL-7A, indukuje IL-23 vývoj T-helperov-17 (Th17). Je zaujímavé, že na základe posledných poznatkov výskumu bolo zistené, že interleukín 17 má kľúčovú úlohu pri imunogenéze autoimunitných ochorení, vrátane psoriázy, a Th17 bunky sú bunkami sprostredkujúcimi poškodenie tkaniva u týchto ochorení. Ďalej bolo pozorované, že mediátorová „messenger“ RNA IL-12p40 a IL-23p40 je neúmerne exprimovaná v psoriatických léziách [1-11]. Genetické štúdie u obyvateľov Európy bielej rasy identifikovali gény IL-12B a IL-23R (IL-12B kód je podjednotkou IL-12p40 spoločnej pre IL-12 aj IL-23).

Na základe uvedených poznatkov patogenézy psoriázy je mimoriadne efektívnou molekulou ustekinumab.

Ustekinumab sa podáva pacientom so stredne ťažkou a ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy v dávke 45 mg (ak hmotnosť pacienta je menej ako 100 kg) a 90 mg (ak hmotnosť pacienta je nad 100 kg). Po prvej dávke nasleduje druhé podanie ustekinumabu po 1 mesiaci (4 týždne) a ďalšia aplikácia je vždy po 12 týždňoch kontinuálne, dlhodobo. Na základe multicentrických klinických štúdií PHOENIX 1 a 2 bolo po 12-tich týždňoch liečby pozorované PASI 75 až v 75 % prípadov [12, 14].

V štúdiu PHOENIX 1 sa sledovala aj psoriáza nechtov pomocou NAPSÍ v 12. a 24. týždni. Nástup odpovede bol evidentný po 2 injekciách, zlepšenie pokračovalo u respondentov do 52. týždňa [16]. Za zmienku stojí, že prebehli štúdie III. fázy PSUMMIT I a PSUMMIT II v indikácii psoriatická artritída a v 12. týždni dosiahlo ACR20 42,4 % resp. 35,6 % pacientov. V štúdiu PSUMMIT I sa v porovnaní s placebo významne zlepšili aj ostatné manifestácie psoriatickej artritídy-daktylitídy a enteazitídy [17, 18].

V 5-ročnej bezpečnostnej analýze z troch klinických štúdií preukázal ustekinumab stabilný bezpečnostný profil porovnateľný s placebo vo vzťahu k vzniku nežiaducich účinkov, vážnych nežiaducich príhod, infekciám, kutánnym

a nekutánnym malignitám a kardiovaskulárnym nežiaducim účinkom. Najčastejšie pozorovaným nežiaducim účinkom bola nazofaryngitída a infekcie horného dýchacieho systému. Spravidla mali mierny priebeh a nevyžadovali si prerušenie terapie. U pacientov, ktorým sa ustekinumab podával, sa nezaznamenali žiadne mykobakteriálne alebo salmonelové infekcie. U jedného pacienta, ktorému nebola podaná profylaktická liečba antituberkulotikami, bola zaznamenaná reaktivácia TBC. Percento kardio-vaskulárnych nežiaducich účinkov bolo nízke a sta-bilné počas piatich rokov sledovania, počty vážnych nežiaducich kardiovaskulárnych reakcií boli konzistentné s výskytom v placebovej skupine a v bežnej populácii. Liečba ustekinumabom nebola spojená s rozvojom alebo zhoršením demyelinizačných ochorení, takisto sa nepozorovala aktivácia psoriázy alebo "rebound" fenomén. Nezistil sa žiadny vplyv na krvný obraz a biochemické parametre (glykémia, lipidy) [19].

Počty malignít boli nízke a porovnateľné s výskytom v placebovej skupine alebo v bežnej populácii, v 5-ročnej bezpečnostnej analýze zostávali naďalej nízke a stabilné [19].

Analýza dát z registra PSOLAR, ktorý hodnotí dlhodobú bezpečnosť liečby u 12 095 pacientov s psoriázou ukázala, že pacienti liečení ustekinumabom majú lepšie zotrvanie na liečbe oproti inhibítorm TNF- α v prvej, druhej a tretej línii biologickej liečby [20].

Záver

Biologická liečba znamená pre pacientov s ťažkou formou psoriázy obrovský benefit, nakoľko ich vracia do plnohodnotného života vo všetkých oblastiach života a spoločenského uplatnenia. Pred érou biologík a systémových liekov (acitretín, metotrexát, cyklosporín) veľa pacientov s ťažkou formou psoriázy bolo invalidizovaných, napríklad s ankylozami kĺbov a veľa z nich na komplikácie psoriázy aj umieralo (psoriatická erythrodermia, generalizovaná pustulóza psoriáza a iné). Príkladom toho je aj otec prezentovanej pacientky. Veľkým benefitom pre pacientov je aj skutočnosť, že v súčasnosti je k dispozícii viac druhov biologík, ktoré cielene pôsobia na rôzne receptory, čo v klinickej praxi umožňuje pri zlyhaní jedného biologika zmeniť liečbu na iné biologikum. V prípade, že by sa u niektorých z týchto pacientov ukončila biologická liečba, v mnohých prípadoch by to znamenalo "rebound" fenomén (viď prezentovaná pacientka), závažné komplikácie psoriázy a so psoriázou asociovaných ochorení, ale aj v prípadoch ťažkej formy psoriázy bezprostredné ohrozenie života pacienta.

Biologická liečba predstavuje nové možnosti terapie a nové nádeje pre chorých na psoriázu tam, kde až doteraz nebolo pomoci. Ustekinumab, na základe vlastných klinických skúseností, sa javí ako vysoko účinné a efektívne biologikum v liečbe tých najťažších foriem psoriázy s komfortným podávaním veľmi vhodným aj pre pacientov s ťažkou formou psoriázy, napríklad pracovne pôsobiacich v zahraničí.

Literatúra

1. Bos JD, de Rie MA: The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999;20:40-46.
2. Krueger JG, Bowcock A: Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl II): ii30-ii36.
3. Merle Elloso M, Gomez-Angelats M, Fourie AM: Targeting the Th17 pathway in psoriasis. *J. Leukoc. Biol.* 2012;92:1187-1197.
4. Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G: Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw.* 2011; 22(4):160-168.
5. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO: The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1339-1350.
6. Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al: Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995; 378 (2):88-91.
7. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J: Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496-509.
8. Fieschi C, Casanova J: The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature. *Eur J Immunol* 2003; 33:1461-1464.
9. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-873.
10. Toichi E, Torres G, McCormick, et al: An anti-IL-12p40 antibody down regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol* 2006;177:4917-4926.
11. Krueger GG, Langely RG, Leonardi C, et al: A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl Med* 2007; 356:580-592.
12. 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.
13. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al: Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(12):1535-1545.

14. Papp KA, Lebwohl M, Krueger GG, 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.
15. Langley RG., Lebwohl M., Krueger GG. et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Bri J Dermatol.*, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.13469/pdf>
16. Rich P, Bourcier M, Sofen H, et al: Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis : results from PHOENIX 1. 2014; 398-407. doi:10.1111/bjd.12632.
17. Ritchlin CT, Gottlieb AB, McInnes IB, et al: Ustekinumab in active psoriatic arthritis including patients previously treated with anti-TNF agents: results of a phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled study [abstrakt 2557]. *Arthritis Rheum*, 2012; 64:1080-1081.
18. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al: PSUMMIT 2 StudyGroup. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-999.
19. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, et al: Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis : final results from 5 years of follow-up. 2013. doi:10.1111/bjd.12214.
20. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al: Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). 2016. doi:10.1111/jdv.13611.

Stelara[®]

pre beh na dlhú trať v indikáciách PsO a PsA¹



SPC STELARA



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 pacienti (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 viď SmPC. Spôsob podávania: subkutánna injekcia, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou. Poruchy pečenej a obličkových funkcií: podanie sa neskúmalo. **Ťarchovosť 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:** Nevývoláva 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

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

Údaje o dlhodobej bezpečnosti perorálne podávaného lieku OTEZLA® (apremilast) u pacientov so psoriázou aj psoriatickou artritídou prezentované na kongrese EADV

Urbanček, S.

Bezpečnosť liekov je spolu s účinnosťou najvýznamnejším parametrom terapie. Skúmanie krátkodobej a dlhodobej bezpečnosti je povinnou súčasťou všetkých štúdií moderných antipsoriatik.

Článok uvádza 3-ročné bezpečnostné dáta apremilastu, prezentované na tohtoročnom kongrese EADV vo Viedni. Analýzy kombinovaných údajov za 3 roky z klinických skúšaní ESTEEM 1 a 2 a PALACE 1 – 3 neukázali žiadne zvýšenie incidencie nežiaducich udalostí ani žiadne nové bezpečnostné signály a ukázali zlepšenú znášanlivosť pri expozícii apremilastu po dobu až 156 týždňov [1].

Miera výskytu významných kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí, malignít a závažných infekcií pre apremilast bola do 16 týždňov porovnateľná s placebom a pri dlhodobej expozícii zostávala rovnako nízka.

Na 25. výročnom kongrese Európskej akadémie dermatológie a venerológie (EADV) vo Viedni v Rakúsku prezentovala spoločnosť CELGENE poznatky o dlhodobej bezpečnosti získané z prebiehajúcich klinických skúšaní s apremilastom, perorálne podávaným novým produktom z portfólia tejto spoločnosti. Sympóziu moderoval prof. Peter van de Kerkhof, Radboud University Medical Center v Holandsku a prednášajúcimi boli prof. Elisabeth Riedl, Medical University Vienna z Rakúska a Dr. Andreas Pinter, University Hospital Frankfurt z Nemecka.

Na úvode sympózia odoznalo: „Podľa známych údajov postihuje psoriáza v Európe asi 14 miliónov ľudí. Psoriáza je komplexné, rôznorodé chronické ochorenie a jej liečba je preto náročná. U významného počtu pacientov sa navyše rozvinie psoriatická artritída. Fyzické príznaky a dopad ochorenia sa neobmedzujú na postihnutie kože, preto je pri posudzovaní vhodných možností liečby potrebné zohľadniť niekoľko faktorov vrátane individuálnych potrieb pacienta. Liek apremilast (OTEZLA®) užívalo od jeho schválenia už viac ako 100 000 pacientov na celom svete, preto je dôležité poukázať na jeho profil účinnosti a bezpečnosti vyplývajúci z tejto kombinovanej analýzy údajov za tri roky o psoriáze a psoriatickej artritíde.“

Apremilast je perorálny selektívny inhibítor fosfodiesterázy 4 (PDE4) špecifický pre cyklickú AMP (cAMP). Pôsobí intracelulárne, kde inhibícia PDE4 vedie k zvýšeniu hladiny vnútrobunkovej cAMP, čím sa moduluje produkcia mediátorov zápalu [2]. Dochádza k poklesu produkcie prozápalových mediátorov (TNF-alfa, INF-gama, IL-2, IL-12, IL-17, IL-23A) a k zvýšenej produkcii protizápalových mediátorov (IL-10).

Program ESTEEM [4]

ESTEEM 1 a 2 sú dve veľké predregistračné, randomizované, placebom kontrolované štúdie fázy III na hodnotenie apremilastu u pacientov, ktorým bola najmenej 12 mesiacov pred skríningom diagnostikovaná stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza a ktorí boli tiež kandidátmi na fototerapiu a/alebo systémovú liečbu. Približne 1 250 pacientov bolo v pomere 2:1 náhodne zaradených na užívanie apremilastu v dávke 30 mg dvakrát denne alebo placeba počas prvých 16 týždňov po úvodnom päťdňovom titračnom období. Nasledovala udržiavacia fáza od 16. do 32. týždňa, v ktorej boli pacienti s placebom prevedení na apremilast v dávke 30 mg dvakrát denne až do 32. týždňa. Súčasťou skúšania bola tiež fáza randomizovaného prerušenia liečby od 32. do 52. týždňa u pacientov reagujúcich na liečbu na základe počiatkovej randomizácie na užívanie apremilastu a odpovede podľa indexu *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). Približne 30 percent zo všetkých pacientov sa v minulosti liečilo fototerapiou a 54 percent v minulosti užívalo konvenčnú systémovú a/alebo biologickú liečbu.

Program PALACE [6]

PALACE 1, 2 a 3 sú tri predregistračné, multicentrické, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie fázy III s paralelnými skupinami s dvoma aktívne liečenými skupinami. Spolu bolo v týchto štúdiách približne 1 500 pacientov náhodne zaradených v pomere 1:1:1 na užívanie apremilastu v dávke 20 mg dvakrát denne, apremilastu v dávke 30 mg dvakrát denne, alebo placeba s identickým vzhľadom, a to po dobu 16 týždňov. V 16. týždni boli niektorí pacienti liečení placebom randomizovaní do niektorej z dvoch skupín s apremilastom, zatiaľ čo ostatní ďalej užívali placebo až do 24. týždňa. Po 24. týždni pacienti vstúpili do následnej dlhodobej, otvorenej fázy aktívnej liečby. Na štúdiách PALACE 1, 2 a 3 sa zúčastnilo široké spektrum pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou, ktorí boli v minulosti liečení perorálne podávanými antireumatikami modifikujúcimi ochorenie (DMARD) a/alebo biologikami, pričom niektorí pacienti v minulosti absolvovali neúspešnú liečbu blokátorom TNF. Z pacientov liečených v skúšaní PALACE 1, 2 a 3 apremilastom užívalo vo východiskovom bode 64,2 percenta súčasne DMARD vrátane metotrexátu. Súhrnne je program PALACE najväčším doteraz realizovaným programom týkajúcim sa psoriatickej artritídy, ktorého zámerom bolo regulačné podanie.

Výsledky

Prezentované boli analýzy poolovaných údajov o bezpečnosti za 156 týždňov (3 roky) zo skúšaní ESTEEM 1 a 2 a PALACE 1–3, na ktorých sa zúčastnili pacienti so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou (ESTEEM) a aktívnou psoriatickou artritídou (PALACE) liečení apremilastom podávaným dvakrát denne v dávke 30 mg. Pacienti s psoriatickou artritídou užívali apremilast samotný alebo v kombinácii s konkomitantnými antireumatikami modifikujúcimi ochorenie (DMARD) vrátane metotrexátu.

Do kombinovanej analýzy bezpečnosti bolo zahrnutých 2 242 pacientov do 16 týždňov (placebo n=913; APR30 n=1 329), pričom 1 905 pacientov (3 527,5 pacientorokov) užívalo apremilast v období expozície APR až 156 týždňov [1].

V oboch programoch skúšania do 16 týždňov boli u pacientov s apremilastom najčastejšími nežiaducimi účinkami (NÚ) ($\geq 5\%$ pacientov) hnačka, nevoľnosť, bolesť hlavy, infekcie horných dýchacích ciest a nazofaryngitída. Prípady hnačky/nevoľnosti boli väčšinou mierne až stredne ťažké, vyskytli sa počas prvých dvoch týždňov užívania apremilastu a vo všeobecnosti do jedného mesiaca ustúpili [1].

Miera prerušenia liečby apremilastom pre hnačku a nevoľnosť dosiahla počas obdobia expozície apremilastu od 0 do ≤ 52 týždňov 1,3 % a 1,7 %, v uvedenom poradí, a 0,0 % v prípade oboch NÚ počas obdobia expozície apremilastu od > 104 do ≤ 156 týždňov [2].

Miera výskytu NÚ, závažných NÚ (ZNÚ) a prerušenia liečby pre NÚ prispôbená expozícii (EAIR/100 pacientorokov) sa počas obdobia expozície apremilastu (0 až ≥ 156 týždňov; 3 527,5 pacientorokov) so zvyšujúcou kumulovanou expozíciou nezvyšila. Potvrdilo to hodnotenie miery na základe expozície rok po roku.

Incidenca (EAIR/100 pacientorokov) významných kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí (MACE), malignít a závažných infekcií u pacientov s apremilastom bola do 16 týždňov porovnateľná s placebom a pri dlhodobej expozícii zostávala nízka. Neboli hlásené žiadne závažné oportunistické infekcie ani klinicky zmysluplné účinky na laboratórne merania [1].

S narastajúcou kumulovanou dlhodobou expozíciou si väčšina pacientov, ktorí užívali apremilast, udržiavala telesnú hmotnosť s rozdielom do 5 % od východiskovej hodnoty, pričom u vyše 20 % pacientov došlo počas obdobia 156 týždňov k poklesu hmotnosti o $> 5\%$. Miera prerušenia liečby pre pokles hmotnosti bola nízka [4]. Tento zaujímavý efekt je predmetom ďalšieho bádania v populácii pacientov s metabolickým syndrómom.

Retrospektívna analýza výsledkov skúšaní ESTEEM 1 a 2 ďalej skúmala potenciál pre alternatívny nástroj na meranie stupňa závažnosti psoriázy. Najčastejšie používaným spôsobom hodnotenia závažnosti zostáva v klinickej praxi zlepšenie skóre v indexe *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), avšak jeho obmedzenia (vrátane zložitého bodovania a absencie citlivosti voči zmenám) znamenajú príležitosť pre zlepšenie spôsobu hodnotenia stavu pacientov so psoriázou [2].

Kombinácia globálneho hodnotenia lekárom (*Physician's Global Assessment* – PGA) a plochy povrchu tela (*Body Surface Area* – BSA) – kompozitné hodnotenie PGAXBSA predstavuje jednoduchý nástroj, ktorý v skúšaní ESTEEM preukázateľne meral zmysluplné klinické odpovede pacientov so psoriázou vrátane minimálnej aktivity ochorenia a ktorý je citlivý na zmenu závažnosti ochorenia [3].

Literatúra

1. Crowley J, et al: Long-term Safety in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients Treated With Apremilast: Pooled Analysis for ≥ 156 Weeks in the ESTEEM and PALACE 1-3 Phase 3 Trials (Abstract).
2. Schafer PH, et al: Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *British Journal of Pharmacology* (2010);159,842-855.
3. Gottlieb A, et al: Assessing Clinical Response and Minimal Disease Activity With the Physician Global Assessment and Body Surface Area Composite Tool: an Analysis of Apremilast Phase 3 ESTEEM Data (Abstract).
4. Apremilast Summary of Product Characteristics, January 2015.
5. Augustin M and The European Expert Working Group for Healthcare in Psoriasis: A framework for improving the quality of care for people with psoriasis. *JEADV* 2012, 26 (Suppl. 4);1-16.
6. Lebwohl MG, et al: Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey *J Am Acad Dermatol* 2014;70:871-881.

Psoriáza a lymfómy

Psoriasis and Lymphomas

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

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

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autori analyzujú problematiku výskytu lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov so psoriázou, liečených aj neliečených systémovo podávanými liekmi, nakoľko vzhľadom na patogenézu psoriázy by zvýšený výskyt lymfómov bol logický. Štúdie, ktoré boli v tomto smere vykonané na veľkých súboroch pacientov vo frekvencii výskytu lymfómov sa rozchádzajú. V prípade výskytu lymfómov u pacientov so psoriázou ide jednoznačne predovšetkým o primárne kutánne lymfómy, zriedkavejšie m. Hodgkin, raritne iné typy lymfómov.

Kľúčové slová: psoriasis, lymfómy

Abstract

The authors analyse the incidence of lymphoproliferative diseases in the patients with psoriasis treated as well as not treated with all types of treatment – either topical or systematic because in relation to the pathogenesis of psoriasis, the higher incidence of lymphoma would be logical.

The studies performed on the large groups of the patients with psoriasis concerning lymphomas are different. In the cases of occurrence of cutaneous lymphomas in the patients with psoriasis, the most frequent lymphomas are primary cutaneous lymphomas, rarely m. Hodgkin or other types of lymphomas.

Key words: psoriasis, lymphoma

Úvod

Nakoľko klinicky manifestná forma psoriázy je celoživotným ochorením s obdobiami zlepšenia ale aj následného zhoršenia klinického obrazu, nezriedka až do generalizácie ochorenia s postihnutím prakticky celého tela, si vyžaduje systémovú celoživotnú liečbu. Psoriáza samotná vzhľadom na jej patogenézu v kombinácii so systémovo podávanými liekmi, s odstupom času navodzuje vznik viacerých so psoriázou asociovaných ochorení, výrazne skracujúcich dĺžku života takýchto pacientov. Jedným z takýchto ochorení sú aj malígne lymfómy. Prezentujeme stručný pohľad na problematiku psoriázy a malígnych lymfómov.

Psoriáza a malígne lymfómy

Psoriáza je chronické zápalové, imunologicky mediované ochorenie, vznikajúce na báze genetickej determinácie. Incidencia výskytu psoriázy v populácii sa najčastejšie pohybuje v rozpätí od 1 % – 3 %. Psoriáza má dramatický vplyv na kvalitu života pacientov a vyžaduje významné vysoké nároky na finančný balík zdravotných poisťovní. Ochorenie patogeneticky charakterizuje T-lymfocyty mediovaná hyperproliferácia keratinocytov a zápal, kde T-lymfocyty, ale aj B-lymfocyty infiltrujú kožu a aktivujú ďalšie bunky vrátane keratinocytov, za produkcie celého spektra cytokínov. Známa je excesívna Th1 a Th17

lymfocytárna aktivita a aktivita antigén prezentujúcich buniek za produkcie prozápalových cytokínov ako TNF-alfa a interferónu (INF-gama) v psoriaticky zmenenej koži [1]. Predpokladá sa, že chronická antigénna stimulácia lymfatického systému pacienta so psoriázou ako aj lymfocytárnych infiltrátov v psoriaticky zmenenej koži (Obr. 1) môže za určitých okolností (napríklad genetická výbava pacienta), s odstupom času viesť ku vzniku dominantného bunkového lymfocytárneho klonu s následným vývojom kutánneho T-bunkového lymfómu (CTCL) [1, 2]. Alternatívne, lymfómy môžu byť tiež navodené imunosupresívnou liečbou psoriázy, ako sú cyklosporin, metotrexát, blokátory TNF-alfa [3]. V niektorých prípadoch môže lymfoproliferatívny proces regresovať v prípade, že imunosupresívny liek sa vysadí [4]. Predpokladá sa, že u niektorých pacientov môže byť prítomná už pre-existujúca forma T-lymfómu, ktorá sa v dôsledku imunosupresie aktivuje, niekedy až do vysoko agresívnej formy zhubného nádorového ochorenia [5]. Okrem spomenutých úvah vzniku lymfoproliferatívnych ochorení je známych niekoľko kancerogénov používaných v liečbe psoriázy v minulosti (arzén), ale aj v súčasnosti (decht a jeho deriváty, psoralen, a UVA-PUVA) [6]. Z uvedených dôvodov pátrame po infekciách, predovšetkým po tuberkulóze. Malo by sa tiež pátrať po nádorových ochoreniach, lymfómy nevynímajúc [5].



Obr. 1 • Periférna ingvinálna lymfadenitída (pakety ingvinálnych lymfatických uzlín) u pacienta so psoriatickou erythrodermiou, psoriatickou artritídou, s ankylozami kĺbov. Výrazná stimulácia lymfatického systému, histologicky verifikovaná dermatopatická lymfadenopatia.

Na základe poznatkov patogenézy psoriázy sa predpokladá, že pacienti s týmto ochorením majú vyššie riziko vzniku lymfoproliferatívnych ochorení ako jedinci bez psoriázy [7], čo viedlo ku vzniku viacerých štúdií zaoberajúcich sa problematikou výskytu lymfómov u pacientov so psoriázou. Margolis a spol. [8] pozorovali zvýšené riziko vzniku lymfómov u pacientov so psoriázou systémovo liečených v porovnaní s pacientami so psoriázou bez systémovej liečby. Na základe štúdie Gelfand a spol. [9] sa zistilo, že riziko vzniku lymfómov signifikantne narastalo u pacientov s miernou až ťažkou formou psoriázy. Predovšetkým išlo o vznik primárnych lymfómov kože – CTCL (*mycosis fungoides/Sézaryho syndróm*), čo viedlo k poznatku, že so psoriázou sú najčastejšie asociované primárne kutánne lymfómy. U pacientov so psoriázou boli však diagnostikované aj iné typy lymfómov, ako m. Hodgkin [10], primárne CD4+ pleomorfné T-bunkové lymfómy [2], anaplastický obrovsko bunkový lymfóm (ALCL) s postihnutím kože [5], obrovsko bunkový B-lymfóm [11] a

ďalšie, klasifikované podľa WHO/EORTC [12]. Sú však aj štúdie, ktoré nezaznamenali zvýšené riziko výskytu lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov so psoriázou oproti populácie bez psoriázy.

V prípade imunosupresívnej liečby psoriázy sa diskutuje o trvaní kumulatívnej, liekmi indukovanej imunosupresie (limitovaná na dobu 8 mesiacov) a časovým intervalom medzi zahájením imunosupresie a vzniku prvých prejavov lymfómu (10 mesiacov) [2]. Kancerogénny účinok cyklosporínu v transplantológii je všeobecne známy. V dermatológii sa cyklosporín používa v liečbe psoriázy, atopickej dermatitídy alebo iných zápalových ochorení, kde sa však nepozoroval zvýšený nárast malignít. Riziko vzniku lymfómov u pacientov liečených nízkymi dávkami cyklosporínu v krátkej dobe je nízky [13].

V prípade metotrexátu je akceptovaná asociácia lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov liečených metotrexátom pre reumatoidnú artritídu, dermatomyozitídu a psoriázu [14, 15]. V skutočnosti však v prípade imunokompetentných pacientov navodenie vzniku primárnych kožných lymfómov metotrexátom je raritné. Metotrexát sa dokonca využíva v liečbe CTCL.

Etanercept predstavuje najmenšie riziko vzniku lymfómov u pacientov liečených molekulami anti-TNF-alfa s diagnózou reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída a psoriáza. Riziko vzniku lymfómov u pacientov liečených infliximabom a adalimumabom je však tiež mimoriadne nízke, a to aj napriek tomu, že tieto molekuly redukujú obranné mechanizmy hostiteľa proti malignej transformácii buniek. Popísané sú iba ojedinelé kauzistiky vzniku lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov liečených molekulami anti-TNF-alfa [5, 16].

Záver

U analyzovaných skupín pacientov so psoriázou je dokázaná súvislosť medzi psoriázou, lymfómami a imunosupresívami. Pacienti predovšetkým s ťažkou formou psoriázy budú celoživotne liečení biologikami aj zo skupiny anti-TNF-alfa, čo si bude vyžadovať kontinuálne a dokonalé sledovanie tejto skupiny chorých, predovšetkým tých psoriatikov, ktorí boli v minulosti liečení fototerapiou, cyklosporínom a metotrexátom.

Pri zisťovaní výskytu lymfómov u pacientov so psoriázou budú veľkým prínosom registre psoriázy, zamerané okrem celkového pohľadu na problematiku priebehu psoriázy aj na ochorenia asociované so psoriázou, vrátane už spomenutých lymfómov.

Literatúra

1. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG: New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cut Med surg* 2010;29:3-9.
2. Quereux G, Renaut JJ, Peuvrel L, Knol AC, Brocard A, Dréno B: Sudden onset of an aggressive cutaneous lymphoma in a young patient with psoriasis: role of immunosuppressants. *Acta Derm Venereol* 2010;90:616-620.
3. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1001-1017.

4. Salloum E, Cooper DL, Howe G: Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996;14:1943-1949.
5. Adams AE, Zwicker J, Curiel C, Kadin ME, Falchuk KR, Drews R, Kupper TS: Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNF alfa blockade. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):660-662.
6. Boffetta P, Gridley G, Lindelof B: Cancer risk in a population-based cohort of psoriasis hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol* 2001;117:1531-1537.
7. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ: Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis. Results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003;139:1425-1429.
8. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santana J, Strom BL: The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 2001;137:778-783.
9. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis D: The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:2194-2201.
10. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J: Psoriasis its treatment, and cancer in a cohort of Finish patients. *J Invest Dermatol* 2000;114:587-590.
11. Miranda LQ, da Silva Rehfeldt FV, Gripp AC, Bressan AL, Vasconcelos BN: Psoriasis, lymphoma and etanercept: is there a correction? *An Bras Dermatol* 2012;87(1):139-141.
12. Kinney MC, Jones D: Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas. The WHO-EORTC classification and the increasing recognition of specialized tumor types. *Am J Clin Pathol* 2007;127:670-686.
13. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-216.
14. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand JM: The risk of cancer in patients with psoriasis. A population-based cohort study in the health improvement network. *JAMA Dermatol* 2016;152(3):282-290.
15. Kraten MS, Gottlieb AB, Mease PJ: Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37(11):2205-2215.
16. Dommasch E, Gelfand JM: Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies? *Dermatol Ther* 2009;22(5):418-430.

Interferón alfa ako možný spúšťač psoriázy

Interferon Alpha as a Possible Trigger of Psoriasis

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

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

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autori analyzujú mechanizmy účinkov interferónov, predovšetkým interferónov alfa. Okrem vynikajúceho liečebného účinku týchto molekúl v liečbe závažných vírusových ochorení, napríklad C vírusovej hepatitídy, na základe poznatkov mechanizmu účinku interferónov alfa môže dôjsť ku reaktivácii, resp. aktivácii prvých prejavov prakticky všetkých klinických foriem psoriázy. Z uvedených dôvodov je možné uvažovať o interferónoch alfa ako o spúšťačoch psoriázy, ktorá za podmienok vzniku ťažkej formy ochorenia s postihnutím viac ako 40 % povrchu tela je indikáciou na ukončenie liečby interferónmi alfa, čo môže byť v prípade C vírusovej hepatitídy mimoriadne závažným vitálnym problémom pre pacienta.

Kľúčové slová: interferón alfa, psoriáza

Abstract

The authors analyse the effect of interferons, mainly interferon alpha. Apart from their outstanding therapeutical effect in the management of severe viral diseases such as viral hepatitis C, they may play part in reactivating or activating all clinical forms of psoriasis.

Therefore interferons alpha can be considered as triggers of psoriasis. A severe form of psoriasis with involvement of more than 40 % of the body surface is the indication to stop the interferon alpha treatment, which may be a vital problem for the patient with viral hepatitis.

Key words: interferone alpha, psoriasis

Úvod

Interferón (ďalej INF) bol prvýkrát opísaný v roku 1957 Isaakom a Lindenmannom. Títo autori pozorovali, že vírusom infikované línie buniek uvoľňujú proteín, ktorý chráni iné bunky pred infekciou tým istým vírusom. Tento fenomén nazvali vírusová interferencia, alebo interferón.

Charakteristika interferónov

Interferóny sú v podstate proteíny – glykoproteíny prirodzene sa vyskytujúce v ľudskom organizme. Môžu byť produkované rekombinantnými biotechnológiami, napríklad klonom *E. coli*, ktorý na základe genetického inžinierstva obsahuje plazmid hybridizovaný s interferónom alfa 2 génom ľudských leukocytov. Interferóny svoje biologické aktivity navodzujú zmenami bunkového metabolizmu po väzbe na špecifické membránové receptory [1]. Ich antivírusový účinok sa prejavuje viacerými mechanizmami. Interferóny indukujú produkciu enzýmov, ktoré zabraňujú vírusovej replikácii, a to tak u RNA, ako aj u DNA vírusov [2]. Interferóny sa zúčastňujú na väčšine pochodov v organizme súvisiacich s obrannými mechanizmami. Medzi tieto imunitné mechanizmy patria zvýšenie lymfocytotoxickej aktivity prirodzených zabíjačov, zvýšenie hladiny IgE, zvýšenie fagocytovej aktivity makrofágov, zvýšenie na

protilátky závislej bunkami sprostredkovanej cytotoxicity. INF majú vplyv na supresiu alebo stimuláciu protilátkovej odpovede [3]. *In vitro* majú antiproliferatívny účinok na keratinocyty, melanocyty a fibroblasty a na bunky malígneho melanómu [1]. Účinok INF na bazocelulárny karcinóm nie je presne objasnený. Predpokladá sa, že okrem uvedených mechanizmov dochádza vplyvom INF v bunkách bazocelulárneho karcinómu k inhibícii syntézy nádorových proteínov, čo má za následok stratu diferenciácie a delenia buniek bazocelulárneho karcinómu [4, 5]. Interferóny majú teda antiproliferatívne, antitumorózne a imunomodulačné účinky.

Účinok interferónov na mastocyty je v centre súčasného výskumu. Bolo pozorované, že INF ako imunomodulátory môžu redukovať produkciu IgE a tým aj proliferáciu mastocytov [6]. Interferóny alfa inhibujú uvoľňovanie histamínu z mastocytov, po ich predchádzajúcej antigénnej stimulácii [7]. Interferóny gama cez supresiu CD34+ buniek kostnej drene suprimujú rast a pomnožovanie mastocytov [8] a INF alfa 2b v obraze magnetickej rezonancie redukoval počty mastocytových infiltrátov kostnej drene a kože u pacientov s *urticaria pigmentosa* a systémovou mastocytózou [7]. Z uvedených dôvodov vyplýva, že podávanie interferónov (INF alfa 2b) v liečbe mastocytózy môže mať veľmi dobrý terapeutický efekt, a sú preto v plnom rozsahu indikované.

Interferón beta (chemicky glykoproteín) je indukovaný fibroblastami a INF gama T lymfocytmi, pričom má svoj vlastný membránový receptor. Interferón gama sa tiež nazýva imúnny INF.

Geneticky sa INF nazývajú alfa, beta alebo gama podľa buniek, ktoré ich produkujú. Interferón alfa je indukovaný vírusom Sendai v leukocytoch alebo lymfoblastoch. Ide o čistý proteín, zahrňujúci 20 podtypov rozlíšených podľa poradia jednotlivých aminokyselín. Podtypy sa označujú ako INF alfa 1, INF alfa 2, atď. V podskupinách alfa 2 sa INF rozoznávajú podľa nepatrného rozdielu v umiestnení jednej alebo dvoch jednotlivých aminokyselín na alfa 2a, 2b, 2c. Toho času je známych niekoľko firemne vyrábaných INF; INF alfa 2A (Roferon A - Hoffmann La Roche); INF alfa 2b (Intron A - Schering); INF alfa 2c (Beropar Alpha 2, Interferon D); INF beta (Fibraferon 3, 4, 5 D); leukocytový INF (Alferon) a lymfoblastový INF (Welferon).

V súčasnosti sa vyrábajú aj tzv. pegylované interferóny alfa – Pegasys a Peginteron. Pegasys je peginterferonom-alfa 2a (pegINF-alfa2a; Roche) a Peginteron je peginterferonom-alfa 2b (pegINF-alfa2b; MSD). Ide o molekulu syntetizovanú s pridaním polyethylenglykolu ku štandardnej molekule interferonu, čím sa dosiahne väčšia stabilita a predĺženie polčasu rozpadu v cirkulácii [9]. Kutánne nežiaduce účinky interferonov a pegylovaných interferonov sú podobné. Pozoruje sa vznik alopecie, pruritus, vaskulitída, nekróza kože, a ekzém v mieste aplikácie injekcie interferónu. Zriedka môžu interferóny navodiť vznik autoimunitnej thyreoiditídy, systémového „*lupus like*“ syndrómu, reumatoidnej artritídy aj sarkoidózy [10]. Všeobecne sa odporúča viacero schém podávania INF [11].

Bez rozdielu spôsobu podania, hladiny INF v krvi dosahujú maximálne hodnoty, porovnateľné s hladinami hormónov, v priebehu 3 – 4 hodín po ich podaní. Počas eliminácie INF sa pohybuje v rozmedzí 3,5 – 8,5 hodiny, pričom hlavnou cestou ich katabolizmu a vylučovania sú obličky [12].

Po podaní INF bola v ľudskom organizme dokázaná aj tvorba anti-INF protilátok, predovšetkým v súvislosti s aplikáciou INF alfa 2a, čo môže zohrávať negatívnu úlohu hlavne v prípadoch opakovaného liečenia týmto prípravkom [5, 13].

Po aplikácii INF, bez ohľadu na spôsob podania, sa takmer vždy vyskytujú okrem bolesti a začervenania v mieste vpichu aj celkové vedľajšie príznaky liečby týmito prípravkami, ako sú teploty, myalgie, zimnica, bolesti hlavy, zvracanie, teda symptomatológia imitujúca chrípkové ochorenie [14]. Táto symptomatológia naberá na intenzite od dávok 5 mil. UI a vyšších. Taktiež v biochemickom profile a v krvnom obraze pacientov liečených INF je popísaných niekoľko zmien. Z nich najčastejšie sa vyskytuje leukopénia a trombocytopenia, ktoré sú reverzibilné v priebehu krátkej doby [5].

Interferón alfa a psoriáza

Je všeobecne známe, že interferón alfa môže exacerbovať už pre-existujúcu psoriázu, alebo vyvolať psoriázu *de novo*. Začiatok prvých prejavov novovzniknutej psoriázy je však

extrémne zriedkavo pozorovaný. Interferón alfa spolu s niektorými liekmi, ako napríklad nesteroidné antireumatiká, animalariká, beta-blokátory, lítium a ďalšie možno považovať za spúšťač (*trigger*) psoriázy. Interferóny alfa podľa súčasných poznatkov vyvolali psoriázu u pacientov s C, menej B vírusovou hepatitídou, liečených interferónmi alfa či už v monoterapii, alebo v kombinácii s ribavirinom. Samotný ribavirin však psoriázu nespustil ani v jednom prípade. Klinicky je často prítomná ťažká formy psoriázy s postihnutím viac ako 40 % povrchu tela bez tendencie k predilekčnej lokalizácii a sú prítomné všetky formy psoriázy vrátane klasickej chronickej ložiskovej (Obr. 1), ale tiež guttátnej, pustulózne aj erythrodermickej formy s najťažšími prejavmi psoriázy [15] v mieste vpichu interferónu, čo sa vysvetľuje Koebnerovým fenoménom [16]. Postihnuté môžu byť tiež nechty a kĺby v podobe psoriázy nechtov a artropatickej formy ochorenia. V prípade liečby interferónmi alfa prvé prejavy novo vzniknutej psoriázy sa objavujú už po dávke 3 milióny jednotiek (MU), najčastejšie však až po 5 MU aplikovaných subkutánne 3-krát týždenne najčastejšie po 3 až 5 týždňoch, alebo až po 7 mesiacoch od začiatku zahájenia interferónovej terapie, pričom rodinná anamnéza výskytu psoriázy takto postihnutých pacientov môže byť negatívna. U pacientov s už pre-existujúcou psoriázou sa prejavy psoriázy objavujú skôr, už po týždni, resp. v dobe až do 5 mesiacov od zahájenia liečby interferónmi alfa [9].

Niektoré etiologické mechanizmy psoriázy upozorňujú na úzky vzťah vzniku psoriázy a liečby interferónom alfa. Interferón stimuluje Th1 mediovanú zápalovú odpoveď, typickú pre psoriatické T-bunkové ložiská, a môže zodpovedať za exacerbáciu psoriázy [17]. Okrem toho interferón aktivuje narastajúcu lymfocytotoxickú aktivitu prirodzených T-lymfocytov zabíjajúcov a v keratinocytoch indukuje produkciu interleukínu-1, čo môže iniciovať psoriatický proces [18].



Obr. 1 • Ložiská psoriázy u pacientky so systémovou mastocytózou s postihnutím kože, sleziny, pečene a kostnej drene, dlhodobo liečenej interferónom alfa 2a.

Liečba psoriázy u pacientov liečených interferónmi

Iba lokálnou liečbou psoriázy (kortikosteroidy, dechtové prípravky, vitamín D), v prípade vysadenia liečby interferónom alfa regredujú klinické prejavy psoriázy iba v 30 % prípadov. Systémová liečba psoriázy cyklosporínom,

adalimumabom alebo acitretínom ako monoterapia alebo kombinovaná liečba za podmienok vysadenia liečby interferónom alfa môže úplne vyliečiť prejavy psoriázy v 95 % až v 100 % prípadov [16]. V prípade opakovaného reštartovania liečby interferónmi alfa sa psoriáza reaktivuje až v 75 % prípadov [19].

Záver

Napriek limitovaným údajom interferóny alfa navodzujú exacerbáciu psoriázy. Nové poznatky patogenézy takýchto stavov si vyžadujú ďalší výskum, rovnako ako aj ich problematická liečba. Terapeutickým prínosom snád' budú nové molekuly.

Literatúra

1. Stadler R, Mayer da Silva A, Bratzke B: Interferons in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:650-656.
2. Lebwohl M, Contard P. Interferon and condylomata acuminata. *Int J Dermatol* 1990;29:699-705.
3. Week PK, Brandsma JL, JL, Whisnant JK. Interferons in the treatment of human papillomavirus disease. *Cancer Metastasis Rev* 1986;5:139-165.
4. Golstein D, Laszlo J. The role of interferon in cancer therapy: a current perspective. *CA (Cancer Assoc.)* 1988;8:258-277.
5. Greenway HTC, Cornell RC. Interferon. *Arch Dermatol.* 1990;126:1080-1082.
6. Czarnetzki BM, Algermissen B, Jeep S, Haas N, Nurnberg W, Muller K, Kropp JD. Interferon treatment of patient with chronic urticaria and mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:500-501.
7. Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluin P, Kroon HM, Wilemze R. Response to interferon alfa-2b in patients with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1992;326:619-623.
8. Kirshenbaum AS, Worobec AS, Davis TA, Goff JP, Semere T, Metcalfe DD. Inhibition of human mast cell growth and differentiation by interferon gamma-1b. *Experimental Hematol* 1998;26:245-251.
9. Kim GW, Jwa SW, Song M, Kim HS, Kim BS, Kim MB, Ko HCh. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Dermatol* 2013;25(4):479-482.
10. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
11. Fierlbeck G, Rassner G. Treatment of condylomata acuminata with subcutaneous applied recombinant gamma-interferon. *Z Hautkr* 1987;62:1280-1287.
12. Landow KR. The interferons: a clinical views. *Derm Clin* 1988;6:569-574.
13. Spiegel RL, Jacobs SL, Truehaft MW. Interferon antibodies to interferon alfa 2b: results of comparative assay and clinical perspective. *J Interferon Res* 1989;9:17-24.
14. Eron LJ, Judson F, Tucker S. Interferon therapy for condylomata acuminata. *N Engl J Med* 1986;315:1059-1064.
15. Afshar M, Martinez AD, Gallo RL, Hata TR. Induction and exacerbation of psoriasis with interferon-alpha therapy for hepatitis C: a review and analysis of 36 cases. *JEADV* 2013;27:771-778.
16. Taylor C, Burns DA, Wiselka MJ. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. *Postgrad Med J* 2000;76:365-367.
17. Nestle FO, Gilliet M. Defining upstream elements of psoriasis pathogenesis: an emerging role for for interferon alpha. *J Invest Dermatol* 2005;125:xiv-xv.
18. Funk J, Langeland T, Schrupf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol* 1991;125:463-465.
19. Downs AM, Dunnill MG. Exacerbation of psoriasis by interferon-alpha therapy for hepatitis C. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:351-352.

Stručný obsah najdôležitejších častí z problematiky hidradenitis suppurativa spracované podľa európskych guideliens

Péčová, K. jr., Péč, J.

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

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Úvod

Jedným zo závažných ochorení mimoriadne zhoršujúcich kvalitu života a spôsobujúcich veľmi vážne komplikácie *quod vitam* je hidradenitis suppurativa (*acne inversa* (ďalej HS), ochorenie, ktoré v posledných rokoch je stredobodom veľkého záujmu výskumu. Zistili sa zásadné nové poznatky patogenézy, a teda aj liečby tohto ochorenia. Intenzívne sa hľadá optimálna klasifikácia HS vystihujúca rozsah ochorenia, klasifikácie liečebného efektu. Do popredia sa dostáva hodnotenie podľa EBM (*Evidence Base Medicine*). Výskumom sa zistili súvislosti medzi HS a ďalšími ochoreniami, napríklad Krohnovou chorobou, autoinflamačnými ochoreniami (PAPA, PASH, PAPASH syndróm), ochoreniami tzv. tetrády folikulárnej oklúzie a podobne. Veľa pacientov s HS je klasifikovaných a teda aj liečených pod inými diagnózami, ako napríklad *furunculosis*, *carbunculus*, iné lézie pyodermie, fistuly, abscesy a podobne. Z uvedených dôvodov je v skutočnosti evidovaných zdravotnými poisťovňami podstatne menej prípadov HS s diagnózou L73.2 ako je realita. Veľkým benefitom je každá nová informácia o HS, diagnostické a liečebné odporúčania tohto ochorenia. Uvedené okolnosti nás viedli pripraviť stručný výťah z európskych smerníc pre liečbu HS vypracovaných kolektívom autorov Wayne Gulliver, Christos C. Zouboulis, Errol Prens, Gregor B.E. Jemec, Thrasivoulos Tzellos: Liečba ochorení hidradenitis suppurativa/acne inversa: „Európske doporučené postupy“ vo svetle medicíny založenej na dôkazoch, uverejnené v časopise *Rev Endocr Metab Disord* 2016, ktoré priamo nadväzujú na Európske smernice S1 pre liečbu hidradenitis suppurativa autorov C.C. Zouboulis, N. Desai, L. Emtestam, R.E. Hunger, D. Ioannides, I. Juhasz, J. Lapins, L. Matusiak, E.P. Prens, J. Revuz, S. Schneider-Burrus, J.C. Szepietowski, H.H. van der Zee, G.B.E., Jemec G - publikovaných v *JEADV* 2015. V prehľade neuvádzame citovanú literatúru.

Definícia: Hidradenitis suppurativa/acne inversa je chronické zápalové, recidivujúce kožné ochorenie postihujúce vlasové folikuly, vedúce ku výraznému zhoršeniu funkčného stavu pacienta. Manifestuje sa obvykle po puberte bolestivými hlbokými zápalovými léziami v kožných záhyboch, predovšetkým v oblasti axíl, ingvín a anogenitálne (modifikované podľa definície z Dessau, 1. Medzinárodná konferencia o hidradenitis suppurativa/acne inversa, 30. marca – 1. apríla 2006; Dessau: Nemecko).

Epidemiológia

Hodnotiť epidemiologickú situáciu HS, teda frekvenciu výskytu tohto ochorenia je problematické, štúdie o tejto problematike sa dosť rozchádzajú, čo vedie ku značnej

variabilite zistených údajov. V európskej populácii sa podľa údajov viacerých autorov výskyt HS udáva od 0,4 % – 2,2 % s maximom výskytu 4 %. Sú však štúdie, ktoré udávajú prevalenciu výskytu HS iba 0,08 % – 0,2 %, pravdepodobne preto, že ľahké formy HS sa nediagnostikujú, resp. pacienti sú vedení pod inými diagnózami, nakoľko ako HS sú zaznamenané iba najťažšie prípady.

Hidradenitis suppurativa u detí a dospelých

Údajov o výskyte HS u detí resp. dospievajúcich je málo, väčšinou sa vychádza z kauzistických údajov. Preuknutie HS pred 11. rokom veku je iba asi v 2 %, pred 13. rokom veku 7,7 % z celkového počtu prípadov HS. Väčšinou ide o jedincov s genetickou predispozíciou a s postihnutím väčšej plochy tela často asociované s endokrinnými komorbiditami (polycystické ovárie, *pubertas praecox*). U takýchto pacientov sa s úspechom podával antiandrogénny prípravok finasterid, aj v kombinácii s antibiotikami. U miernych a stredných foriem HS je ako prvá línia liečby topický klindamycín 2 x denne 3 mesiace, resp. systémový klindamycín v kombinácii s rifampicínom resp. tetracyklínom. Veľmi dôležitá je adjuvantná liečba na tlmenie zápalu a bolesti v podobe podávania antibiotík, analgetík a kortikosteroidov. U najťažších foriem HS (Hurley III) je potrebné chirurgické riešenie. Efektívnou chirurgickou liečbou sa ukazuje tiež podtlaková terapia hojenia rán.

Klasifikácia a posúdenie závažnosti ochorenia

Posúdenie závažnosti HS je nutným predpokladom pre stanovenie liečby. Najstaršia a najrozšírenejšia je klasifikácia podľa Hurley, ktorá však nie je vhodná pre monitorovanie vývoja ochorenia, predovšetkým jeho aktívnej zápalovej zložky. V poslednej dobe sa taktiež upúšťa od hodnotenia HS podľa Sartoriusovej. Pre randomizované klinické štúdie účinnosti adalimumabu v liečbe HS bola validovaná metóda HiSCR skóre (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Research*). HiSCR metóda hodnotí liečebný dopad na závažnosť ochorenia z pohľadu lekára aj pacienta.

Autori hodnotili liečebné postupy zamerané na úľavu bolestí a ošetrenia rán (Tabuľka č. 1). Podľa úrovne dôkazov stupňa doporučenia a so zreteľom na všetky aspekty liečby HS, autori spracovali algoritmus pre postup pri liečbe HS (Obr. 1). Liečebné postupy pri liečbe HS autori hodnotili pomocou metodológie GRADE (*Grading of Recommendations Assessment and Evaluation*) (Tabuľka č. 2). Každý z medikamentózných aj chirurgických spôsobov liečby uvedených v doporučeníach hodnotili najmenej dvaja z autorov.

Tabuľka č. 1 • Hodnotenie úrovne dôkazov a stupňa odporúčenia

Liečba	Úroveň dôkazov	Stupeň odporúčenia
Liečba prvej línie		
Klindamycín (topická liečba) ¹	IIb	Možné B
Klindamycín/rifampicín (orálne podanie) ²	III	C
Adalimumab (subkutánne) ³	Ib	A
Tetracyklín/doxycyklín (orálne podanie)	IIb	B
Chirurgická liečba		
Excízia alebo kyretáž jednotlivých lézií	III	C
Radikálna excízia lézií a okolitej ochlpenej kože	IIb	B
Bez rekonštrukcie (sekundárne hojenie)	IIb	B
Primárne uzavretie rany	III	C
Rekonštrukcia pomocou kožných štepov & NPWT	III	C
Rekonštrukcia lalokovou plastikou	Ia/IIa	A/B
Deroofing	IV	D
CO2 laserová liečba	Ib	A
Nd:YAG laserová liečba	Ib	A
Svetelná pulzná liečba (IPL)	IV	D
Liečba druhej línie		
Glukonát zinku	III	C
Resorcinol	III	C
Kortikosteroidy aplikované v mieste lézií	IV	D
Systémové kortikosteroidy	IV	D
Infliximab	Ib/IIa	B
Acitretin/Etretinát	III	C
Liečba tretej línie		
Kolchicin	IV	D
Botulinum Toxin	IV	D
Isotretinoin	IV	D
Dapson	IV	D
Cyklosporín	IV	D
Hormonálna liečba	IV	D
Úľava od bolesti		
Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)	IV	D
Opiáty	IV	D
Ošetrovanie rán		
Doteraz neboli publikované štúdie venované konkrétnemu postupu pri starostlivosti o rany a ich preväzovaní pri HS. Rany sa ošetrujú v súlade s klinickou skúsenosťou.	IV	D

¹ Jedna dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná randomizovaná klinická štúdia. Hurleyho stupeň 1-2.

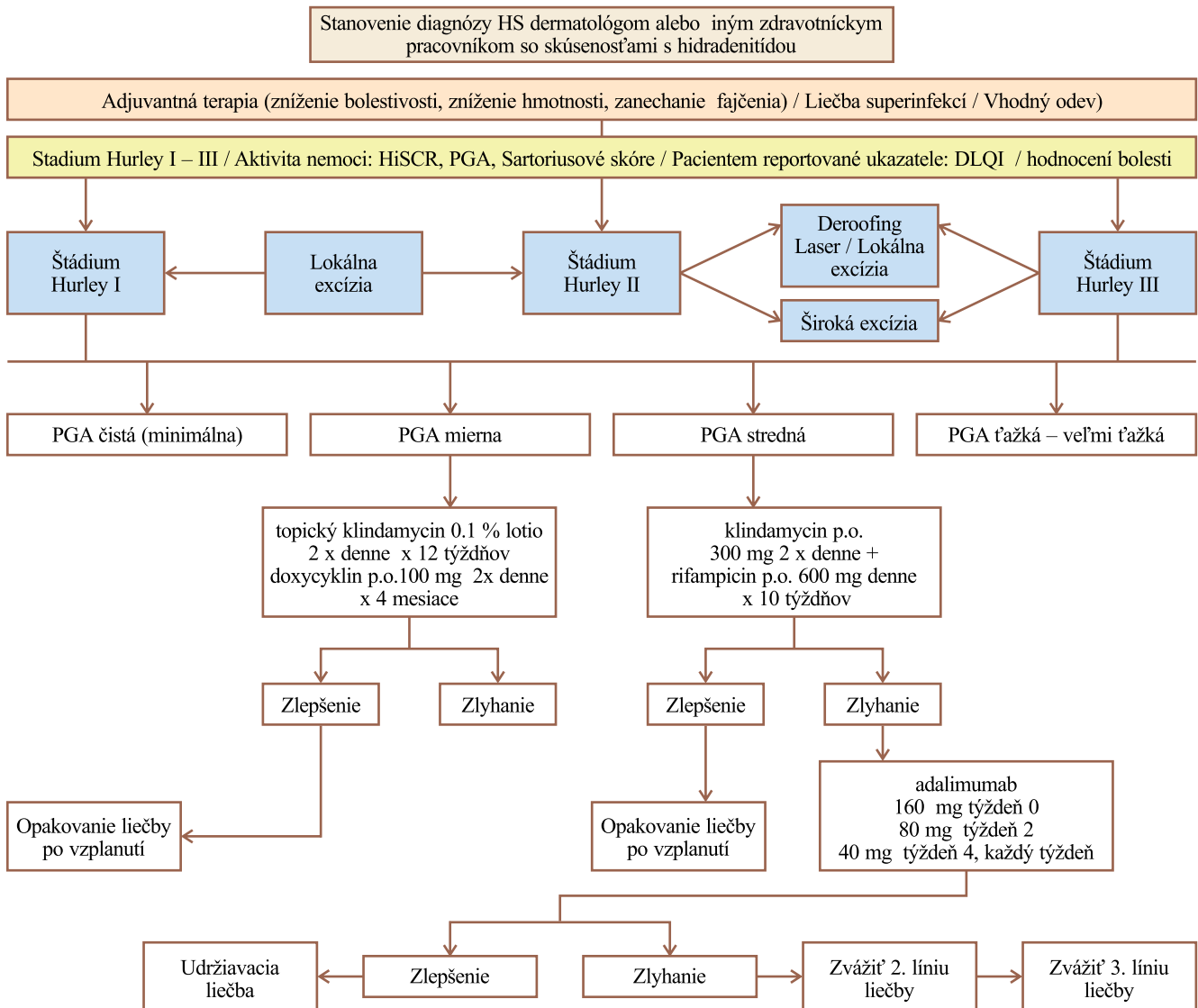
² Hodnotené v kazuistikách.

³ Niekoľko prospektívnych, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdií (Pioneer 1 and 2).

Tabuľka č. 2 • Určovanie úrovne dôkazov a stupňa doporučenia

Úroveň dôkazov	Stupeň doporučenia
Ia: Meta-analýza randomizovaných kontrolovaných štúdií Ib: Randomizovaná kontrolovaná štúdia	A: dôkaz kategórie I
IIa: Kontrolovaná štúdia bez randomizácie IIb: Kvázi experimentálna štúdia	B: dôkaz kategórie II alebo extrapolácie dôkazu kategórie I
III: Neexperimentálna popisná štúdia, napríklad komparatívna korelačná alebo štúdia prípadov a kontrol	C: dôkaz kategórie III alebo extrapolácia dôkazu kategórie I alebo II
IV: Správa expertnej komisie alebo, klinické skúsenosti uznávaných odborníkov, resp. Oboje	D: dôkaz kategórie IV alebo extrapolácia dôkazov kategórie II alebo III

Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ April 2008; 336: 924. Last accessed February 2014.



Možnosti liečby HS prvej línie

Lokálna liečba – klindamycín

Klindamycín telové mlieko (1%) sa aplikuje v štádiu HS Hurley I, alebo mierny stupeň Hurley II (bez abscesov) 2 x denne 3 mesiace (dôkaz Ib, doporučenie B).

Systémová antibiotická liečba

Tetracyklín 500 mg sa doporučuje 2 x denne (na Slovensku dostupný doxycyklín 200 mg 1 x denne) po dobu 4 mesiacov na základe hodnotenia PGA lekárom, ako prvá línia, v prípadoch rozsiahlejších prejavov HS Hurley I, alebo miernych prejavov Hurley II, predovšetkým pri absencii hlbokých zápalových lézií – abscesov (dôkaz Ib, doporučenie B).

Klindamycín/rifampicín

Klindamycín 300 mg 2 x denne v kombinácii s rifampicínom 600 mg 1 x denne, alebo 300 mg 2 x denne 10 týždňov ako liečba prvej línie u pacientov so stredne závažnou až závažnou formou HS, podľa PGA (Hurley II). Dôkaz III, doporučenie C.

Poznámka: v našich podmienkach liečba HS rifampicínom je nedovolená.

Zdôvodnenie: Opodstatnenosť zachovania rifampicínu ako základného lieku na liečbu tuberkulózy len v indikácii TUBERKULÓZA.

Vypracoval Doc. MUDr. Solovič Ivan, CSc., expert WHO pre tuberkulózu, Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy.

Antituberkulotiká delíme:

- 1. rad (základné, „prvolíniové“), kam patria izoniazid, **rifampicín**, etambutol, pyrazínamid.
- 2. rad (rezervné, „druholíniové“), kam patria aminoglykozidy (streptomycín, kanamycín, amikacín), cykloserín, etionamid, viomycín, kapreomycín a fluórochinolóny (levofloxacín, moxifloxacín).
- 3. rad – nové lieky určené predovšetkým na liečbu multirezistentných foriem tuberkulózy – bedaquilin (TMC 207), delamanid (OPC – 67683) a PA -824.

Antituberkulotiká 1. radu

Prvolíniové antituberkulotiká sú súčasťou základnej schémy liečby tuberkulózy, viazanej prevažne v úvode liečby na pobyt v špecializovaných ústavných zariadeniach.

Vznik a nárast rezistencie na AT sa však stal novou veľkou hrozbou pre globálnu starostlivosť a kontrolu TBC. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) odhadovala, že v roku 2014 pribudne 9 miliónov nových ochorení na TBC, z ktorých až 480 000 bude infikovaných multirezistentnými kmeňmi *M. tuberculosis*. Multirezistentná TBC (MDR – TB) je definovaná ako rezistencia minimálne na izoniazid (INH) a rifampicín (RIF), zatiaľ čo extenzívne rezistentná TBC (XDR – TB) je charakterizovaná okrem rezistencie na

INH a RIF aj rezistenciou na aspoň jeden fluórochinolón a jedno injekčné druholíniové antituberkulotikum zo skupiny aminoglykozidov, resp. cyklických peptidov. Súčasné liečebné režimy pre MDR – TB majú ku spokojnosti ďaleko: liečba je nákladná a trvá 20 mesiacov a viac, vyžaduje si denné podávanie liekov, ktoré sú viac toxické a menej efektívne ako lieky používané pri liečbe citlivej TBC. Spomedzi pacientov, u ktorých bola začatá liečba MDR – TB v roku 2009 bolo úspešne vyliečených len 48 %, prevažne v dôsledku vysokej úmrtnosti (15 %) a/alebo prerušení liečby (28 %), zvyčajne spojenej okrem iného s nežiaducimi účinkami liekov. V podskupine 200 pacientov s extenzívne rezistentnou tuberkulózou (XDR – TB) bola liečba úspešná len pri 33 %, 26 % pacientov zomrelo. Preto je urgentne nevyhnutný vývoj nových liekov, ktoré by pomohli zostaviť lepšie, bezpečnejšie, menej toxické a kratšie liečebné režimy vedúce k zníženiu utrpenia a mortality pacientov.

Pokým sa tak nestane, dovtedy tak WHO ak aj CDC a ECDC a jednotliví odborníci z oblasti ftizeológie odporúčajú ponechať rifampicín ako základný liek na liečbu tuberkulózy a neindikovať ho v iných indikáciách. V prípadoch jeho použitia na iné choroby hrozí riziko vzniku akvirovanej rezistencie, čo môže mať pre samotného pacienta až smrteľné následky v prípade jeho infikovania sa Mycobacterium tuberculosis.

V podmienkach Slovenska platí monoterapia klindamycín 2 x 300 mg, resp. kombinácia klindamycín 2 x 300 mg metronidazol v dávke 750mg denne 12 týždňov.

Biologická liečba – adalimumab

Adalimumab v liečebnej schéme 160 mg prvý týždeň, teda týždeň 0, druhá dávka 80 mg v týždni 2 a začínajúc 4. týždňom 40 mg každý týždeň, sa odporúča ako liek prvej línie u pacientov s aktívnou stredne závažnou až závažnou formou HS, ak netolerovali alebo nereagovali na orálne podávané antibiotiká. Ak po 12 týždni nedôjde ku klinickej odpovedi (hodnotenú HiSCR), je potrebné pristúpiť ku zmene liečby (dôkaz Ib, doporučenie A).

Druhá línia liečby HS

Biologická liečba – infliximab

Infliximab v liečebnej schéme 0,5 mg/kg v týždňoch 0, 2, 6 a potom po dobu 12 týždňov 1 x za 2 mesiace sa doporučuje pacientom so stredne závažnou a závažnou formou HS, v prípade, že zlyhá adalimumab. V prípade, že ani po 12 týždňoch liečby nedôjde ku klinickej odpovedi je potrebné pristúpiť ku inej liečbe (dôkaz IIa, doporučenie B).

Chirurgické zákroky

Radikálne excízie lézií HS

Nakoľko väčšina bežných ne-chirurgických metód nevedie k úplnému vyliečeniu HS (odstráneniu chronických lézií, jaziev), je chirurgický zákrok pomerne bežným a akceptovaným riešením HS. Výsledky chirurgického

liečebného zákroku závisia viac od rozsahu excízie (dôkaz Ib, doporučenie B), ako od zvoleného spôsobu hojenia rany. Ponechanie rany po radikálnej excízii, bez rekonštrukcie k sekundárnemu hojeniu vykazuje dobré až vynikajúce výsledky s odstupom 12 mesiacov. Podtlaková liečba hojenia rán urýchli možnosť primárneho uzavretia rany.

V klinickej praxi boli skúšané rekonštrukcie pomocou kožných štepov, fasciokutánne alebo muskulokutánne lalokové plastiky, drenáž resp. lokálne excízie nedosahovali významné výsledky s pomerne častými recidívami ochorenia.

Deroofing (znesenie) a elektro chirurgický peeling (STEEP)

V priemere v dobe po 43 mesiacoch došlo iba v 29,2 % prípadov k recidívam HS. Zárok, rovnako ako radikálna chirurgická excízia je doporučený pacientom s HS (dôkaz B).

C0₂ laserová liečba

O úspešnosti tejto laserovej liečby v liečbe HS sú rozporuplné informácie (dôkaz Ib, doporučenie A). Predovšetkým sa doporučuje pacientom so začínajúcim II. stupňom HS podľa Hurley klasifikácie. Vo väčšine prípadov sú rany ponechané k sekundárnemu hojeniu.

Nd:YAG laserová liečba

Nakoľko HS vzniká vo vlasovom folikule, bol pri liečbe HS (Hurley II a III) vyskúšaný aj Nd:Yag laser (1064-nm neodim - dopedyt triumaluminium garnet laser) v podobe sériei ošetrení v rozmedzí 3 mesiacov (dôkaz Ib, doporučenie A) so štatisticky významným úspechom liečby.

Svetelná pulzná liečba HS

Svetelná pulzná liečba mala štatisticky významný liečebný efekt na ložiská HS po 2 ošetreniach týždenne po dobu 4 týždňov (dôkaz IV, doporučenie D).

Hodnotenie pomeru prínosu a rizík liečby HS adalimumabom

Ak hodnotíme dôkaz doporučení, ktorými by sa mal lekár riadiť v klinickej praxi, dostáva sa do popredia problém vyváženia žiaducich a nežiaducich účinkov jednotlivých liečebných stratégií. Pri liečbe HS adalimumabom bol pozorovaný priaznivý pomer NNT/NHH (NNT – *numbers needed to treat*; NHH – *numbers needed to harm*), teda počet pacientov požadujúcich liečbu v pomere ku počtu pacientov liečbou poškodených. Tiež ďalšie parametre ako index kvality života (DLQI), skóre bolesti (VAS), a pracovná produktivita (TWPI) rozhodli o tom, že adalimumab sa odporúča podávať pacientom s aktívnou stredne závažnou až závažnou formou HS ako liek prvej línie, ktorí netolerovali alebo nereagovali na orálne podávané antibiotiká.

Diskusia a závery

Najdôležitejšie je, aby lekár (dermatológ) vyšetril pacienta a čo najskôr stanovil diagnózu HS a podľa rozsahu ochorenia, dôkladnej anamnézy, ako aj ďalších sprievodných problémov (znížená kvalita života, negatívny dopad na sexuálny život, stigmatizácia, depresie) a komorbidít asociovaných s HS (pyoderma gangrenosum, PID-napr. Krohnova choroba, artritída, metabolický syndróm, obezita, anémia, lymfedém a pod) sa rozhodol vykonať sériu vyšetrení ako biopsia, laboratórne testy, kultivácia, volil optimálnu liečbu HS.

Spracovanie uvedených dát a vyšetrení je u detí a dospievajúcich pacientov ešte dôležitejšie a musí byť vykonané na vysokej odbornej úrovni.

Ošetrujúci lekár by mal dokonale ovládať klasifikačné systémy HS, ako Physician Global Assessment, klasifikáciu podľa Hurleyho a Sartroisovej, ako aj HiSCR, ktoré sa najlepšie osvedčilo pri hodnotení liečby HS adalimumabom.

Pri chirurgickom riešení je potrebné vždy zväziť rozsah ochorenia, jeho klasifikáciu ako aj ty a rozsah jazvenia lézií HS.



4 indikácie v dermatológii:

- závažná ložisková psoriáza u detí (od 4 rokov);
- stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza u dospelých;
- progresívna psoriatická artritída dospelých;
- stredne závažná až závažná aktívna hidradenitis suppurativa.¹

HUMIRA pomáha pacientom dosiahnuť požadované výsledky liečby¹

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Humira je indikovaná na liečbu závažnej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu a fototerapie alebo sú nevhodnými kandidátmi na tieto terapie.¹

Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira je indikovaná na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú HS terapiu.¹

Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Humira 40 mg injekčný roztok. **Zloženie:** 40 mg adalimumabu. Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka. **Terapeutické indikácie:** polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u pacientov od 2 rokov, psoriáza psoriáza u pacientov od 4 rokov, artritída spojená s entezitídou u pacientov od 6 rokov, Crohnova choroba u pacientov od 6 rokov, reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS, psoriatická artritída, hidradenitis suppurativa a ulcerózna kolitída u dospelých pacientov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** dospelým sa zvyčajne podáva 40 mg adalimumabu subkutánne každý druhý týždeň. Liečba Crohnovej choroby a psoriázy sa zvyčajne začína dávkou 80 mg. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu Crohnovej choroby, môže sa na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni. Pri liečbe ulceróznej kolitídy sa liečba sa začína dávkou 160 mg, v 2. týždni sa podáva 80 mg a ďalej 40 mg každý druhý týždeň. Liečba hidradenitis suppurativa sa začína dávkou 160 mg, v 2. týždni sa podáva 80 mg a o 2 týždne sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň. Dávkovanie u detí – pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok, aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA). **Špeciálne upozornenia:** za účelom zlepsenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. Liečba sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie lieku Humira sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezávládne. Pred začatím liečby musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu TBC. Možnosť reaktívacie hepatitídy B u chronických nosičov vírusu hepatitídy B. Možný vznik alebo exacerbácia demyelinizačného ochorenia, vrátane sklerózy multiplex a Guillain-Barrého syndrómu. U pacientov s malignitou v anamnéze sa má pri zvažovaní liečby Humirou postupovať s mimoriadnou opatrnosťou. Všetci pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť pancyplopénia vrátane aplastickej anémie. Liečba môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. **Liekové a iné interakcie:** anakinra, abatacept. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** podávanie v gravidite sa neodporúča. Dojčenie je kontraindikované počas liečby a aspoň päť mesiacov po jej ukončení. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie dýchacej sústavy, bolesť hlavy, bolesť brucha, nauzea, vracanie, bolesť svalov, exantém, reakcia v mieste vpichu, leukopénia, anémia, zvýšenie hladiny lipidov. **Balenie:** 2 injekčné liekovky; 2 naplnené injekčné striekačky; 2 naplnené perá. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Ltd, Veľká Británia. **Dátum poslednej revízie textu:** jún 2016. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Tento text nenahrádza úplnú odbornú informáciu o lieku. Úplná informácia o lieku je dostupná na vyžiadanie.**

Psoriatická artritída

Humira je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná, RTG vyšetrenia preukázali, že Humira znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia a zlepšuje fyzickú funkciu.¹

Psoriáza

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.¹

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

Niektoré z častejšie používaných eponým v dermatohistopatológii Some of the Most Frequently Used Eponyms in Dermatohistopathology

Adamicová, K.¹, Fetisovová, Ž.²

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

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

korešpondencia: adamicova@jfm.uniba.sk

Súhrn

Eponymá sú pomenovania na označenie nejakého javu alebo predmetu, ktorý súvisí so skutočnou alebo legendárnou osobou. Využíva sa tu meno osoby, ktorá určitý jav objavila, alebo opísala ako prvá.

Ku kultúre lekárskeho stavu prináleží aspoň parciálne poznať objaviteľov významných míľnikov v medicíne. Osobností, ktoré sa zaslúžili o bádanie v oblasti ars medica, je veľa. Pri súčasnom všeobecnom a koordinovanom strácaní pamäti na veci minulé a minimalizovaní významu skutočných osobností poznania a vedy sa stáva, že v odbornej literatúre miznú zaužívané a známe, historicky akceptované mená. Tradičné názvy sa nahrádzajú novými, niekedy komplikovanými pojmami, ktoré nemusia byť jednoznačne zrozumiteľné lekárskej obci. Vzniká terminologický chaos, pri ktorom autori prác uvádzajú mnohé synonymá v úsilí vysvetliť, o ktorom ochorení vlastne hovoria.

V nasledujúcom texte sa autori pokúsili pripomenúť niektorých uznávaných autorov a ich diagnostický prínos do medicíny, najmä v oblasti dermatohistopatológie.

Kľúčové slová: dermatológia, patologická anatómia, eponymá

Abstract

Eponyms are terms for denomination of a phenomenon or an object which is connected with a real or legendary person. The names which are made use of belong to the persons who discovered or described a certain phenomenon as the first ones.

What pertains to the culture of the medical doctors' status is to know at least partially discoverers of important milestones in medicine. There are many personalities who deserve merit for explorations in the ars medica area.

In view of the contemporary general and coordinated loss of our memories for the past things and minimalising the significance of the real personalities in the area of science and knowledge, the following phenomenon happens – in the special literature there disappear deep-rooted and well-known, historically accepted names. Traditional names are substituted by new, sometimes complicated terms which needn't be unambiguously understandable to the medical community. There arises a terminological chaos in which the authors of medical papers give numerous synonyms with the effort to explain which disease they are actually referring to.

In the following text its authors tried to remind us of some recognised authors and their diagnostic contribution to the medicine, especially in the field of dermatohistopathology.

Key words: dermatology, pathological anatomy, eponym

Termíny motivované menom objaviteľa sú v medicíne veľmi časté. Eponymá sú pomenovania na označenie nejakého javu alebo predmetu, ktorý súvisí so skutočnou alebo legendárnou osobou. Využíva sa tu teda meno osoby, ktorá určitý jav objavila alebo opísala ako prvá, resp. podstatne prispela k jeho rozšíreniu. Slovenský terminológ Ivan Masár nazýva takéto typy novším názvom – dedikačné termíny [1].

Ku kultúre lekárskeho stavu prináleží aspoň parciálne poznať objaviteľov významných míľnikov v medicíne. Osobností, ktoré sa zaslúžili o bádanie v oblasti ars medica, je veľa. Niektoré sú také významné, že na ich počesť sa používali a používajú názvy diagnóz, syndrémov, symptémov či vyšetrovacie postupy a pod. Pri súčasnom

všeobecnom a koordinovanom strácaní pamäti na veci minulé a minimalizovaní významu skutočných osobností poznania a vedy sa stáva, že v odbornej literatúre miznú zaužívané a známe, historicky akceptované mená. Tradičné názvy sa nahrádzajú novými, niekedy komplikovanými pojmami, ktoré nemusia byť jednoznačne zrozumiteľné lekárskej obci. Vzniká terminologický chaos, pri ktorom autori prác uvádzajú mnohé synonymá v úsilí vysvetliť, o ktorom ochorení vlastne hovoria.

Jednou z klinických disciplín, v ktorej sa ešte konzervuje väčšina tradičných pomenovaní ochorení, je dermatovenerológia. V nasledujúcom texte sa pokúsime pripomenúť niektorých uznávaných autorov a ich diagnostický prínos do medicíny najmä v oblasti dermatohistopatológie [1 – 6].

Abrikosov, Alexej Ivanovič – ruský patológ (1875–1955). **Abrikosovov myoblastóm** je pomaly rastúci nádor pozostávajúci z buniek charakteristického granulárneho vzhľadu cytoplazmy. Histogeneticky ide najskôr o nádor pochádzajúci z nervových pošiev. Častým miestom výskytu je jazyk, gingíva a koža.

Albright, Fuller – americký endokrinológ (1900–1969), je známy ako klinický výskumník kalciového metabolizmu a porúch kostného systému. Podľa jeho mena je pomenovaný **Albrightov syndróm I**: na X-chromozóm viazaná dominantná porucha, prítomná v detstve, prejavujúca sa osifikáciou kože a podkožia. Veľa pacientov má zníženú odpoveď na paratyroidný hormón (PTH) s hypokalcémiou, hyperfosfatémiou a eleváciou PTH („*pseudo hypoparathyroidizmus*“). Niektorí jednotlivci majú normálne sérové hodnoty kalcia a fosforu, bez hormonálnej rezistencie („*pseudo hypoparathyroidizmus*“). Albrightovo meno sa vyskytuje spolu s ďalšími autormi v ďalších deviatich syndrómoch.

Andrews, George Clinton – americký dermatológ (1891–1978). **Andrewsov pustulárny bakterid**: pyoderma palmoplantárnej lokalizácie, v klinickej aj histologickej diferenciálnej diagnostike problémovo rozlíšiteľná od pustulárnej psoriázy dlaní a stupají.

Arndt, Georg – nemecký dermatológ (1874–1929). **Arndtov–Gottronov skleromyxedém**: zriedkavé ochorenie s proliferáciou fibroblastov a excesívnou prítomnosťou kyslých mukopolysacharidov v koži.

Auspitz, Henrich – rakúsky dermatológ (1835–1886). **Auspitzov fenomén**: diagnostický pri aktívnej forme psoriázy. Pri metodickom škrabaní ložiska vznikne bodkovité krvácanie. Histologická podstata spočíva v zúžení suprapapilárnej časti epidermy, kde po zoškrabnutí parakeratotické lamely „presvitajú“ dilatované a skrútené kapiláry v zakončeniach papil dermy.

Bärfverstedt, Bo Erik – švédsky dermatológ (1905–1990). **Bärfverstedtova lymfadenosis benigna cutis**: ektopická tvorba polyklonálneho lymfófolikulárneho tkaniva, v súčasnosti zaradená do obrazu boreliózy.

Barré, Jean Alexandre – francúzsky neurológ (1880–1967). **Barrého–Massonov syndróm**: benigný nádor, ktorý pozostáva z cievnych priestorov a glomusových buniek. Často prítomný ako bolestivý uzol pod nechtom.

Bazex, André – francúzsky dermatológ (1911–1988). **Bazexov syndróm**: je spájaný s malígnymi ochoreniami dýchacieho a tráviaceho systému s olupovaním kože na bruškách prstov a nechtoých valov, v nose a ušniciach.

Bednář, Blahoslav – československý patológ (1916–1989). **Bednářov nádor**: pigmentový *dermatofibrosarcoma protuberans*, opísaný ako storiformný neurofibróm v roku 1957. Vyskytuje sa v koži.

Behcet, Hulushi – turecký dermatológ (1889–1948). **Behcetov syndróm**: charakterizovaný rekurentnou aftóznou stomatitídou, genitálnymi vredmi a postihnutím očí (relapsy iridocyklitídy, uveitídy, retikulárne vaskulárne zmeny, atrofia optiky). Syndróm zahŕňa ešte pustulácie v mieste venepunkcie, artropatiu a niekedy meningomyelitídu.

Birbeck, Michael – britský vedec (1925–2005). **Birbeckove granuly**: cytoplazmatické granuly detegované pomocou ELMI, nachádzajú sa v Langerhansových bunkách kože a majú tvar tenisovej rakety.

Blaschko, Alfred – nemecký venerológ, leproológ a vedec (1858–1922). **Blaschkove línie**: systém línií na povrchu ľudského tela, ktoré zodpovedajú vývinovému rastovému vzoru kože. V týchto líniách sa prejavujú niektoré lézie, napr. lineárny epidermálny névus alebo *incontinentia pigmenti*.

Bowen, John Templeton – americký dermatológ (1857–1940). **Bowenova choroba**: karcinóm kože vyvíjajúci sa najskôr v závislosti od solárnej expozície u starších ľudí. Medzi ďalšie opísané príčiny môže patriť expozícia arzénu, imunosupresia a vírusová infekcia.

Breslow, Alexander – americký patológ (1928–1980). **Hĺbka invázie podľa Breslawa**: hodnotí hrúbku malígneho melanómu v milimetroch, meranú okulárnym mikrometrom. Koreluje s päťročným prežívaním pacienta.

Brocq, Anne-Jean Louis – francúzsky dermatológ (1856–1928). **Brockova choroba I**: ide o lokalizovanú ohraničenú plochu zhrubnutej kože s lichenifikáciou, zapríčinenou sčervenaním a škrabaním. **Brockova choroba II**: chronická forma *pityriasis lichenoides*, charakterizovaná ložiskami malých hnedých tuhých papúl s typickou „oblátkovou“ šupinou.

Burkitt, Denis – britský chirurg (1911–1993). **Burkittov lymfóm**: malígne ochorenie lymforetikulárneho systému zapríčinené Epsteinovým–Barrovej vírusom.

Buschke, Abraham – nemecký dermatológ, rodom Poliak (1868–1943). **Buschkeho choroba**. Idiopatické ochorenie charakterizované jamkovitými uzlami podkožia, najmä na zadnej strane a na bočných stranách krku. Často spôsobené predchádzajúcim febrilným ochorením zapríčineným streptokokovou infekciou. Histologicky je typický skleredém v derme. **Buschkeho-Lowensteinov tumor** je veľká pseudoepiteliomatózna lézia v genitoanálnej oblasti zapríčinená HPV infekciou so sexuálnym prenosom. Niektorí súčasní autori ho pokladajú za formu verukózneho karcinómu „*low grade dignity*“.

Celsus, Aulus Cornelius – rímsky lekár (25 pred K.–50 po K.). **Celsove štyri základné znaky zápalu**: calor, tumor, rubor, dolor. V 19. storočí sa k nim doplnil Virchow piaty znak „*functio laesa*“.

Civatte, Achille – francúzsky dermatológ (1877–1956). **Civatteho telieska**: eozinofilné degenerované keratinocyty pri niektorých chronických lichenoidných dermatózach.

Clark, Wallace jr. – americký dermatopatológ (1924–1997). **Clarková hladina**: systém udáva hĺbku invázie malígneho melanómu a inváziu do dermy a podkožného tuku. Zistené hodnoty sa využívajú na prognózu prežitia. **Clarkov névus** je melanocytová lézia charakterizovaná architektonickou nepravidelnosťou a rôznym stupňom jadrovej atypickosti melanocytov.

Darier, Jean Ferdinand – francúzsky dermatológ, narodený v Maďarsku (1856–1938). **Darierova choroba** je autozómovo-dominantná porucha keratinizácie, objavujúca

sa v prvej alebo druhej dekáde života. Základným prejavom sú rôzne veľké papuly ružovohnedej farby s drsným povrchom. Postihnuté sú najmä seboroické časti kože. Niekedy sa bodkovité keratózy nachádzajú na dlaniach a stupajach. Hlavným histologickým obrazom sú prejavy dyskeratózy, tzv. „*corps ronds*“.

Degos, Robert – francúzsky dermatológ (1904–1987). **Degosov akantóm**: benigný nádor epidermálneho pôvodu. Ide o pomaly rastúci, 1 – 2 cm veľký ružovočervený útvar s ostrými hranicami, zvyčajne na dolných končatinách. Typickým histologickým nálezom sú veľké svetlé rohovatejúce bunky s veľkým obsahom glykogénu.

Dempsey, sestra Mary Joseph – americká katolícka rádová sestra (1856–1939). „*Sister Joseph Nodule*“ je tuhý umbilikálny uzol. Ide o metastázu nádoru žalúdka alebo ovária, hrubého čreva a zriedka iných orgánov. Prognóza *quo vitam* je zlá.

Dercum, Francis Xavier – americký neurológ (1856–1931). **Dercumova choroba**: mnohopočetné bolesti-vé symetrické lipómy, ktoré sú častejšie diagnostikované u obéznych žien v štvrtnej až šiestej dekáde života.

Devergie, Marie Guillaume Alphonse – francúzsky dermatológ (1798–1879). **Devergieho choroba**: papulovskvamózne ochorenie prejavujúce sa oranžovo-červenými ložiskami na rukách a hrudníku. Chronicko-zápalové pityriaziformné olupujúce sa ochorenie, dnes známe ako „*pityriasis rubra pilaris*“.

Duhring, Louis Adolphus – americký dermatológ (1845–1913). **Dermatitis herpetiformis Duhring**: zápalové ložiská so skupinkami červených papúl alebo vezikúl, exkoriácií alebo šupín, často hemoragických. Histologicky charakterizované subepiteliálnymi pluzgiermi a degeneratívnymi zmenami epidermových buniek s prítomnosťou eozinofilov.

Ehlers, Edvard – dánsky dermatológ (1863–1937). **Ehlersov-Danlosov syndrom**: skupina geneticky determinovaných ochorení spojivového tkaniva charakterizovaných fragilitou kože a krvných ciev, extrémnou pohyblivosťou kĺbov a hyper extenzibilnou kožou.

Fegeler, Ferdinand – nemecký dermatológ (1920). **Fegelerov syndróm**: získaný *nevus flammeus* po traume. Diferenciálno-diagnosticky je dôležité odlíšiť jednostranný syndróm névoidnej teleangiektázie a eruptívne pavúčikovité névy.

Fitzpatrick, Thomas Bernard – americký dermatológ (1920–2003). **Fitzpatricková klasifikácia kožných typov**, založená na fototype a reakcii na slnečné žiarenia: typ I – veľmi bledý alebo pehavý, typ II – bledý až olivový, typ III – hnedý, typ IV – tmavohnedý, typ V – čierny.

Fontana, Arturo – taliansky dermatológ (1873–1950). **Striebiaca impregnácia podľa Fontanu a Massona**. Pomocou tejto impregnácie sa znázorňuje melanín na čierne. **Fontanovo farbenie** na dôkaz *Treponema pallidum*.

Fordyce, John Addison – americký dermatológ (1858–1925). **Fordyceho angiokeratóm**: malé tmavočervené alebo červené papuly na skróte alebo vulve u starších ľudí, spôsobené dilatovanými krvnými cievami. **Fordyceho**

škrvny sú mnohopočetné žlté papulky na perách alebo na bukálnej sliznici. Histologicky ide o ektopické sebaceózne žliazky. Lézie môžu byť prítomné aj na *labia minora*, na *glans penis* a na vnútornom povrchu predkožky.

Fournier, Jean Alfred – francúzsky dermatológ (1832–1914). **Fournierova gangréna** je rýchlo a progresívne sa vyvíjajúca flegmóna genitálu a anorektálnej oblasti. Histologicky je diagnostikovaná nekróza tuku, fascitída a myozitída. Klinicky má pacient prejavy toxického šoku.

Fox, George Henry – americký dermatológ (1846–1937). **Foxova-Fordyceho choroba**: ide o chronické ochorenie ložísk kože, sprevádzane svrbením. Vyskytuje sa najmä u mladých žien v axilách.

Giemsa, Gustav – nemecký bakteriológ (1867–1948). **Giemsovo farbenie** sa používa na identifikáciu granúl v cytoplazme mastocytov (fialové) na dôkaz myeloidných granúl (červené) a na dôkaz leišmanií (červené).

Gomori, George – maďarský histochemik (1904–1957), pôsobil v USA. **Gomoriho striebrenie** sa využíva v histológii na dôkaz retikulínových fibril.

Gottron, Henrich Adolf – nemecký dermatológ (1890–1974). **Gottronove papulky** sú ploché erytematózne až fialové papulky vyvíjajúce sa na koži nad etenzormi v oblasti lakt'a a na koži interfalangálnych kĺbov u pacientov s dermatomyozitídou.

Grover, Ralph Wier – americký dermatológ (1920–2008). **Groverova choroba**: akútne erupcie, ktoré svrbia, sú sivoružové. Papulovezikuly sú často na hrudníku u mužov v strednom a staršom veku. Histologicky je typická akantolýza epidermy.

Hailey, Hugh Edward – americký dermatológ (1909–1963), brat Wiliama Howarda **Haileyho** (1898–1967). **Haileyho-Haileyho choroba** je autozómovo dominantná choroba, prejavujúca sa návratnými vezikopustulami, eróziami s krustami, často lokalizovanými na krku, v axilách a v slabínach. Histologicky sa nachádza najmä dyskeratóza a akantolýza.

Hallopeau, Francois Henri – francúzsky dermatológ (1842–1919). **Hallopeauova akrodermatitída** je zriedkavé ochorenie, charakteristické výskytom sterilných pustúl na koncoch prstov s pomalým šírením sa proximálne. Pokladá sa za akropustulárnu formu psoriázy.

Hodgkin, Thomas – britský lekár (1798–1866). **Hodgkinova choroba** je forma malígneho lymfómu s histologicky typickými elementmi, ktoré sa nazývajú Reedovej – Sternbergovými bunkami. Vyskytuje sa v štyroch charakteristických histologických formách.

Hutchinson, sir Jonathan – britský chirurg a patológ (1828–1913). **Hutchinsonova choroba** je výskyt névoidných lézií s malými cievami v hornej derme. Častejšie sa vyskytuje u mladých žien na dolných končatinách v podobe sčervenanych až fialových bodkovitých zoskupeniach v lineárnom alebo hadovitom usporiadaní.

Ito, Minor – japonský dermatológ (1884–1982). **Itova hypomelanóza**: neurokutánný syndróm, niekedy sa vyskytujúci autozómovo dominantne. Hypomelanóza

sa objavuje v paralelných pruhoch pozdĺž Blaschkových línií. Abnormity v rámci syndrómu sa vyskytujú aj v CNS, v očiach a na vnútorných orgánoch. **Itov névus** je ohraničená tmavohnedá až čierna alebo prerušovaná sivá pigmentácia spôsobená prítomnosťou dermálnych melanocytov, distribuovaných nad laterálnym supraklavikulárnym a laterálnym brachiálnym nervom.

Jadassohn, Josef – nemecký dermatológ (1863–1936), pôsobil vo Švajčiarsku, zakladateľ dermatoimunológie. Medzi 12 ochoreniami a syndrómami pomenovanými podľa neho sa v dermatohistopatológii používa najmä **Jadassohnov nevus sebaceus**, čo je ohraničená hamartomatózna lézia pozostávajúca najmä zo sebaceózných žliaz, prejavujúcich sa ako oranžovo-žlté sfarbené ložiská na hlave a krku novorodencov alebo detí. V neskoršom veku sa z lézií môžu vyvinúť bazaliómy.

Kamino, Hideko – americký patológ, pôsobí v súčasnosti. **Kaminove telieska** sú cytologickým kritériom Spitzovej névu. Vzhľadom ide o červené globulky, ktoré pripomínajú koloidné telieska a niekedy splyývajú do väčších útvarov. Nachádzajú sa v bazálnej oblasti epidermy alebo na vrcholoch dermy. **Kaminov névus** je modrým névom, charakterizovaným početnými dendritickými melanocytami v podobe solitárnej jednotky v dermoepidermovej junkcii.

Kaposi, Moritz – maďarský dermatológ (1837–1902), žil v Rakúsku. **Kaposiho sarkóm** je najznámejšie z ochorení pomenovaných podľa uvedeného autora. Multifokálny nádor cievneho a lymfatického endotelu sa najčastejšie vyskytuje v kožných cievach. V patogenéze sa uvažuje o zavinení ľudským typom Herpes vírus 8. Podľa Kaposiho opisu sa tento nádor vyskytuje prevažne na dolných končatinách starších mužov, s prevalenciou postihnutia židov z východnej Európy. Endemický výskyt je zaznamenaný v Zaire, Ugande a v Rwande. Iný výskyt sa dáva do súvislosti s imunodeprivovanými pacientmi s HIV-infekciou.

Kogoj, Franjo – chorvátsky dermatológ (1894–1983). **Kogojove spogiformné pustuly** sú multilokulárne mikro-pseudo-pustuly v hornej epiderme. Charakteristicky sa vyskytujú pri psoriáze.

Kyrle, Josef – rakúsky dermatológ (1880–1926). **Kyrleho choroba** je zriedkavá chronická porucha kože neznámeho pôvodu, s výskytom mnohopočetných keratotických papúl, najskôr v súvislosti s *diabetes mellitus* a renálnymi chorobami.

Langerhans, Paul – nemecký patológ (1847–1888). **Langerhansove bunky** sú epidermové dendritické bunky, charakterizované raketovými cytoplazmatickými granulami, nazývanými tiež Birbeckove granuly. Sú vizualizované EL MI technikou. Obsahujú lobulárne jadro a majú funkciu buniek prezentujúcich antigén. Zmnožené sú pri kontaktnej hypersenzitívite. **Histiocytóza Langerhansových buniek** je reaktívne ochorenie neznámej príčiny, pred rokmi zaradené medzi tzv. „*histiocytosis X*“, charakterizované infiltráciou buniek s fenotypom Langerhansových buniek v koži, ale aj v pečeni, kostnej pulpe a v iných orgánoch.

Langhans, Theodor – nemecký anatóm a patológ

(1839–1915). **Langhansove bunky** sú mnohoadrové bunky s jadrami zoskupenými na periférii cytoplazmy v podobe „podkovičky“ – semicirkulárne, alebo do tvaru „venčeka“, teda cirkulárne.

Ledderhose, Georg – nemecký chirurg (1855–1925). **Ledderhosov syndróm**: plantárna fibromatóza neznámej etiológie, charakterizovaná lokálnou proliferáciou abnormálneho fibrózneho väziva na plantárnej fascii, spôsobujúca bolestivé zhrubnutie postihnutej fascie.

Lewandowsky, Felix – nemecký dermatológ (1879–1921). **Lewandowského rosaceaformný tuber-kulid**: nepravá, na tuberkulózný granulóm podobná erupcia, často sa vyskytujúca na tvári.

Lipschutz, Benjamin – rakúsky dermatológ (1878–1931). **Lipschutzove telieska** sa nachádzajú vo vakuolizovaných bunkách infikovaných vírusom *Herpes simplex*. Okrem epitelu sa môžu nachádzať aj v jadrách fibroblastov a endoteliách kapilár.

Leyll, Alan – škótsky dermatológ (1917–2007). **Leyllov syndróm**: vážne ochorenie charakterizované nekrotickým postihnutím celej hrúbky epidermy, ktorá sa odľučuje od dermy v rozsiahlych plochách. Často vzniká ako reakcia na niektoré lieky.

Madelung, Otto Wilhelm – nemecký chirurg (1846–1929). **Madelungov syndróm**: porucha hromadenia lipidov s nás-ľedkom narastania veľkých depozitov tuku okolo hlavy a krku, niekedy na hornej časti hrudníka, postihujúca mužov v strednom veku s alkoholovou anamnézou.

Malherbae, Albert – francúzsky chirurg (1845–1915). **Malherbeov benígny kalcifikujúci epitelión** je benígny nádor pozostávajúci z buniek pripomínajúcich bunky vlasového matrixu, prejavujúci sa ako solitárny tuhý uzol na hlave, krku a horných končatinách u detí. Histologicky sú prítomné tzv. „tieňové“ bunky.

Malpighi, Marcello – taliansky anatóm a histológ (1628–1694). **Stratum Malpighi**: časť kože, pozostávajúca z bazálnych buniek, spinocelulárnej vrstvy a granulárnej vrstvy epidermy.

Masson, Claude L. Pierre – Francúz pôsobiaci v Kanade (1880–1959). **Massonovo trichrómové farbenie** používané na rozlíšenie medzi kolagénom a hladkou svalovinou. **Massonov tumor** pozostáva z tenkostenných krvných ciev s protrúziou papilárnych štruktúr s fibrínovým jadrom a s endotelovou výstelkou.

Merkel, Friedrich Sigmund – nemecký anatóm a patológ (1845–1919). **Merkelove bunky** sú senzorické bunky lokalizované v bazálnej vrstve epidermy. **Merkel cell carcinoma** je agresívny kožný nádor vychádzajúci z Merkelových buniek.

Mibelli, Vittorio – taliansky dermatológ (1860–1910). **Mibelliho angiokeratóm**: autozómovo dominantné ochorenie s malými tmavočervenými papulami na chrbtoch rúk a nôh u mladých ľudí medzi 10.–15. rokom života. Biopťicky sa nachádzajú ektázie dermálnych krvných ciev s hyperkeratózou a akantózou epidermis nad léziou. **Mibelliho porokeratóza** je autozómovo dominantná

porucha keratinizácie s typickou kornoidnou lamelou v bioptickom obraze.

Miescher, Quido – taliansky dermatológ (1877–1961), pracujúci vo Švajčiarsku. Zo šiestich syndrémov s jeho menom vyberáme ochorenie **Miescherov trichofolikulóm**, benígnu hamartóm vlasového folikula, vyskytujúci sa ako malý solitárny nádor na tvári alebo v kapiláciu dospelých pacientov.

Munro, William John – austrálsky dermatológ (1863–1908). **Munroov mikroabsces**: akumulácia pykno-tických jadier neutrofilov v parakeratotických ložiskách *stratum corneum* pri psoriáze.

Nakagawa, K. – súčasný japonský lekár. **Nakagawov angióm** je zriedkavý typ cievneho nádoru s erupciou v detskom veku, histologicky charakterizovaný lobulárnou proliferáciou oválnych buniek v okolí malých kapilár podobných lúmenov.

O'Brien, John Patrick Edward – austrálsky dermatológ (1914–2002). **O'Brienov aktinický granulóm** je anulárna lézia na koži exponovanej na slnku s obrovskou bunkovou reakciou a solárnou elastózou. Uvažuje sa o možnom variante *granuloma annulare*.

Odland, George – súčasný americký dermatológ. **Odlandove telieska**: membránou ohraničené orgány v bunkách hornej *stratum spinosum* a *stratum granulosum*, obsahujúce lipidy. Rozptýlené sú aj v intercelulárnom priestore.

Ofuji, Shigeo – súčasný japonský dermatológ. **Ofujiho choroba I** je idiopatické ochorenie prevažne japonskej populácie dospelých s folikulárnymi papulami až pustulami s mohutným eozinofilným infiltrátom, postihujúcim najskôr seboroické miesta. **Ofujiho choroba II** je papuloerytematózne ochorenie neznámej príčiny.

Ota, Masao T. – japonský dermatológ (1885–1945). **Otaov névus**: modro-hnedá pigmentácia, histologicky pozostáva z dermálnych melanocytov. Postihuje tvár, najmä mihalnice, čelo, lica, skalp, uši, skléry a spojovku.

Paget, sir James B. T. – britský anatóm, patológ a chirurg (1814–1899). Z jedenástich ochorení pomenovaných podľa neho sa najčastejšie diagnostikuje **Pagetovo ochorenie bradavky** ako ohraničené erytematózne ložiská na bradavke a/alebo areole, zväčša u žien s intraduktálnym karcinómom prsníka. Histologicky typickým elementom sú Pagetove bunky, teda veľké okrúhle bunky s veľkým jadrom a bohatou cytoplazmou bez intercelulárnych mostíkov.

Pautrier, Lucien-Marie – francúzsky dermatológ (1876–1959). **Pautrierove mikroabscesy** sú intraepidermálne nahromadenia atypických lymfocytov v epiderme pri *mycosis fungoides*.

Pinkus, Herman Karl Beno – nemecký dermatológ, pôsobiaci v USA (1905–1985). **Pinkusov epitelóm**: pedunkulový, fibroepitelový nádor zvyčajne na bruchu alebo v slabínach. Pokladá sa za formu bazocelulárneho karcinómu. **Pinkusov tumor** je ekkrinný poróm najmä na dlaniach a stupajach.

Queyrat, Paul G. – francúzsky dermatológ (1856–1933).

Queyratova erythroplasia: lézia podobná Bowenovej chorobe na *glans penis*, zväčša u neobrezaných mužov.

Reed, Dorothy M. – americká patologička (1874–1964). **Reedovej bunky**, resp. Reedovej-Sternbergovej bunky, sú CD30-pozitívne bunky s dvojaločným jadrom, pripomínajúcim „sovie oči“. Sú charakteristické pre Hodgkinov lymfóm.

Ritter, von Rittershain, Gottfried – rakúsky pediater (1820–1883). **Ritterova choroba** je ochorením malých detí, charakterizovaným exfoliáciou kože pripomínajúcou popáleniny. Patogenéza spočíva v exfoliatívnom toxíne produkovanom *Staphylococcus aureus*.

Schamberg, Jay Frank – americký dermatológ (1870–1934). **Schambergova choroba** je typom pigmentovej purpury s nepravidelnými hnedými makulami a „paprike a koreniu“ sa podobajúcimi škvrnami, často sa vyskytujúca na dolných končatinách u mužov.

Spitz, Sophie – americká patologička (1910–1956). **Spitzovej névus**: ide o variant komponovaného névu vyskytujúceho sa v detstve. Histologicky napodobňuje malígnu melanóm s prítomnosťou Kaminových teliesok.

Sutton, Richard Lightburn, senior – americký dermatológ (1878–1952). **Suttonov halo névus**: melanocytový névus lemovaný depigmentovaným lemom.

Touton, Karl – nemecký histopatológ (1858–1934). **Toutonove obrovské bunky** sú xantómové bunky s mnohopočetnými jadrami usporiadané cirkulárne s centrálnym okrskom cytoplazmy bez penovitého vzhľadu. Vyskytuje sa pri juvenilnom xantogranulóme.

Tzanck, Arnault – ruský dermatológ pôsobiaci vo Francúzsku (1886–1954). **Tzanckove bunky** sú akantolytické epitelové bunky, prítomné pri akantolytických pľuzgierových ochoreniach, ako je *pemphigus vulgaris* či choroba Hailey–Hailey.

Virchow, Rudolf Ludwig Karl – nemecký patológ (1821–1902). **Virchowove bunky** sú makrofágy s penovitou cytoplazmou, ktoré možno pozorovať v početných kožných biopsiách u pacientov s lepromatóznymi leprózami.

Von Kossa, Julius – rakúsko-uhorský patológ (19.–20. storočie). **Kossov histologický dôkaz vápnika**, ktorý sa farbí na čierne, bol publikovaný v roku 1901.

Von Zumbusch, Leo Ritter – rakúsky dermatológ (1874–1940), pracoval v Nemecku. **Zumbuschova generalizovaná pustulárna psoriáza**: je charakterizovaná prudkou horúčkou, artralgiami, nepokojom a generalizovaným výsypom splývajúcich pustúl.

Týchto takmer 80 mien je zatiaľ pevnou súčasťou medicínskeho názvoslovía. Česť venovať svoje meno výsledku vlastnej práce a jeho prijatie vedeckou obcou je v takýchto prípadoch odmenou za celoživotný pravdivý záujem o vykonávané povolanie. S ohľadom na čas života uvádzaných autorov, osobitne tých súčasných, pôsobiacich v 20. a 21. storočí, je nádej, že ďalším kreatívnym objavom v „*terra incognita medicinae*“ budú mať možnosť ponúknuť svoje mená aj naši vedci – zatiaľ však, z ekonomických dôvodov, iba v zahraničí.

Literárúra

1. Bujalková M.: Eponyms in Medical Terminology. Bratislava Med J 1999;100(5):271-272.
2. Bujalková M.: O budúcnosti eponým v medicíne. Kultúra slova, 43, 2009;43(4):193-199.
3. Whitworth JA.: Should eponyms be abandoned? Brit Med J 2007;335:7617:425
4. Medical eponyms: https://en.wikipedia.org/wiki/Medical_eponyms
5. Alphabetical listing of eponyms: <http://www.who.name.dit.com/eponyms/>
6. Eponyms: <http://www.doctors.lounge.com/stud.lounge/down.dirty/eponyms.htm>

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 čísľujte 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, čísľujte ich podľa poradia, v akom sú po prvýkrát 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“, čísľujte 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 časti 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 čísľujú 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.

Poznámky:

Poznámky:

SMART RIEŠENIE PRE JEDNODUCHŠÍ ZAJTRAJŠOK PACIENTOV S PSORIÁZOU



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

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

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

Tabuľka 1: Plán titrácie dávky

Deň 1	Deň 2	Deň 3	Deň 4	Deň 5	Deň 6 a ďalej
DOP*	DOP	POP*	DOP	POP	DOP
POP	DOP	POP	DOP	POP	DOP
POP	DOP	POP	DOP	POP	DOP
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg
20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg
30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg

*DOP – dopoludnie; *POP – popoludnie

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

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

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

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



Otezla
(apremilast) 30mg tablety



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

Xolair® je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie (CSU) u dospelých a dospelujúcich (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 pupencov²

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, dospelujúcich 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 dospelujúci (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 dlhodobému účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Deti (vo veku 6 až <12 rokov):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a časté symptómy cez deň alebo zobudzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobému účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Chronická spontánna urtikária (CSU) (len Xolair 150 mg):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie u dospelých a dospelujúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami. **Dávkovanie: Alergická astma:** 75 – 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a vychodiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** 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. Anafylaxia v anamnéze nesúvisiaca s omalizumabom môže byť rizikovým faktorom pre anafylaxiu po podaní Xolairu. U malého počtu pacientov v klinických skúšaní boli zistené protilátky proti omalizumabu. Klinická významnosť protilátok proti Xolairu nie je celkom objasnená. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytovať systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatózna vaskulitída (Churgov-Straussovej syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytovať alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatrnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s 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:** Nezistili sa interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobou a dlhodobou účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénov, teofylíni a perorálnymi antihistaminikami) alebo proti CSU (antihistaminikami anti-H1 a anti-H2 alebo antagonistami leukotriénových receptorov). Xolair môže nepriamo znížiť účinnosť liekov na liečbu infekcií červami alebo inými parazitmi. **Nežiaduce účinky: Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospelujúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli bolesť hlavy a reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia. V klinických skúšaní u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sinusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. **Vybrané nežiaduce reakcie:** Anafylaxia: Anafylaktické reakcie boli zriedkavo v klinických skúšaní. Na základe odhadovanej expozície lieku po jeho uvedení na trh je frekvencia hlásení približne 0,20 %. **Arteriálne tromboembolické príhody (ATE):** V kontrolovaných klinických skúšaní a v pokračujúcej observačnej štúdii sa pozorovala nerovnováha v počtoch ATE, ktoré zahŕňali cievnú mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (pomerný výskyt ATE oproti placebo 1,13). **Infekcie parazitmi:** U pacientov s chronicky vysokým rizikom infekcie červami ukázalo klinické skúšanie kontrolované placebo mierne numerické zvýšenie podielu infekcií pri omalizumabe. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Veľkosť balenia:** Xolair 75 mg: 1x75 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1x150 mg/1 ml **Registračné čísla:** EU/1/05/319/005-010 **Dátum revízie informácie:** Február 2016 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, SK-821 04 Bratislava, Slovakia

Literatúra:

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

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

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

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