

2/2022
Ročník 10

ISSN 1339-5297

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

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine

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

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Zástupca vedúceho redaktora pre histopatológiu

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

Redakčná rada

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Ing. Peter Beňo

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe

MUDr. Peter Kozub, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. Soňa Málišová

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Prof. MUDr. Martin Péč, PhD.

MUDr. Klaudia Péčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

MUDr. Lenka Turoňová, PhD.

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Vydavateľ

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

Adresa pre korešpondenciu:

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

Návrh obálky, grafická úprava:

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: Jún 2022

©2022, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Vážení čitatelia,

objavením nových trendov v etiopatogenéze a liečbe niektorých dermatologických ochorení dochádza k vzostupu týchto chorôb. Príkladom je hidradenitis suppurativa, ktorá pred 20 – 30 rokmi bola sporadickým ochorením. Myslíme si, že určite tomu tak nebolo, a pacienti s touto diagnózou boli nesprávne liečení, ako iné ochorenia. V dôsledku nie kauzálnej terapie mnohí z týchto pacientov rezignovali a prestali navštevovať lekárov. Nové trendy v liečbe hidradenitis suppurativa

pacientom otvorili nové možnosti a majú veľký vplyv na zlepšenie kvality života. Touto problematikou sa v tomto čísle LDVO zaoberajú dva články. Non-uremická kalcifylaxia a tiež skleromyxedém patria v klinickej praxi medzi zriedkavé závažné dermatologické ochorenia, ktoré môžu končiť letálne.

Veríme, že spektrum uverejnených článkov obohatí vedomosti našich čitateľov a budú prínosom pre ich lekársku prax.

za redakčnú radu
Juraj Pěč, šéfredaktor

OBSAH

3	<p>Súčasnú trendy v liečbe psoriázy The new trends in the treatment of psoriasis Pěč, J., Urbanček, S.</p>
8	<p>Hidradenitis suppurativa a jej vplyv na subjektívne hodnotenú kvalitu života Hidradenitis suppurativa and its Impact on the subjectively assessed Quality of Life Pěčová, K. jr., Vorčáková, K., Advent, I., Madleňák, M., Rohoň, I., Hurtová, T., Pěč, M. J.</p>
14	<p>Inhibícia IL-17 a jej význam v patogenéze Hidradenitis suppurativa Inhibition of IL-17 and its role in the pathogenesis of Hidradenitis suppurativa Vorčáková, K., Ballová, A.</p>
16	<p>Skleromyxedém liečený vysokodávkovými imunoglobulínmi – kazuistika Scleromyxedema treated with high-dose of immunoglobulin (IVIg) – the case report Rajcigelová, T., Pěč, J., Pěčová, K. jr., Adamicová, K.</p>

21	Non-uremická kalcifylaxia u pacientky liečenej na systémový lupus erythematosus – kazuistika Non-uremic calciphylaxis in a patient treated for systemic lupus erythematosus – the case report Ballová, A., Vorčáková, K., Rajcigelová, T., Hurtová T., Adamicová, K., Pěč, J.
25	Skórovacie systémy kožnej a systémovej mastocytózy The scoring systems of the cutaneous and systemic mastocytosis Pěč, J., Pěč, M.

Súčasný trendy v liečbe psoriázy

The new trends in the treatment of psoriasis

Péč, J.¹, Urbanček, S.²

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

²Dermatovenerologická klinika, Slovenská zdravotnícka univerzita, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori uvádzajú najnovší pohľad na patogenézu a liečbu psoriázy. V patogenéze tohto ochorenia zohráva kľúčovú úlohu tzv. antigén prezentujúca bunka, ktorá produkuje interleukín 23, ktorý sa zdá byť kľúčovým regulátorom pre ostatné cytokíny, a tak aj pre rôzne bunkové populácie. Inhibítory interleukínu 23 ako guselkumab a rizankizumab sa javia ako najúčinnnejšie molekuly v liečbe psoriázy.

Kľúčové slová: biologická liečba psoriázy, sekukinumab, ixekizumab, guselkumab, rizankizumab

Abstract

The authors present the latest insight into the pathogenesis and treatment of psoriasis. In the pathogenesis of psoriasis plays a key role of the so-called an antigen presenting cell that produces interleukin 23, which appears to be the key regulator for other cytokines and thus for various cell populations. Interleukin 23 inhibitors such as guselkumab and rizankizumab appear to be the most effective molecules in the treatment of psoriasis.

Key words: biological treatment of psoriasis, secukinumab, ixekizumab, guselkumab, rizankizumab

Úvod

Psoriáza sprevádza človeka už od nepamäti – najstaršie dôkazy siahajú až do čias starého Egypta. Ako prvý zadefinoval psoriázu ako samostatné ochorenie v starovekom Ríme Galén v roku 150 nášho letopočtu. Ako špecifickú klinickú entitu však psoriázu zadefinoval až okolo roku 1809 Dr. Robert Willan.

Psoriáza je primárne zápalové kožné ochorenie s akútne-exantematickým alebo chronicko-stacionárnym priebehom na základe zdedenej dispozície s multifaktoriálnym alebo polygénym typom dedičnosti, kde veľmi dôležitú úlohu hrajú tzv. rizikové faktory spúšťajúce ochorenie. 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. Okrem kože bývajú často postihnuté nechty. Ochorenie môže byť spojené s artropatiou a jeho priebeh je u každého pacienta rozdielny. Psoriáza postihuje od 1 % do 3 % populácie, obe pohlavia a všetky vekové skupiny rovnomerne, s výraznejším výskytom okolo 20. roka života a neskôr medzi 50. a 60. rokom života.

I cez obrovský pokrok v liečbe a zdravotnej starostlivosti nemali dlho pacienti so psoriázou veľké možnosti. Situácia sa zlepšila až s príchodom systémovej liečby, ale naozajstný zlom nastal až po uvedení biologickej liečby s rýchlym nástupom účinku, dobrým bezpečnostným profilom a dlhodobým zlepšením stavu a kvality života pacientov.

Súčasný výskum nových liekov pokračuje aj výskum etiopatogenézy psoriázy. V súčasnosti sa stále viac ukazuje významná úloha nešpecifickej imunity – dendritových, antigén prezentujúcich buniek (DC), ktoré sa uplatňujú tak pri vzniku, ako aj pri udržiavaní prejavov psoriázy. Interleukín 23 je pri psoriáze vo zvýšenej miere tvorený práve dendritovými bunkami, ale aj priamo keratinocytmi. Cytokín IL-23 sa zdá byť kľúčovým regulátorom pre ostatné cytokíny, a tak aj pre rôzne bunkové populácie [1]. Ukazuje sa, že TNF už nie je v centre patogenézy, má však výraznú úlohu v psoriatickom zápale a navyše prispieva k stimulácii tvorby IL-23, ktorý smeruje T-lymfocyty (spoločne s IL-6 a TGFβ) k vývoju v Th17, čo je relatívne nedávno objavená subpopulácia T-helperov tvoriaca IL-22 a IL-17. Tieto dva cytokíny sú zvýšene prítomné v psoriatických prejavoch a sú priamo zodpovedné za proliferáciu, hyperpláziu epidermis a zápal pri psoriáze [1].

Biologická liečba psoriázy

Z biologických liekov sú na terapiu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou v súčasnej dobe EMA schválené lieky zo skupiny anti-TNF-α (infliximab, etanercept, adalimumab a certolizumab), anti-IL-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17 (sekukinumab, ixekizumab, brodalumab a bimekizumab) a anti-IL-23 (guselkumab, tildrakizumab, rizankizumab). Tieto skupiny sa medzi sebou líšia predovšetkým mechanizmom účinku a spôsobom používania, ale aj rýchlosťou nástupu účinku a účinnosťou, a do istej miery aj profilom nežiaducich účinkov [2].

Prešlo niekoľko desaťročí od registrácie prvej anti-psoriatickej biologickej liečby a aj na Slovensku došlo k významnej zmene pravidiel preskripcie: všetky „biologiká“ dostupné na slovenskom trhu sa začali „decentralizovať“ a sú uvoľnené do dermatologických ambulancií mimo centier biologickej liečby. Pre pacientov to znamená zlepšenie dostupnosti, pre dermatológov možnosť pracovať s liekmi, ktorú im limitujúce indikačné obmedzenie doteraz neumožňovalo. Na Slovensku sú hradené biologické lieky: adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, guselkumab v 1. línii biologickej liečby a certolizumab len pre ženy vo fertílno-m veku. Sekukinumab, ixekizumab, brodalumab a rizankizumab sú hradené v 2. línii biologickej liečby [3].

Biologická liečba prešla počas 16 rokov vývojom smerom k stále vyššej a vyššej účinnosti a bezpečnosti. Skúsenosti, veľké počty pacientov, posunutie účinnosti a bezpečnosti liečby do inej galaxie však naznačujú potrebu ďalších zmien.

Biologická liečba je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej psoriázy. Definícia stredne ťažkého, resp. ťažkého postihnutia je v závislosti od nástrojov hodnotenia rozličná. V nedávnej minulosti sa za stredne ťažkú psoriázu považovalo vo všeobecnosti pravidlo desiatky: PASI > 10, plocha postihnutia BSA > 10 % a index kvality života DLQI nad 10 [4, 5]. Dnes európske smernice EuroGuiDerm 2020 systémovej liečby stredne ťažkej až ťažkej psoriázy prevzali stanovisko International Psoriasis Council pre kategorizáciu závažnosti psoriázy a za kandidátov na systémovej liečbu psoriázy považujú pacientov, ktorí spĺňajú aspoň jeden z nasledujúcich parametrov: BSA > 10 % alebo postihnutie vizibilných/speciálnych oblastí tela alebo neúčinnosť lokálnej liečby [6, 7].

Hodnotenie jednotlivých položiek, ako sú erytém, infiltrácia, deskvamácia a postihnutá plocha odráža iba časť morfolologickej symptomatológie psoriázy. Fyzické, psychické, sociálne a ekonomické vplyvy psoriázy vyúsťujú do kumulatívnej stigmatizácie pacienta [8]. Multidoménový charakter psoriázy však značne presahuje izolované postihnutie kože. Koncept stredne ťažkej a ťažkej psoriázy v talianskych odporúčaní publikovaných v roku 2017 kalkuluje aj so silnými faktormi závažnosti psoriázy, ako lokalizácia ochorenia v problematických lokalitách (tvár, nechty, genitál), kožné symptómy ako bolesť a pruritus, vplyv na kvalitu života, vysoká aktivita ochorenia (novotvorba prejavov, či frekvencia relapsov) a výskyt komorbidity [9]. Index kvality života DLQI na Slovensku je súčasťou protokolu na non-biologickú liečbu, ale v žiadosti na biologickú terapiu zatiaľ absentuje.

Hodnotenia závažnosti psoriázy indexom PASI je štandardnou súčasťou každého protokolu klinickej štúdie, avšak podľa súčasných názorov, hodnotiace indexy závažnosti používané v bežnej praxi (PASI) často podceňujú závažnosť psoriázy, čo vedie k nedostatočnej liečbe, preto kritériom na začatie systémovej liečby má byť parameter, ktorý zohľadňuje požadovanú kvalitu života zo strany pacienta [7].

Účinnosť prvých „biologík“ bola významne nižšia v porovnaní so súčasnými. Dolná hranica terapeutického cieľa bola PASI 50 a všeobecne bolo akceptované

dosiahnutie PASI 75. S týmto výsledkom sa v súčasnosti uspokojíme len v prípade komplikovaných, polymorbídnych pacientov. Niekoľko ostatných rokov je odporúčané väčšinou globálnych smerníc dosiahnutie terapeutického cieľa PASI ≤ 2 (PASI ≤ 3); DLQI < 2; PGA 0/1. Rozhodovacia schéma kalkuluje aj s pacientovou perspektívou – kvalitou života [10, 11, 12, 13].

PASI a kvalita života sú spojenými nádobami, ktoré sú u väčšiny psoriatikov navzájom previazané priamou úmerou. Práca Edson-Heredia et al. porovnávala kvalitu života pacientov podľa dosiahnutého PASI. Bol zistený štatisticky významný rozdiel v hodnote indexu DLQI 0-1 medzi pacientmi s dosiahnutým PASI 50-90 a v skupine pacientov s dosiahnutým PASI 90 a 100 (Tab. 1) [14].

Tab. 1 • Hodnota indexu DLQI v závislosti od dosiahnutého indexu PASI. PASI = Psoriasis Area and Severity Index, DLQI = Dermatology Life Quality Index

Skupina	PASI	DLQI 0 – 1 (%)
Skupina 1 (N=65)	PASI ≤ 75	12,7
Skupina 2 (N=16)	PASI 75 – 90	33,3
Skupina 3 (N=29)	PASI 90 – 100	79,3
Skupina 4 (N=32)	PASI 100	84,4

Inovatívne molekuly, ktoré sa na farmaceutickom trhu nedávno objavili, resp. objavia v blízkej budúcnosti, pritom ponúkajú naozaj vysokú dlhodobú účinnosť pri veľmi dobrom bezpečnostnom profile (Tab. 2). Ide o inhibítory interleukínu 17 a inhibítory interleukínu 23.

Inhibícia IL-17. Cytokín, ktorý sa významne uplatňuje v patogenéze psoriázy, je interleukín 17. Interleukíny 17 (IL-17A až F) predstavujú skupinu výrazne prozápalovo pôsobiacich cytokínov (najsilnejší prozápalový účinok vykazuje IL-17A), ktoré sú vo zvýšených koncentráciách nachádzané v psoriatických léziách aj pri celom rade ďalších zápalových ochorení. Uvoľňované sú predovšetkým Th17 lymfocytmi, ale aj mastocytmi, neutrofilmi, dendritovými bunkami či keratinocytmi, a ich fyziologickou funkciou je aktivácia imunitnej odpovede proti bakteriálnym či mykotickým patogénom. Blokáda IL-17A preto môže viesť k vyššej vnímavosti k recidivujúcim stafylokokovým či kvasinkovým infekciám [2].

Sekukinumab je plne ľudská monoklonálna protilátka IgG1/κ, ktorá sa selektívne viaže na prozápalový cytokín interleukín 17A (IL-17A) a neutralizuje ho. Sekukinumab sa zameriava na IL-17A a inhibuje jeho interakciu s receptorom IL-17, ktorý je exprimovaný na rôznych typoch buniek vrátane keratinocytov. Dôsledkom je, že sekukinumab inhibuje uvoľňovanie zápalových cytokínov, chemokínov a mediátorov poškodenia tkanív a znižuje vplyv sprostredkovaný IL-17A na autoimunitné a zápalové ochorenia. Bezpečnosť a účinnosť sekukinumabu sa hodnotila v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou

psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE). Sekukinumab je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 6 rokov života, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Krátkodobá účinnosť (12. týždeň): *PASI 75: 76 – 87 %, PASI 90: 55 – 60 %, *DLQI 0/1: 56 %. Dlhodobá účinnosť (104. týždeň): *PASI 75: 88 %, PASI 90: 58 % [2].

Ixekizumab je monoklonálna protilátka IgG4, ktorá sa s vysokou afinitou (< 3 pM) a špecificitou viaže na interleukín 17A (ako IL-17A aj IL-17A/F). Ixekizumab je určený na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Takisto je určený na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u detí vo veku od 6 rokov života a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Krátkodobá účinnosť (16. týždeň): *PASI 75: 81 – 88 %, PASI 90: 65 – 72 %, *DLQI 0/1: 60 %. Dlhodobá účinnosť (60. týždeň): *PASI 75: 74 %, PASI 90: 57 %.

Inhibítory IL-23 [2]

Guselkumab je humánna monoklonálna protilátka (mAb) IgG1 λ , ktorá sa selektívne viaže na proteín interleukín 23 (IL-23) s vysokou špecificitou a afinitou. IL-23, regulačný cytokín, ovplyvňuje diferenciaciu, expanziu a prežívanie subpopulácií T buniek (napr. buniek Th17 a buniek Tc17) a podsúborov vrodenných imunitných buniek, ktoré predstavujú zdroje efektorových cytokínov, vrátane IL-17A, IL-17F a IL-22, riadiacich zápalové ochorenie. Preukázalo sa, že selektívne blokovanie IL-23 u ľudí tvorbu týchto cytokínov normalizuje [2].

Guselkumab je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Krátkodobá účinnosť (16. týždeň): *PASI 75: 86 – 91 %, PASI 90: 70 – 73 %, *IGA 0/1: 84 – 85 %, *DLQI: pokles o 11 bodov. Dlhodobá účinnosť (48. týždeň/156. týždeň): *PASI 75: 88 %/96 %, PASI 90: 76%/83 % *IGA 0/1: 80 %/82 % [2].

Rizankizumab je humanizovaná monoklonálna imunoglobulínová protilátka (IgG1), ktorá sa selektívne viaže s vysokou afinitou na podjednotku p19 humánneho cytokínu označovaného ako interleukín 23 (IL-23) bez väzby na IL-12 a inhibuje jeho interakciu s receptorovým komplexom IL-23. Rizankizumab je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Krátkodobá účinnosť (16. týždeň): *PASI 75: 87 – 89 %, *PASI 90: 75 %, *sPGA 0/1: 84 – 88 %, *DLQI 0/1: 66 – 67 %. Dlhodobá účinnosť (52. týždeň): *PASI 75: 92 %, *PASI 90: 81 – 82 %, *sPGA 0/1: 53 – 86 %, *DLQI 0/1: 71 – 75 % [2]. Liek je indikovaný aj na liečbu dospelých so psoriatickou artritídou, ochorením. V prípade tejto indikácie sa podáva samostatne alebo s metotrexátom, ak liečba jedným alebo viacerými DMARDs liekmi nebola dostatočne účinná alebo spôsobuje neprijateľné vedľajšie účinky. Rizankizumab je dostupný vo forme naplnených injekčných striekačiek. Podáva sa injekčne pod kožu do oblasti, ktorá nie je postihnutá psoriázou, zvyčajne do stehna alebo brucha. Odporúčaná dávka je 150 mg. Prvé dve dávky 150 mg sa podávajú v odstupe štyroch týždňov a ďalšie dávky sa podávajú každých 12 týždňov. Rizankizumab je vysoko účinný selektívny IL-23 inhibítor s najlepšou účinnosťou a bezpečnosťou v triede [15], ktorý predstavuje zásadný pokrok v liečbe psoriázy. Obsiahly program klinických skúšaní fázy 3 pozostávajúci z priamych porovnávacích skúšaní voči placebo, adalimumabu, ustekinumabu a sekukinumabu preukázal účinnosť rizankizumabu ako liečby prinášajúcej prvotriednu klinickú odpoveď, rýchly nástup účinku, dlhšie trvanie odpovede na liečbu a celkovo zlepšené výsledky u pacientov. Bezpečnostný profil rizankizumabu bol porovnateľný s placebom a ustekinumabom, čo sa týka charakteristiky pacientov aj ochorenia v rozsiahlom programe klinického vývoja psoriázy zahŕňajúcom > 2200 pacientov. Počas klinických skúšaní nebolo počas liečby rizankizumabom pozorované zvýšené riziko rozvoja depresíí, závažných infekcií (vrátane TBC), MACE, závažných reakcií v mieste vpichu ani bolestivosti [16, 17].

Pri uvedených dobre dostupných možnostiach liečby sú PASI 90 a 100 reálne dosiahnuteľnými cieľmi.

Tab. 2 • Účinnosť novších biologík (PASI = Psoriasis Area and Severity Index, IGA = Investigator Global Assessment) [18, 19, 20, 21]

Liek	Skupina	PASI 90	PASI 100	IGA 0/1	Dĺžka sledovania	Zdroj
Sekukinumab	Anti-IL17	66,4 %	41 %	65,5 %	60 mesiacov	Bisonette
Ixekizumab	Anti-IL17	73,2 %	55,3 %	72,8 %	14 mesiacov	Gordon
Guselkumab	Anti-IL23	82,1 %	49 %	82,4 %	48 mesiacov	Griffiths
Rizankizumab	Anti-IL23	81 %	60 %		12 mesiacov	Gordon

Koncept biologickej liečby ako prvolíniovej systémovej terapie nie je v najbližšom období v aktuálnych podmienkach na Slovensku reálny. EMA a FDA pritom zaradila 6 biologických liekov do prvej línie. EuroGuiDerm 2020 smernice zaradili do prvej línie biologickej liečby všetky

biologiká, ktoré majú schválenú EMA prvú líniu a do druhej línie zaradila biologiká, ktoré majú EMA schválenie až po využití konvenčnej liečby (infiximab, etanercept, ustekinumab). Zároveň tieto smernice odporúčajú, v prípade závažnej psoriázy iniciovať liečbu hneď biologickou

liečbou [6]. S prihliadnutím na celkovú záťaž ochorenia a medicínske argumenty tento koncept jednoznačne favorizujú: absencia orgánovej toxicity, vyššia účinnosť, priaznivý vplyv na komorbidity ako psoriatická artritída, kardiovaskulárne riziká či psychické dôsledky dlhotrvajúcej nedostatočne kompenzovanej psoriázy [7, 22, 23]. Včasne indikovaná biologická liečba predstavuje teda prevenciu fyzického ireverzibilného poškodenia, či chronickej psychickej stigmatizácie [24]. Uvidíme, v akom časovom horizonte sa podarí uvedený koncept implementovať do našej reálnej klinickej praxe.

Zostáva veriť, že presvedčivé klinické dáta a dlhoročné skúsenosti s biologickou liečbou budú dostatočnými argumentami na úpravu indikačných a preskripčných obmedzení. Konečným cieľom je naplnenie lekárovej aj pacientovej perspektívy. Je jasné, že problém má okrem medicínskej stránky aj iné, najmä ekonomické aspekty. Rozhodnutie zostane nakoniec v rukách kompetentných.

Tretia línia biologickej liečby psoriázy v podmienkach Slovenskej republiky

Príchod biologických liekov výrazne zlepšil liečbu psoriázy a psoriatickej artritídy. V súčasnosti je k dispozícii niekoľko biologických liekov na liečbu psoriázy a ďalšie sa pripravujú.

Biologická liečba 1. a 2. línie pre liečbu stredne závažnej až závažnej psoriázy je na Slovensku upravená na základe indikačných obmedzení Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky. Dostupné dôkazy o tretích líniah liečby sú v súčasnosti veľmi skromné a pochádzajú z niekoľkých čiastkových analýz a pozorovacích štúdií.

Pri každom zlyhaní liečby je nevyhnutné prehodnotiť ciele liečby, ktoré sa čoraz viac individualizujú. Z týchto skutočností vyplýva potreba preskúmať a vyhodnotiť aktuálne zastúpenie najčastejšej biologickej liečby vo vybraných líniah liečby stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy v podmienkach bežnej terapeuticko-praxe. To je dôvod, prečo bol realizovaný celoslovenský prieskum metódou takzvaného Delphi panelu.

Literatúra

1. Gooderham MJ, et al. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders, *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Jul;32(7):1111-1119.
2. Cetkovská P, et al. Současný stav moderní léčby psoriázy – aktualizovaná doporučení ČDS JEP k cílené léčbě závažné chronické psoriázy, *Čes-slov Derm,* 94, 2019, No. 4, 133-188.
3. Zoznam kategorizovaných liekov, MZ SR, <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202202>
4. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66, 369-375.
5. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011, 303, 1-10.
6. Nast A, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Nov;34 (11):2461-2498.

Metóda Delphi je štruktúrovaná komunikačná technika alebo metóda, pôvodne vyvinutá ako systematická, interaktívna metóda prognózovania, ktorá sa opiera o panel expertov. Neskôr sa začala využívať aj pri rozhodovaní a riešení rôznych problémov.

Expertnú analýzu s pomocou tejto predikčnej metódy sme realizovali vo všetkých slovenských centrách, ktoré sa špecializujú na biologickú liečbu psoriázy. Delphi panel pozostával celkovo zo 7 odborníkov v oblasti dermatovenerológie, pričom z každého centra to bol jeden lekár s najvyšším počtom pacientov so stredne závažným a závažným stupňom psoriázy. Celkový počet zúčastnených dospelých pacientov s psoriázou bol spolu 2.620. Respondenti na prieskume participovali dobrovoľne a ich vzájomná anonymita bola striktno dodržaná, a to aj po skončení prieskumnej štúdie.

Odborníci zo slovenských centier biologickej liečby psoriázy vyplnili dotazníky v dvoch kolách. Po každom kole osoba zodpovedná za priebeh procesu poskytla všetkým zúčastneným anonymný súhrn prognóz a názorov expertov z predchádzajúceho kola. Počas tohto procesu sa rozsah odpovedí zúžil a skupina sa ocitla na ceste ku konsenzu.

Zber, validácia a kompletizácia údajov prebiehala v mesiacoch január 2022, následne sa výsledky štatisticky spracovali a analyzovali. Výsledky dvojkolového Delphi panelu expertov zo slovenských centier biologickej liečby psoriázy potvrdili, že najčastejšími liečebnými alternatívami v tretej línii biologickej liečby stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy v podmienkach bežnej terapeuticko-praxe u dospelých pacientov sú:

3. línia

1. rizankizumab 150 mg
2. brodalumab 210 mg
3. ixekizumab 80 mg

Záver

Biologická liečba významným spôsobom ovplyvňuje aj tie najťažšie formy psoriázy s významným zlepšením kvality života. Široké spektrum biologík umožňuje optimalizovať liečbu psoriázy so zreteľom na psoriázu ďalších asociovaných ochorení.

7. Strober B, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council, *J Am Acad Dermatol*, January 2020.
8. Augustin M. Cumulative life course impairment: identifying patients at risk, *Curr Probl Dermatol*. 2013;44:74-81.
9. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi L, Bianchiet A, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis *JEADV* 2017, 31, 774-790.
10. Puig L. PASI-90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 645-648.
11. Strober B, Papp KA, Lebwohl M, et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 77-82.
12. Smith C, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017, *Br J Dermatol* 2017;177: 628-636.
13. Menter A, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1029-1072.
14. Edson-Heredia E, Sterling KL, Alatorre CI, Cuyun Carter G, Paczkowski R, Zarotsky V, Maeda-Chubachi T.: Heterogeneity of response to biologic treatment: perspective for psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014, 134:18-23.
15. Armstrong AW. Long-Term Benefit–Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis, *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):1029-1072.
16. Lebwohl MG, et al. Impact of Risankizumab on PASI-90 and DLQI 0/1 Duration in Moderate-to-Severe Psoriasis: A Post Hoc Analysis of Four Phase 3 Clinical Trials, *Dermatol Ther (Heidelb)*, August 30, 2021.
17. SPC lieku Skyrizi, https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=1347D, <https://www.ema.europa.eu/eng>
18. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2016, 375, 345-356.
19. Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, Toth D, Lacombe A, Xia S, Mazur R, Patekar M, Charef P, Milutinovic M, Leonardi C, Mrowietz U: Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018, 32, 1507-1514.
20. Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB, Randazzo B, Song M, Li S, Shen YK, Blauvelt A. Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *J Drugs Dermatol*. 2018, 17, 826-832.
21. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* 2018, 392, 650-661.
22. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, Groenendyk JW, Chung JH, Belur AD, Rodante J. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res*. 2019, 115, 721-728.
23. D'Angelo S, Tramontano G, Gilio M, Leccese P, Olivieri I. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders *Open Access Rheumatol*. 2017; 9: 21-28.
24. Frieder J, Kivelevitch D, Fiore CT, Saad S, Menter A. The impact of biologic agents on health-related quality of life outcomes in patients with psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018, 14, 1-19.

Hidradenitis suppurativa a jej vplyv na subjektívne hodnotenú kvalitu života

Hidradenitis suppurativa and its Impact on the subjectively assessed Quality of Life

Péčová, K.jr.³, Vorčáková, K.¹, Advent, I.¹, Madleňák, M.¹, Rohoň, I.¹, Hurtová, T.¹, Pěč, M. J.²

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

²I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

³Dermatovenerologická neštatná ambulancia Dermabene s.r.o., Turčianske Teplice

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Hidradenitis suppurativa (HS) je chronické, imunologicky sprostredkované ochorenie, ktoré sa prejavuje rôznymi a premenlivými príznakmi a symptómami. Kvalita života pacientov je vážne narušená zápalovými stavmi, ktoré vedú k tvorbe zápachajúcich secerujúcich lézií v axilárnej a inguinálnej oblasti. Doteraz žiadny lekárske špecializovaný odbor úspešne nestanovil všeobecné kritériá štandardnej liečby, čo vedie k variabilnej starostlivosti a k nesplneným potrebám pacientov.

Za spomenutie stojí aj fakt, že kvôli nesprávnej diagnostike pacienti prichádzajú na liečbu neskoro, v pokročilom štádiu ochorenia, ktoré má na nich obrovský negatívny dopad, či už zo sociálneho alebo psychického hľadiska a neraz vedie k suicídum.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, kvalita života, deskriptívna analýza

Abstract

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, immunologically mediated disease that manifests with varied and variable signs and symptoms. Patients' quality of life is severely impaired by inflammatory conditions that lead to the formation of malodorous secreting lesions in the axillary and inguinal regions. To date, no medical specialty has successfully established general criteria for standard treatment, leading to variable care and unmet patient needs. It is also worth mentioning the fact that, due to misdiagnosis, patients come for treatment late, at an advanced stage of the disease, which has a huge negative impact on them, both socially and psychologically, and often leads to suicide.

Key words: hidradenitis suppurativa, quality of life, descriptive analysis

Úvod

Hidradenitis suppurativa je stále pomerne málo známe chronické zápalové ochorenie, ktoré vedie k tvorbe bolestivých, hlbokých abscesov a k vzniku sínusových traktov.

Klinické príznaky HS tvoria širokú škálu – podľa Hurleyho [1] sa HS delí na tri štádia ochorenia. Prvé štádium je tvorba abscesov bez jazvovatenia a bez tvorby sínusových traktov, druhé štádium opakovaná tvorba abscesov so sínusovými traktami a jazvovatením, tretie štádium sú mnohopočetné abscesy a trakty, fibrotizácia okolia. Kým veľmi miernej forme s ojedinelými léziami pacienti nezvyknú venovať pozornosť, ťažký stav ohrozuje pacienta na živote s rizikom pridruženého mimoriadne závažného ochorenia, vrátane depresie, metabolického syndrómu a autoimunitných ochorení, ako je napríklad Crohnova choroba. Okrem toho pacienti zažívajú stigma, bolesť, zhoršenú kvalitu života, pokles pracovnej produktivity a záťaž spojenú s obezitou.

Práve rôzne a premenlivé symptómy prispievajú k nesprávnej a neskorej diagnostike. Navyše, mnohí pacienti trpiaci HS nie sú vždy ochotní hovoriť o svojich príznakoch alebo vyhľadať dermatológa a požiadať ho o pomoc. Na základe prieskumov u pacientov s HS bolo zistené, že prejde 7 rokov a pacient navštívi 8 lekárov, kým je určená správna diagnóza [2].

Ďalším z negatívnych dôsledkov rôznorodosti ochorenia HS je, že je sťažená identifikácia prevalencie ochorenia. Presná prevalencia HS zostáva dodnes neznáma kvôli problémom pri zhromažďovaní a extrapolácii údajov; zo štúdií je však zrejmá vysoká komorbidita a závažnosť ochorenia, čo vedie k zvýšeným lekárskeým návštevám pacientov s HS - takmer dvojnásobným ako u iných ochorení.

Metodika

Na zber údajov týkajúcich sa zdravotného stavu, faktorov súvisiacich s ochorením hidradenitis suppurativa, kvality života a socio-demografických údajov sme

použili online dotazník, ktorý vyplnilo 182 respondentov s diagnózou hidradenitis suppurativa. Získané údaje sme podrobili deskriptívnej analýze s vytvorením relevantných podskupín (napr. muži a ženy, podskupiny pacientov podľa závažnosti ochorenia). Keďže povaha závislých premenných (závažnosť ochorenia, kvalita života) je kategorickej povahy, na testovanie rozdielov medzi podskupinami sme používali Pearsonov Chi kvadrát (Chi²) test a neparametrické testy ako Mann-Whitneyho U-test v prípade porovnávania úrovni kontinuálnej premennej medzi dvomi skupinami alebo Kruskal-Wallisov test pre porovnanie úrovni kontinuálnej premennej medzi tromi a viacerými skupinami. V jednom prípade (rozdiely vo veku) sme na testovanie rozdielov medzi tromi skupinami použili test ANOVA.

Na testovanie závislosti a vzťahov medzi premennými sme použili neparametricky korelačný koeficient Spearmanovo Rho a ordinálnu regresnú analýzu (v prípade závislej premennej závažnosť ochorenia). Testovanie vplyvu zhoršujúcich faktorov na počet vzplanutých ložísk za posledných 6 mesiacov sa realizovalo s použitím lineárnej regresnej analýzy vo forme univariačných regresných modelov. Rovnaký analytický postup bol použitý pri určovaní dôležitých faktorov vplývajúcich na kvalitu života pacientov s diagnózou HS.

Všetky štatistické analýzy boli realizované v štatistickom softwarovom balíku IBM SPSS Statistics for Windows, v23 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

Výsledky

V čase konania našej štúdie bol priemerný vek pacientov 42,3 rokov, pričom väčšie zastúpenie mali mužskí pacienti (57,1 %). Najčastejšie pacienti v našej vzorke udávali druhý stupeň závažnosti (47,3 %), nasledovaný tretím, najzávažnejším stupňom (40,1 %) a prvým, najľahším stupňom závažnosti ochorenia (12,6 %). Priemerný vek výskytu prvých príznakov diagnózy HS bol vo vzorke 29,4 roka a stanovenie tejto diagnózy sa udialo v priemere vo veku 35,2 roka. Vo väčšine prípadov (86 %) stanovil diagnózu hidradenitis suppurativa pacientom v našej vzorke dermatológ. Druhým udávaným špecialistom bol chirurg (10 %).

Pacientov sme sa pýtali na ich subjektívne zhodnotenie svojej kvality života, pričom kvalita života bola meraná ako kategorická premenná s kategóriami v rozsahu 1 = veľmi spokojný až po 5 = veľmi nespokojný. Nespokojných s kvalitou života bolo 40 % respondentov s HS, ani spokojných, ani nespokojných 31 %, veľmi nespokojných 24 %, spokojných 4 % a veľmi spokojných 1 %.

Priemerné hodnotenie kvality života v celej vzorke bolo 3,8 (SD = 0,88), čo znamená, že respondenti nehodnotili svoju kvalitu života veľmi dobre a skôr mali tendenciu ju hodnotiť neutrálne alebo mierne negatívne. Z analýzy medzi mužmi a ženami vyplynulo, že ženy s HS hodnotia kvalitu svojho života negatívnejšie v porovnaní s mužmi (Tabuľka č. 1, Graf č. 1).

Po porovnaní skupín pacientov s rozdielnou úrovňou závažnosti ochorenia sa ukázalo, že horšiu kvalitu života mali pacienti s vyšším stupňom závažnosti ochorenia

(Tabuľka č. 2, Graf č. 2). Párové porovnanie jednotlivých skupín pacientov ukázalo prítomnosť štatisticky významného rozdielu medzi pacientmi s 1. štádiom závažnosti a pacientmi s 3. štádiom závažnosti. Pacienti s 1. a 2. štádiom neboli štatisticky významne rozdielni, podobne ako pacienti s 2. a 3. štádiom.

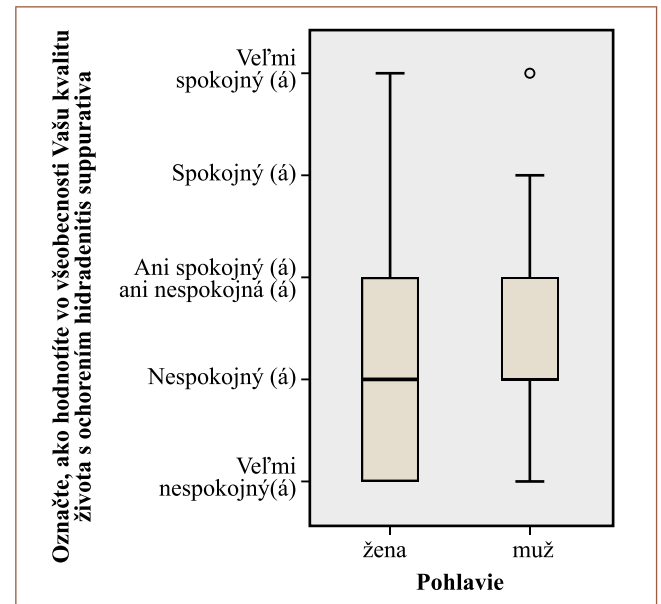
Zo socio-demografických faktorov sa ako hranične súvisiaci faktor javí pohlavie. Aj lineárna regresná analýza nám potvrdila, že ženy majú väčšiu pravdepodobnosť uvádzať horšiu kvalitu života v porovnaní s mužmi.

Tabuľka č. 1 • Porovnanie priemerných hodnôt úrovne kvality života medzi mužmi a ženami, rozdiely boli testované neparametrickým Mann-Whitneyho U-testom

Kvalita života						
Pohlavie	N	M	SD	Priemerné poradie	Mann-Whitney U	p hodnota
žena	78	3,96	0,86	99,71	3416,00	0,054
muž	104	3,71	0,89	86,35		

N - počet; M - priemerná hodnota; SD - štandardná odchýlka

Graf č. 1 • Grafické znázornenie distribúcie hodnôt kvality života pacientov rozdelených podľa pohlavia



Tabuľka č. 2 • Porovnanie priemerných hodnôt úrovne kvality života medzi jednotlivými stupňami závažnosti ochorenia HS, rozdiely boli testované neparametrickým Kruskal-Wallisovým testom

Kvalita života						
Závažnosť ochorenia	N	M	SD	Priemerné poradie	Kruskal-Wallis	p hodnota
1. štádium	23	3,43	0,90	67,74	6363,00	0,042*
2. štádium	86	3,80	0,87	92,73		
3. štádium	73	3,96	0,87	97,53		

N - počet; M - priemerná hodnota; SD - štandardná odchýlka
*p < 0,05

Na posudzovanie kvality života má významný vplyv tiež stupeň závažnosti ochorenia (podobne ako bolo prezentované vyššie) a tiež počet vzplanutých ložísk za ostatných 6 mesiacov. Pacienti s vyšším počtom ložísk mali vyššiu pravdepodobnosť hodnotiť kvalitu svojho života horšie.

Lokalizácia ložiska ochorenia mala vplyv na kvalitu života len vtedy, ak sa ložisko nachádzalo na vnútornej strane stehien. V takom prípade mali respondenti vyššiu pravdepodobnosť hodnotiť svoju kvalitu života horšie. Ak sme však túto analýzu vykonali stratifikovane podľa pohlavia, ukázalo sa, že lokalizácia ložiska nemá vplyv na kvalitu života žien, ale lokalizácia ložiska na vnútornej strane stehien má negatívny vplyv na kvalitu života mužov.

Spomedzi faktorov zhoršujúcich ochorenia HS má vplyv na kvalitu života len potenie (Tabuľka č. 3). Jeho vplyv je však paradoxný, keďže z regresného koeficientu vyplýva, že prítomnosť zhoršujúceho faktora „poteenie“ súvisí s lepším hodnotením kvality života (nižšie číslo kategórie). Stratifikovaná analýza ukázala, že faktory zhoršujúce ochorenie nemajú žiaden vplyv na kvalitu života u mužov, pričom na kvalitu života žien negatívne vplyva nosenie tesného oblečenia a pozitívny efekt majú potenie a stres (Tabuľka č. 4).

Tabuľka č. 3 • Efekt zhoršujúcich faktorov ochorenia na kvalitu života pacientov s HS; výsledky univariačnej lineárnej regresnej analýzy

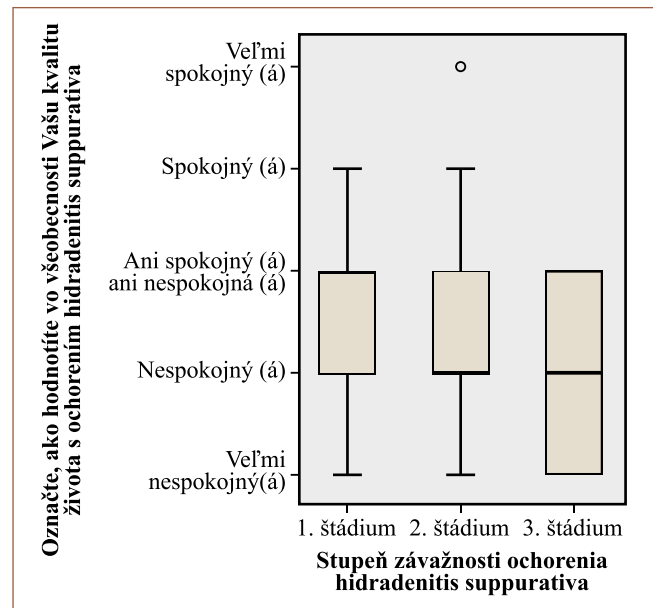
Zhoršujúci faktor ochorenia	B	95,0 % Konfidenčný interval B		p hodnota
		spodný limit	horný limit	
Menštruácia	0,311	0,006	0,627	0,354
Tesné oblečenie	0,093	-0,199	0,386	0,528
Teplo/leto	0,097	-0,176	0,370	0,485
Zima	0,136	-0,314	0,586	0,552
Holenie	0,119	-0,240	0,479	0,514
Poteenie	-0,337	-0,609	-0,064	0,016*
Stres	-0,107	-0,371	0,157	0,426

B - neštandardizovaný koeficient lineárnej regresnej analýzy
*p < 0,05

Diskusia

O tom, ako nepríjemne môže hidradenitis suppurativa pôsobiť na kvalitu života, svedčí aj fakt, že vo veľkej európskej multicentrickej štúdií [3] mali účastníci s HS pri meraní kvality života spojenej so zdravím v porovnaní so zdravými kontrolnými účastníkmi a inými kožnými chorobami jeden z najhorších zdravotných stavov – skóre sa pohybovalo v podobnom rozpätí ako pri bolesti spojenou s reumatoidnou artritídou, srdcovo-cievnyim ochorením, rakovinou, ochorením pečene a chronickou obštrukčnou chorobou pľúc.

Graf č. 2 • Grafické znázornenie distribúcie hodnôt kvality života pacientov rozdelených podľa úrovni závažnosti ochorenia HS



Tabuľka č. 4 • Efekt zhoršujúcich faktorov ochorenia na kvalitu života pacientov s HS stratifikovaný podľa pohlavia; výsledky univariačnej lineárnej regresnej analýzy

ŽENY				
Zhoršujúci faktor ochorenia	B	95,0 % Konfidenčný interval B		p hodnota
		spodný limit	horný limit	
Menštruácia	0,223	-0,164	0,610	0,254
Tesné oblečenie	0,425	0,013	0,836	0,043*
Teplo/leto	-0,126	-0,515	0,263	0,520
Zima	0,230	-0,428	0,887	0,489
Holenie	0,419	-0,073	0,911	0,094
Poteenie	-0,489	-0,873	-0,104	0,013*
Stres	-0,389	-0,763	-0,015	0,042*
MUŽI				
Zhoršujúci faktor ochorenia	B	95,0 % Konfidenčný interval B		p hodnota
		spodný limit	horný limit	
Tesné oblečenie	-0,121	-0,547	0,304	0,573
Teplo/leto	0,264	-0,144	0,671	0,202
Zima	0,243	-0,403	0,888	0,458
Holenie	-0,016	-0,560	0,528	0,954
Poteenie	-0,257	-0,649	0,135	0,196
Stres	0,125	-0,254	0,505	0,513

B - neštandardizovaný koeficient lineárnej regresnej analýzy
*p < 0,05

V ďalších štúdiách respondenti s HS uvádzali, že bolesť bola významnou zložkou narušeného každodenného fungovania a zlej kvality života [4, 5], a že horšia kvalita života meraná indexom DLQI bola výrazne spojená s vyšším počtom bolestivých lézií [6]. Z toho vyplýva, že účastníci viac zaťažení bolesťou hlásia horšiu kvalitu života, čo korešponduje s našimi výsledkami. Najčastejšími problémami boli okrem bolestivosti lézií (97 %) supurácia (37 %), vzhľad (31 %) a zápach (10 %) [7]. Jedinci s HS uvádzali väčšiu telesnú bolesť a súvisiace emočné ťažkosti [8]. Z týchto štúdií vo všeobecnosti vyplýva, že HS má výrazný vplyv na kvalitu života.

V literatúre je však mnoho medzier. Budúce štúdie by mali hodnotiť aj to, v akom rozsahu na kvalitu života ľudí s HS vplyva depresia alebo úzkosť. Existujúce merania kvality života používané v dermatológii nemusia postačovať na posudzovanie rozsiahleho vplyvu HS. V súčasnosti sa pripravuje nové hodnotenie, ktoré bude určené len na účely posúdenia kvality života pri HS. Toto hodnotenie zahŕňa explicitnejšie merania bolesti, obmedzenia telesnej aktivity a sexuálnej funkcie v spojitosti s HS. Cieľom tohto merania je zachytiť multifaktoriálne skúsenosti pri HS.

Liečba a kvalita života pacientov s HS

Prélom v liečbe hidradenitis suppurativa predstavuje biologická liečba. Účinnosť liečby preparátom etanercept je podobná ako terapia HS liekom adalimumab s markantnou efektívnosťou 50 až takmer 69 % a regresiou symptómov, ako i signifikantným prínosom do života pacientov, ktorým zlepšila liečba kvalitu života [9]. Etanercept, podľa jeho účinkov na ženu v tehotenstve, patrí takisto ako adalimumab do kategórie B.

Infliximab sa v terapii hidradenitis suppurativa preukazuje ako molekula s veľmi vysokou účinnosťou a s markantnými liečebnými výsledkami, medzi ktoré patrí aj 50 až 100 %-ná regresia klinických príznakov choroby. V dvojito-slepej, placebom kontrolovanej štúdií liečby stredne závažného a závažného typu HS infliximabom bol zaznamenaný ústup

sily bolesti, regresia príznakov HS a podstatne zlepšená kvalita života [10]. Pacienti veľmi dobre tolerovali terapiu infliximabom, zaznamenané však boli aj prípady, kedy terapia týmto preparátom zlyhala a bola ukončená [11].

Autori Jemec a kolektív [12] v poslednej kapitole svojej monografie vytvorili terapeutickú schému, podľa ktorej odporúčajú postupovať pri liečbe hidradenitis suppurativa. Je rozpracovaná podľa klinických štádií ochorenia, ktoré vypracoval Hurley. V celej publikácii neuvádza ani jednu zmienku o retinoidoch, ktoré podľa jeho predpokladu nie sú účinné na terapiu HS. Po zhrnutí všetkých doterajších vedomostí, liečba ochorenia ako aj vyliečiteľnosť ochorenia HS závisia od jej skorého zachytenia, najmä v I. štádiu podľa Hurleyho, pretože pri progresii ochorenia a tvorbe sínusových traktov je úspešnosť všetkých terapeutických postupov značne limitovaná.

Záver

Naša práca potvrdila, že najzávažnejší, a teda najbolestivejší stupeň HS súvisí s najnižšou kvalitou života, pričom ženy majú tendenciu hodnotiť kvalitu svojho života horšie ako muži. Ložiská HS na vnútornej strane stehien súvisia s horšou kvalitou života u mužov. U žien zhoršuje kvalitu života tesné oblečenie. Paradoxne kvalitu života zlepšuje potenie a stres. Tieto skutočnosti si vyžadujú ďalšie skúmanie so zameraním na aspekt cvičenia/športu.

Veľmi dôležitá je včasná diagnostika pacientov s HS, nakoľko je to progresívne ochorenie, ktoré výrazne znižuje kvalitu života pacientov s týmto ochorením.

Dostupnosť epidemiologických dát môže výraznou mierou prispieť k potrebe zvýšeniu povedomia o hidradenitis suppurativa, čo môže mať za následok skoršiu diagnostiku, správnu liečbu vedenú k zvýšenej kvalite života pacientov. Ochorenie hidradenitis suppurativa je spájané s mnohými komorbiditami, preto je v liečbe pacientov potrebná multidisciplinárna spolupráca s inými lekármi.

Zber a spracovanie dát o výskyte HS a asociovaných ochorení v Slovenskej republike je mimoriadne dôležitý, preto musí byť vykonaný na profesionálnej úrovni.

Autori vyhlasujú, že nemajú k danej práci žiadne konflikty záujmov, práca vznikla bez finančnej podpory tretích strán.

Literatúra

1. Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach, In: Roenigh RK, Roenigh HH (eds). Dermatologic surgery. Marcel Dekker, New York; 1989, 729-739.
2. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. Br J Dermatol. 2015 Dec;173(6):1546-1549.
3. Patel ZS, Hoffman LK, Buse DC, et al. Pain, Psychological Comorbidities, Disability, and Impaired Quality of Life in Hidradenitis Suppurativa. Curr Pain Headache Rep 21, 49 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0647-3>.
4. Esmann S, Jemec GB. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. Acta Derm Venereol. 2011;91(3):328-332.
5. Onderdijk AJ, Van der Zee HH, Esmann S, Lophaven S, Dufour DN, Jemec GB, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(4):473-8. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04468.x.
6. Von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2001;144(4):809-813.

7. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(2 Pt 1):191-194.
8. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2007;56(4):621-623.
9. Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. In *Br J Dermatol* 2006, no. 154, 726-729.
10. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized double-blind, placebo-controlled crossover trial. In *J Am Acad Dermatol* 2010, no. 62, 205-217.
11. Goertz RS, Konturek PC, Naegel A. 2009. Experience with a long-term treatment of a massive gluteal acne inversa with infliximab in Crohn's disease. In *Med Sci Monit* 2009, no. 15, 14-18.
12. Jemec GB, Revuz J, Leyden JJ. *Hidradenitis suppurativa.* Berlin-Heidelberg-New York; Springer-Verlag, 2006, 204.

INVESTÍCIA DO VZDELANIA PRINÁŠA NAJVYŠŠIE ÚROKY

Benjamin Franklin


mediEdu.sk

vedieť viac.
kedykoľvek. kdekoľvek.

MediEdu.sk je vzdelávací portál pre zdravotníckych pracovníkov pripravený spoločnosťou Novartis. Pre prístup k odborným informáciám zo sveta medicíny sa registrujte na **www.mediEdu.sk**

Inhibícia IL-17 a jej význam v patogenéze Hidradenitis suppurativa

Inhibition of IL-17 and its role in the pathogenesis of Hidradenitis suppurativa

Vorčáková, K.¹, Ballová, A.¹

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

korešpondencia: karolina.vorcakova@uniba.sk

Súhrn

Hidradenitis suppurativa je chronické zápalové ochorenie kože s negatívnym dopadom na kvalitu života pacientov. Liečebné možnosti sú stále obmedzené a problém predstavujú najmä závažnejšie formy HS. Patogenéza ochorenia stále nie je presne objasnená. Na vzniku HS lézií sa uplatňuje genetická predispozícia, vonkajšie faktory a v neposlednom rade imunitná dysregulácia s účasťou viacerých prozápalových cytokínov vrátane IL-17. Ako nová terapeutická možnosť s dobrou účinnosťou sa ukazujú inhibítory IL-17.

Kľúčové slová: Hidradenitis suppurativa, interleukín 17

Abstract

Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory skin disease with negative impact on patients' quality of life. Treatment options are still limited and more severe forms of HS are a particular problem. The pathogenesis of the disease is still unclear. Genetic predisposition, external factors and, last but not least, immune dysregulation involving several pro-inflammatory cytokines, including IL-17, are involved in the development of HS lesions. IL-17 inhibitors have been shown to be a new therapeutic option with good efficacy.

Key words: Hidradenitis suppurativa, interleukin 17

Úvod

Hidradenitis suppurativa (HS) je imunologicky mediované chronické zápalové ochorenie kože charakterizované tvorbou bolestivých uzlov, abscesov a supurujúcich fistúl predilekčne v inverzných lokalizáciách. Prejavy sa začínajú typicky v postpubertálnom období a majú výrazne negatívny vplyv na kvalitu života. Ochorenie HS stále predstavuje diagnostickú, ale aj terapeutickú výzvu pre lekára. Toho času nemáme dostatočné terapeutické možnosti na zvládnutie ťažkých foriem ochorenia. Spolu s medikamentóznou liečbou sú často potrebné aj chirurgické výkony a adjuvantná liečba, ktorá zahŕňa zmenu životného štýlu pacienta a liečbu bolesti. U stredne ťažkej až ťažkej formy HS u pacientov refraktérnych na antibiotickú liečbu je jediným schváleným liečivom v danej indikácii anti-TNF-alfa biologikum – adalimumab. Odporúčané dávkovanie je u pacientov od 16. roku života v dávke 160 mg v týždni 0 80 mg, v týždni 2 a počínajúc týždňom 4 následne 40 mg týždenne. Ak v 16. týždni nedôjde ku klinickej odpovedi (hodnotené HiSCR), je nutné pristúpiť k zmene liečby [1]. Ukazuje sa, že účinnosť anti-TNF-alfa liečby je u pacientov s HS nižšia ako u pacientov so psoriázou alebo reumatologickými a gastroenterologickými indikáciami [2].

Patogenéza HS

Patogenéza HS nie je úplne objasnená, hoci sa zdá, že imunitná dysregulácia hrá kľúčovú úlohu v etiológii ochorenia. Základom v etiopatogenéze HS lézií je oklúzia

vlasového folikulu, vyvolaná keratózou a hyperpláziou folikulárneho epitelu, ktorá v konečnom dôsledku vedie k rozvoju cysty [3]. Vývoj lézie začína folikulárnou oklúziou, ktorá môže byť v niektorých prípadoch spôsobená genetickou predispozíciou, ako sú mutácie γ -sekrétázy [4], a/alebo exogénnymi faktormi, ako je mikroflóra, fajčenie, obezita a/alebo mechanický stres. Porucha dysfunkcie keratinocytov sa podieľa na iniciácii HS. Keratinocyty odvodené z vlasových folikulov pacientov s HS mali v porovnaní so zdravými kontrolami prozápalový fenotyp [5]. Okrem toho sa ukázalo, že kožný mikrobióm pri HS je zmenený v porovnaní so zdravými kontrolami a nevyvážený kožný mikrobióm môže predchádzať rozvoju HS lézií prostredníctvom spustenia aberantnej kožnej imunitnej odpovede [6, 7].

Úloha IL-17 v patogenéze HS

IL-17 je skupinou cytokínov, ktorá pozostáva zo šiestich podtypov: IL-17A–F, z ktorých sú najlepšie popísané IL-17A, C, E a F. IL-17A, C a F sa podieľajú na autoimunitnom zápale [8]. IL-17A a IL-17F pôsobia synergicky s ďalšími cytokínmi a chemokínmi. IL-17C po stimulácii IL-17A a IL-17F zvyšuje produkciu prozápalových cytokínov Th17 lymfocytmi, čím sa vytvára prozápalová spätná väzba. IL-17 ďalej indukuje proteíny LL-37 (katelicidín), S100A7, S100A8, S100A9 zapojené do expresie cytokínov

a proliferácie keratinocytov. Prozápalový efekt IL-17 môže byť terapeuticky inhibovaný väzbou na IL-17RA, IL-17A alebo IL-17F [9].

V nedávnej štúdií sa zistilo, že IL-17C sa podieľa na patogenéze HS a pacienti s HS majú významne zvýšenú mRNA IL-17C v porovnaní so zdravými kontrolami a sú porovnateľné s hladinami pozorovanými pri psoriáze [10].

Úlohe IL-17 v patogenéze HS sa venovalo viacero štúdií. Schlapbach et al. v roku 2011 objavil 30-násobné zvýšenie génovej expresie IL-17 a zhluky IL-17 produkujúcich Th lymfocytov v tkanive lézií HS v porovnaní so zdravou kožou [11]. Matusiak et al. ďalej popísal zvýšené sérové hladiny IL-17 u HS pacientov [12]. Zvýšená expresia IL-17 bola zistená aj v perilezionálnom tkanive a tiež v nepostihnutej koži u HS pacientov, čo poukazuje na subklinický zápalový proces, ktorý predchádza rozvoju aktívnych lézií [9].

Literatúra

1. Vorčáková K, Péčová K, Madleňák M, et al. Hidradenitis suppurativa – terapeutická výzva pre dermatológa. *Dermatol. prax*, 2021, 15(2): 62-67.
2. Hambly R, Kirby B. Biologic survival in hidradenitis suppurativa: much done, more to do. *Br J Dermatol*. 2021, 185(1): 16-17.
3. von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, et al. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol* 2010, 19: 533-537.
4. Wang B, Yang W, Wen W, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science* 2010, 330: 1065.
5. Hotz C, Boniotto M, Guguin A, et al. Intrinsic defect in keratinocyte function leads to inflammation in hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol* 2016; 136:1768-1780.
6. Ring HC, Bay L, Kallenbach K, et al. Normal skin microbiota is altered in pre-clinical hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2017; 97:208-213.
7. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, et al. The follicular skin microbiome in patients with hidradenitis suppurativa and healthy controls. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 897-905.
8. Fletcher JM, Moran B, Petrasca A, et al. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Immunol*. 2020, 201(2): 121-134.
9. Kashetsky N, Mufti A, Alabdulrazzaq S, et al. Treatment Outcomes of IL-17 Inhibitors in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2022, 26(1): 79-86.
10. Navrazhina K, Frew JW, Krueger JG. Interleukin 17C is elevated in lesional tissue of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2019, 182: 1045-1047.
11. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, et al. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2011, 65(4): 790-798.
12. Matusiak Ł, Szczęch J, Bieniek A, et al. Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol*. 2017, 76(4): 670-675.

Hodnotenie účinnosti anti-IL-17 liečby u pacientov s HS

Nedávny systematický prehľad sumarizuje doterajšie výsledky anti-IL-17 liečby. Zahŕňa 16 štúdií so 128 pacientami. Až 64,8 % (n = 83/128) pacientov s HS liečených IL-17 inhibítormi bolo klasifikovaných ako respondéri, čo potvrdzuje, že dráha IL-17 je efektívnym terapeutickým cieľom pri HS [9].

Záver

Hidradenitis suppurativa je stále diagnostickou a terapeutickou výzvou pre dermatovenerológov. Liečebné možnosti sú obmedzené a doteraz schválená anti-TNF-alfa molekula má menšiu účinnosť ako v liečbe psoriázy, v reumatologických a gastroenterologických indikáciách. Ako nová terapeutická možnosť s dobrou účinnosťou sa ukazujú inhibítory IL-17.

*Publikácia tohto článku bola podporená spoločnosťou Novartis Slovakia s.r.o.
SK2206234230*

Skleromyxedém liečený vysokodávkovými imunoglobulínmi – kazuistika

Scleromyxedema treated with high-dose of immunoglobulin (IVIg) – the case report

Rajcigelová, T.¹, Péc, J.¹, Péčová, K. jr.², Adamicová, K.³

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

²Dermatovenerologická neštátna ambulancia Dermabene s.r.o., Turčianske Teplice

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

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Skleromyxedém je zriedkavá, idiopatická, generalizovaná mucinóza so systémovými prejavmi a nejednoznačnými terapeutickými odporúčaniami. Difúzne voskovité papuly spôsobujú tuhnutie kože s výraznou disfiguráciou tváre či dórz rúk. Kožné prejavy sú jedným zo štyroch diagnostických kritérií. Zostávajúce kritériá tvorí histopatologická triáda s prítomnosťou depozície mucínu v papilárnej derme, fibróza a proliferácia fibroblastov, ďalej je to prítomnosť monoklonálnej gamapatie a absencia tyreopatie.

Autori prezentujú kazuistický prípad skleromyxedému s dobrou terapeutickou odpoveďou na podávané vysokodávkové intravenózne imunoglobulíny (IVIg).

Kľúčové slová: mucinóza, skleromyxedém, IVIg

Abstract

Scleromyxedema is a rare, idiopathic, generalised mucinosis with systemic manifestations and no definitive therapeutic guidelines. Diffuse cutaneous waxy papular eruption cause extensive skin tightening with mutilation of the face or hands. Cutaneous presentation is one of four diagnostic criteria for scleromyxedema. The remaining criteria consist of histopathologic triad of mucin deposition in the papillary dermis, fibrosis and fibroblast proliferation, two left are presence of the monoclonal gammopathy and the absence of thyroid disease. The authors present a case report of scleromyxedema with good response to intravenous treatment with high-dose of immunoglobulin (IVIg).

Key words: mucinosis, scleromyxedema, IVIg

Úvod

Mucinózy predstavujú širokú skupinu kožných ochorení, ktorých spoločným znakom je ukladanie bazofilného, jemne zrnitého vláknitého materiálu – mucínu do spojivového tkaniva dermy (dermálne mucinózy), do pilosebaceózných folikulov (folikulárne mucinózy) alebo do epidermy a nádorov z nej pochádzajúcich (epidermálne mucinózy). Najdôležitejšie sú dermálne mucinózy, kde glykozaminoglykány, tiež známe ako mukopolysacharidy sa ukladajú v derme. Glykozaminoglykány predstavujú hlavný extracelulárny polysacharidový komplex. Známe sú štyri typy – heparín, chondroitín, keratan, ktoré sú rôzne sulfátované a nesulfátovaný hyaluronan [1].

Patogénne mechanizmy vedúce k hromadeniu mucínu v koži nie sú doposiaľ objasnené. Kožné mucinózy môžu byť primárne alebo môžu sekundárne sprevádzať rôzne iné zápalové ochorenia. Štatisticky najsignifikantnejšou je papulárna mucinóza (*lichen myxedematosus*) popísaná v súvislosti s HIV infekciou, najpravdepodobnejšie

v dôsledku sekundárne navodenej hypergamaglobulinémie. Abnormálne depozity mucínu môžu byť lokalizované alebo generalizované. Môžu sa prejavovať ako priamy následok dysfunkcie štítnej žľazy, alebo nezávisle pri jej eufunkcii [1, 2].

Klasifikáciu mucinóz, ako aj možnosti liečby, sme bližšie popísali už v predchádzajúcom článku [2]. V predkladanom článku sa autori zameriavajú na terapiu skleromyxedému (SMX) vysokodávkovými imunoglobulínmi.

Kazuistika

Pacientom bol 62-ročný muž, nefajčiar s arteriálnou hypertenziou, dyslipidémiou, hyperurikémiou a metabolickým syndrómom. Prvé kožné prejavy pacient pozoroval pred dvomi rokmi vo forme drobných papuliek na dorze rúk, po čase sa pridružila celková stuhnutosť kože s maximom v oblasti tváre – najmä okolia nosa, úst

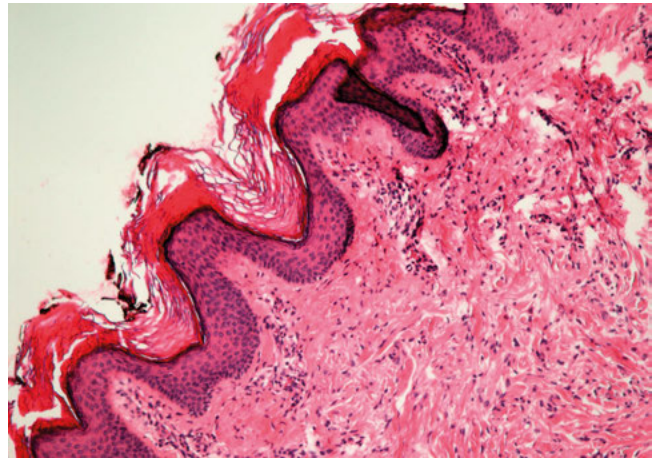
s limitáciou ich otvorenia. V oblasti koreňa nosa (Obr. 1), čela, okolia úst, retroaurikulárne, pri vnútorných očných kútikoch a v oblasti metatarzov boli prítomné tuhé papulky až uzlíky sfarbenia kože (Obr. 2). Spočiatku bol pacient liečený lokálnym metronidazolom, kombinovaným prípravkom s rezorcínom, kyselinou salicylovou a kyselinou boritou s miernym zlepšením v prvých mesiacoch. Po troch mesiacoch nastalo zhoršenie a bola realizovaná biopsia z oblasti tváre s histologickým obrazom zmien v hornej derme s prítomnosťou mucínu, disperzne zmnožených fibrocytov a miernou prítomnosťou zápalových buniek medzi kolagénovými vláknami dermy. Nálezy svedčili pre neohraničenú formu mucinózy (Obr. 3). Po stanovení diagnózy bol pacient nastavený na terapiu medrolomom v úvodnej dávke 16 mg p.o. Na danej terapii sa lokálny nález ustálil a kožné zmeny neprogredovali. Ambulantne bola zvažovaná terapia systémovými retinoidmi, ktoré však po zhodnotení lipogramu boli kontraindikované, rovnako ako aj terapia metotrexátom. Vzhľadom na lokálny nález pacient podstúpil ďalšie biopsie kože z dorza pravej ruky a z oblasti pravého obočia za účelom vylúčenia folikulotropnej formy *mycosis fungoides*. Histologické vyšetrenie túto diagnózu nepotvrdilo a v oboch vzorkách bola potvrdená mucinóza kože (Obr. 4).



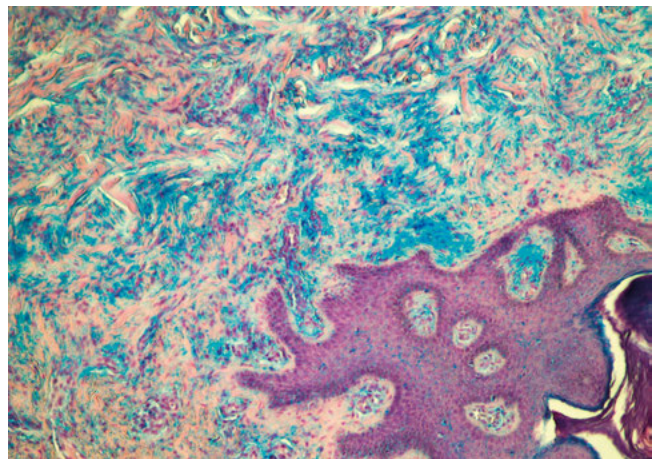
Obr. 1 • Ložiská mucinózy v podobe mnohopočetných splyvajúcich papúl koreňa nosa a priľahlej časti čela



Obr. 2 • Dorzum ľavej ruky, po ukončení jedného cyklu IVIg terapie



Obr. 3 • Excízia kože s keratózou typu „church spire“ (HE, obj. 20x)



Obr. 4 • Mucinóza kože. Derma s infiltráciou kyslých mukopolysacharidov (alcian blue, obj. 20x)

Za účelom vylúčenia súbežne prebiehajúceho nádorového ochorenia boli vyšetrené onkomarkery so záchytným elevácie NSE (neurón špecifická enoláza). Doplňujúce CT vyšetrenie hrudníka a abdomenu nepreukázalo žiadne tumorózne zmeny, avšak bola prítomná inguinálna lymfadenitída, reaktívna lymfadenopatia (mezenterálna, intraabdominálna a retroperitoneálna) a incipientné známky mezenterickej panikulitídy. Doplňujúce ultrasonografické vyšetrenie inguinálnych lymfatických uzlín preukázalo ich reaktívne zmeny. Z neurologického hľadiska bol pacient bez predpokladanej neurologickej malignity, čo potvrdilo aj CT vyšetrenie mozgu. Kolonoskopické vyšetrenie odhalilo divertikle sigmy, výraznejšiu venóznou kresbu ampuly rekta a vnútorné hemoroidy I. stupňa. Histologizácia vzoriek bola bez nálezů malígnych zmien. Pre eleváciu paraproteínu v sére po hematologickom vyšetrení pacient absolvoval biopsiu kostnej drene, kde bola potvrdená klonálna proliferácia plazmocytov s rozsahom cca 10 %, čo bolo na hranici medzi MGUS (monoklonálna gamapatia nejasného významu) a počínajúcim plazmocytovým myelómom. RTG lebky a dlhých kostí nepreukázali žiadne osteolytické ložiská. Genetika kostnej drene bola negatívna. Za účelom vylúčenia

kardiomyopatie bolo realizované echokardiografické vyšetrenie srdca s nálezom hypokinézy zadnej a spodnej steny. Kompletnú diagnostiku doplnilo histologické vyšetrenie lymfatickej uzliny z pravej ingviny s obrazom nešpecifickej chronickej lymfadenitídy, bez jednoznačných známkov primárnej alebo sekundárnej malignity.

Hladina hormónov a protilátok proti štítnej žľaze boli v referenčných hodnotách ako aj krvný obraz s diferenciálom a parametre autoimunitného panelu (celkové ANA, anti ds-DNA, anti Ro/SSA, anti La/SSB, anti RNP 70, anti ribonucleoprotein, anti Scl 70, anti Jo1, anti histon, anti centroméra). Boli zistené len mierne posuny v základnej biochémii – mierne elevovaná glukóza nalačno s glykovaným hemoglobínom na hornej hranici normy, mierna elevácia kyseliny močovej, hladina β 2 mikroglobulínu bola 3,74 (referenčné hodnoty 0,97 – 2,64), hodnota laktátdehydrogenázy bola v norme, kappa a lambda reťazce ako aj ich pomer boli v medziach normy, bol zachytený paraproteín na gamma frakcii s hodnotou 5,8 g/l, Bence-Jonesová bielkovina v moči nebola vyšetrená pre nízke hladiny bielkovín v moči. Imunoglobulíny A, E, M, G boli v rámci referenčných hodnôt. Sérologické vyšetrenie borélií, chlamýdií pneumoniae, mykoplaziem pneumoniae a yersínií nepreukázalo akútne prebiehajúcu infekciu, negatívne boli aj vírusy hepatitíd, toxoplazmy, toxocary a echinokoky.

Po vyhodnotení všetkých nálezov a laboratórnych výsledkov bola zahájená liečba vysokodávkovými imunoglobulínmi (IVIg) v celkovej dávke 70 g, rozdelené do troch po sebe nasledujúcich dní, v mesačných cykloch. Na liečbe IVIg došlo k postupnému vyhladzovaniu kožných lézií, predovšetkým v oblasti tváre a zlepšeniu mimiky.

Diskusia

SMX a lichen myxedematosus patria medzi primárne kutánne mucinózy s absenciou thyreopatie. SMX je systémová forma, známa tiež ako generalizovaný a sklerodermoidný LM alebo Arndt–Gottron disease prejavujúci sa generalizovanými voskovými papulkami, sklerodermoidnými papulami a monoklonálnou gamapatiou. Lokalizovanú formu predstavuje LM s prejavmi limitovanými na kožu, prezentujúci sa belavými, tuhými voskovými papulami bez nálezu monoklonálnej gamapatie [3].

Účinnosť IVIg terapie je popisovaná v terapii dermatomyozitídy, autoimunitných bulózných dermatóz, sklerodermie a iných fibrotizujúcich ochorení [4]. Aj napriek neštandardizovaným terapeutickým postupom sa IVIg terapia radí k prvolíniovým liečivám u pacientov so SMX. Liečivá IVIg terapie sa podávajú v dávke 2g/kg hmotnosti rozdelené do 2 – 5 nasledujúcich dní v 4-týždňových cykloch. Klinické zlepšenie kožných a extrakutánnych symptómov je viditeľné po ukončení prvého alebo až druhého cyklu liečby. V prípade miernejších prejavov môže byť použitá aj redukovaná dávka 0,4 – 0,5 g/kg hmotnosti 1-krát mesačne. Prerušenie terapie

vo väčšine prípadov vedie k recidíve, z tohto dôvodu je na udržanie remisie odporúčaná udržiavacia dávka IVIg podávaná v 6 – 8-týždňových cykloch. Terapeutická odpoveď sa má vyhodnotiť po 6-tich mesiacoch. V prípade, že nedôjde ku klinickému zlepšeniu, má sa liečba ukončiť [5].

V súvislosti s mechanizmom účinku IVIg terapie u pacientov so SMX je známych viacero hypotéz zahrňujúcich inaktiváciu protilátok prostredníctvom antiidiotypových protilátok, elimináciu cirkulujúcich imunokomplexov, blokádu Fc receptoru v retikuloendoteliálnych bunkách, reguláciu celulárnej imunitnej odpovede, produkciu cytokínov a zníženie tvorby alebo inhibíciu cirkulujúcich faktorov, ktoré sú zodpovedné za stimuláciu fibroblastov [6, 7].

Vedľajšie účinky pri podávaní IVIg terapie sú zväčša mierne, samolimitujúce a môžu byť zmiernené pri spomalení podávania infúzie. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí cefalea, zimnica, nával tepla, artralgie, myalgie, teplota, torakalgie, abdominalgie, nauzea, tachykardia, erytém v mieste aplikácie. Zvýšenú pozornosť treba venovať pacientom so zvýšeným kardiálnym rizikom a s anamnézou tromboembolických príhod. Predpokladá sa, že liečivá IVIg terapie môžu prechodne spôsobiť relatívne zvýšenie viskozity krvi a tým spôsobiť tromboembolické príhody u pacientov so zvýšeným kardiálnym rizikom alebo u pacientov s pozitívnou anamnézou na tromboembolizmus [8].

Vo všeobecnosti je však terapia IVIg efektívna v liečbe SMX s dobrým bezpečnostným profilom a mala by byť prvou voľbou najmä u pacientov s rýchlou progresiou, dermatoneurologickým syndrómom alebo pri postihnutí vnútorných orgánov [5, 9].

Prezentovaná kazuistika potvrdila bezpečnosť a účinnosť IVIg terapie aj napriek nižšej podávanej dávke (1g/kg). U pacienta došlo k postupnému vyhladzovaniu papúl, s tendenciou k ich regresii, zlepšeniu mimiky a subjektívnemu zlepšeniu v súvislosti s otvorením úst už po ukončení prvého cyklu. Keďže hladina paraproteínu nekoreluje s efektívnosťou liečby IVIg, bude pacient naďalej sledovaný hematológom pre možný vývoj plazmocytového myelómu. Hoci prechod do mnohopočetného myelómu sa odhaduje na menej než 10 % prípadov, aj napriek tomu, že u týchto pacientov je nález miernej plazmocytózy v kostnej dreni bežný [10].

Záver

Terapia IVIg je účinnou a bezpečnou voľbou u pacientov s diagnózou SMX v dávke 2g/kg hmotnosti, avšak aj nižšie dávkovanie pri limitovaných prejavoch môže byť dostačujúce, podobne ako v nami prezentovanej kazuistike. Liečba IVIg poskytuje dostatočný terapeutický efekt, prevenciu progresie ochorenia, a tak ponúka pacientom možnosť dlhšieho a kvalitnejšieho života. Hlavným problémom naďalej zostáva vysoká cena, pomerne zdĺhavá aplikácia liečiva a predpoklad dlhodobého podávania.

Literatúra

1. Patterson JW, FACP, FAAD, Cutaneous mucinoses in Weedon's Skin Pathology, Fifth edition, 2021, Elsevier Health Sciences UK, ISBN: 9780702075827.
2. Rajcigelová T, Péč J, Adamicová K. Skleromyxedém asociovaný s MGUS s podozrením progresie do mnohopočetného myelómu. Liečba dermatovenerologických ochorení. 2019;2: 14-19.
3. Shenoy A, Steixner J, Beltrani V, Gottlieb A. Discrete Papular Lichen Myxedematosus and Scleromyxedema with Hypothyroidism: A Report of Two Cases. Case Rep Dermatol. 2019;11: 64-70.
4. Rutter A, Luger ThA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. J Am Acad Dermatol. 2001; 44: 1010-1024.
5. Haber R, Bachour J, El Gemayel M. Scleromyxedema treatment: a systematic review and update. Int. Journal of Dermatol. 2020; 59(10):1191-1201.
6. Lister R, Jolles S, Whittaker S, et al. Scleromyxedema: response to high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg). J Am Acad Dermatol 2000; 43: 403-408.
7. Kulczycki A, Nelson M, Eisen A, et al. Scleromyxedema: treatment of cutaneous and systemic manifestations with high-dose intravenous immunoglobulin. Br J Dermatol 2013; 149: 1276-1281.
8. Binitha MP, Nandakumar G, Thomas D. Suspected cardiac toxicity to intravenous immunoglobulin used for treatment of scleromyxedema. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74: 248-250.
9. Lin CHNA, Cooles FAH, Meggitt SJ, Griffiths B. Treatment of scleromyxedema with intravenous immunoglobulin. Rheumatology, 2020; 59 (2): 39.
10. Cokonis Georgakis CD, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR. Scleromyxedema. Clin Dermatol 2006; 24: 493-497.

Nová možnosť liečby atopickej dermatitídy⁷

CIBINQO

(abrocitinib) tablety 100 mg
200 mg

CIBINQO je perorálny inhibítor JAK1, ktorý umožní¹⁻⁴:



KONTROLU

Významné zhojenie kože už v 12. týždni
a pretrvávajúca kontrola ochorenia v 48. týždni liečby.^{1,5}



RÝCHLOSŤ

Rýchle zmiernenie svrbenia, superiorita liečby CIBINQO 200 mg
+ TCS oproti dupilumabu + TCS v 2. týždni v zmiernení svrbenia,
významné výsledky už 4. deň liečby.^{1,6}



FLEXIBILITU

Jedna tableta jedenkrát denne k dispozícii v niekoľkých dávkach,
s možnosťou kombinácie s medikamentóznou lokálnou liečbou,
čo umožňuje nastaviť liečbu pacientovi na mieru podľa jeho
individuálnych potrieb.^{1-3,7,8}

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si, prosím, preštudujte úplné znenie Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie je potrebné hlásiť na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: +421 2 507 01 206, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk, formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/> alebo miestnemu zástupcovi držiteľa rozhodnutia o registrácii humánneho lieku: spoločnosti Pfizer Luxembourg SARL, o. z., Pribinova 25, 811 09 Bratislava, e-mail: SVK.AEReporting@pfizer.com.

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU CIBINQO 50 mg filmom obalené tablety, CIBINQO 100 mg filmom obalené tablety, CIBINQO 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg, 100 mg alebo 200 mg abrocitinibu. **Lieková forma:** Filmom obalená tableta (tableta). **Charakteristika:** Abrocitinib je inhibitor Janusovej kinázy (JAK1). **Farmakoterapeutická skupina:** iné dermatologiká; liečivá na dermatitídy, s výnimkou kortikosteroidov; ATC kód: D11AH08. **Indikácie:** liečba stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu. **Dávkovanie:** Odporúčaná začiatková dávka je 200 mg jedenkrát denne. Začiatková dávka 100 mg jedenkrát denne sa odporúča pre pacientov vo veku \geq 65 rokov. Pre iných pacientov, ktorí môžu mať prospech zo začiatkovej dávky 100 mg. Počas liečby sa dávka môže znížiť alebo zvýšiť na základe znášanlivosti a účinnosti. Na udržiavaciu liečbu sa má zvoliť najnižšia účinná dávka. Maximálna denná dávka je 200 mg. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, aktívne závažné systémové infekcie vrátane tuberkulózy (TBC), ťažká porucha funkcie pečene, gravidita a dojčenie. **Špeciálne upozornenia:** U pacientov liečených abrocitinibom boli hlásené závažné infekcie. Liečba sa nesmie začať u pacientov s aktívnou závažnou systémovou infekciou. Pacientovi, u ktorého sa počas liečby vyvinie nová infekcia, sa musia promptne urobiť kompletné diagnostické testy a musí sa začať s príslušnou antimikrobiálnou liečbou. Abrocitinib sa nesmie podávať pacientom s aktívnou TBC, u pacientov s novodiagnostikovanou latentnou TBC alebo predchádzajúcou neliečenou latentnou TBC sa pred začiatkom liečby musí začať preventívna liečba latentnej TBC. U pacientov bola hlásená reaktivácia vírusov, ak sa u pacienta vyvinie herpes zoster, musí sa zvoliť dočasné prerušenie liečby, až kým epizóda neodizoluje, pred začiatkom liečby a počas liečby sa má realizovať skrúpný na vírusovú hepatitídu v súlade s klinickými usmerneniami. Počas liečby alebo krátko pred ňou sa má vylúčiť používanie živých oslabených očkovacích látok. Pred začiatkom liečby týmto liekom sa odporúča, aby pacienti mali aktuálne všetky imunizácie vrátane profylaktických očkování proti herpes zoster v súlade s aktuálnymi odporúčaniami pre očkovanie. U pacientov s vysokým rizikom hlboké žilovej trombózy/plúcnej embólie sa musí abrocitinib používať s opatrnosťou. Rizikové faktory, ktoré sa musia brať do úvahy pri stanovovaní pacientovho rizika DVT/PE, zahŕňajú vyšší vek, obezitu, DVT/PE v anamnéze, protrombotickú poruchu, používanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substituúnej terapie, prípady, keď pacienti podstupujú veľký chirurgický zákrok alebo sú dlhšie imobilizovaní. Pred začiatkom liečby abrocitinibom sa má zvážiť riziká a prínosy liečby u pacientov so známou malignitou inou ako úspešne liečenou NMSC alebo rakovinou krčka maternice in situ alebo pri zvažovaní pokračovania liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita. U pacientov so zvýšeným rizikom rakoviny kože sa odporúča pravidelné kožné

vyšetrenie. Liečba abrocitinibom sa nesmie začať u pacientov, ktorí majú počet krvných doštičiek $< 150 \times 10^9/\text{mm}^3$, ALC $< 0,5 \times 10^9/\text{mm}^3$, ANC $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ alebo ktorí majú hodnotu hemoglobínu < 10 g/dl. U pacientov s vysokou záťažou kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi sa musia zvážiť riziká a prínosy abrocitinibu v porovnaní s inými dostupnými terapiami atopickej dermatitídy. Ak sa zvolí liečba abrocitinibom, musia sa implementovať intervencie na manažment lipidových koncentrácií v súlade s klinickými odporúčaniami. Bezpečnostný profil pozorovaný u starších pacientov bol podobný ako bezpečnostný profil u dospelých populácie s výnimkami: vyšší podiel pacientov vo veku 65 rokov a starších ukončil klinické skúšania a mali vyššiu pravdepodobnosť závažných nežiaducich reakcií, vývoja nízkeho počtu krvných doštičiek a nízkych hodnôt ALC. Miera incidencie herpes zoster bola vyššia. Neodporúča sa súčasné používanie abrocitinibu s biologickými modulátormi a silnými imunosupresivami, pretože nie je možné vylúčiť riziko aditívnej imunosupresie. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktóзовou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. **Interakcie:** Abrocitinib sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom enzýmov CYP2C19 a CYP2C9 a v menšom rozsahu prostredníctvom enzýmov CYP3A4 a CYP2B6 a jeho aktívne metabolity sa vylučujú obličkami a sú substrátmi transportéra organických aniónov 3 (OAT3). Preto môžu byť expozície abrocitinibu a/alebo jeho aktívnych metabolitov ovplyvnené liekmi, ktoré inhibujú alebo indukujú tieto enzýmy a transportér. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné účinky abrocitinibu v interakčných štúdiách s perorálnymi antikoncepčnými látkami. Pri súbežnom používaní abrocitinibu s dabigatránom sa musí postupovať s opatrnosťou. In vitro je abrocitinib induktorom enzýmov CYP2B6 a CYP1A2 a induktorom a inhibítorom enzýmov CYP2C19. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaducimi reakciami sú nevoľnosť (15,1 %), bolesť hlavy (7,9 %), akné (4,8 %), herpes simplex (4,2 %), zvýšená kreatinínofosfokináza v krvi (3,8 %), vracanie (3,5 %), závraty (3,4 %) a bolesť v hornej časti brucha (2,2 %). Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami sú infekcie (0,3 %). **Gravidita a laktácia:** CIBINQO je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** CIBINQO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Táto skrátaná informácia o lieku je určená pre odbornú verejnosť. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred podaním lieku sa oboznámiť s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum aktualizovania skrátenéj informácie o lieku:** 26.4.2022 **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Europe MA EELG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgicko. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o. z., tel.: +421 2 3355 5500 **Upravené podľa SPC schváleného Európskou agentúrou pre lieky (EMA) dňa 17.12.2021.**

TCS zahŕňajú lokálne kortikosteroidy s nízkou až strednou účinnosťou, lokálne inhibítory kalcineurínu alebo lokálne inhibítory fosfodiesterázy 4 podľa pokynov protokolu JADE COMPARE. Bola požadovaná tiež nemedikamentózna topická liečba.¹ **JAK** – Janusova kináza; **LTE** – dlhodobá predĺžená fáza

Literatúra: 1. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1101-1112. 2. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. *Lancet.* 2020;396(10246):255-266. 3. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):863-873. 4. Boeri M, Sutphin J, Hauber B, et al. *J Dermatolog Treat.* 2020 Nov 2;1-10. doi:10.1080/09546634.1832185. 5. Reich K, Silverberg JI, Papp K, et al. Presented at the Revolutionizing Atopic Dermatitis Virtual Conference; 13 June, 2021. 6. Ständer S, Yosipovitch G, Simpson EL, et al. Presented at the American Academy of Dermatology Virtual Meeting Experience 2021; 23-25 April, 2021. 7. Súhrn charakteristických vlastností lieku CIBINQO, december 2021. 8. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. *J Am Acad Dermatol.* Published online 17 August, 2021. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.075.



PFIZER Luxembourg SARL, o. z., Pribinova 25, 811 09 Bratislava, www.pfizer.sk

Non-uremická kalcifylaxia u pacientky liečenej na systémový lupus erythematosus – kazuistika

Non-uremic calciphylaxis in a patient treated for systemic lupus erythematosus – the case report

Ballová, A.¹, Vorčáková, K.¹, Rajcigelová, T.¹, Hurtová T.¹, Adamicová, K.², Pěč, J.¹

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

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

korešpondencia: ballova26@uniba.sk

Súhrn

Autori prezentujú kazuistiku 62-ročnej pacientky liečenej na systémový lupus erythematosus, ktorý vznikol približne v rovnakom čase ako indurované kožné lézie s následnou formáciou nehojajich sa defektov. Diagnóza kalcifylaxie bola potvrdená až zo štvrtej biopsie kože. Ide o jeden z mála publikovaných prípadov non-uremickej kalcifylaxie, pri ktorej sú prítomné viaceré rizikové faktory vrátane ochorenia lupus erythematosus a systémovej kortikosteroidnej liečby.

Kľúčové slová: kalcifylaxia, systémový lupus erythematosus

Abstract

The authors present a case report of a 62-year-old patient treated for systemic lupus erythematosus, which developed at approximately the same time as indurated skin lesions with subsequent formation of non-healing ulcers. The diagnosis of calciphylaxis was confirmed only from the fourth skin biopsy. This is one of the few published cases of non-uremic calciphylaxis in which several risk factors are described, including lupus erythematosus and systemic corticosteroid therapy.

Key words: calciphylaxis, systemic lupus erythematosus

Úvod

Kalcifylaxia je vzácne ochorenie, charakterizované ischémiou až nekrózou kože v dôsledku kalcifikácie cievnej steny a následného uzáveru ciev v podkožnom tukovom tkanive a dermis [1]. Mortalita u pacientov s kalcifylaxiou je pomerne vysoká, v rozmedzí 30 až 80 % [2]. Väčšina pacientov zomiera na sepsu a zlyhanie vnútorných orgánov [3]. Patogenéza ochorenia nie je presne objasnená, no popísané sú viaceré rizikové faktory zahrňujúce terminálne štádium ochorenia obličiek, ženské pohlavie, obezitu, hyperparatyreózu, hyperkalcémiu, hyperfosfatémiu, autoimunitné ochorenia a ďalšie [4]. Prezentujeme ojedinelý prípad non-uremickej kalcifylaxie asociovej so systémovým lupus erythematosus.

Kazuistika

Pacientkou je 62-ročná žena s 5 rokov trvajúcimi indurovanými léziami, ktoré sa tvorili spočiatku na ramene, neskôr v oblasti chrbta a gluteí. Postupne sa v centre ložísk vytvorili ulcerácie a drobné, na pohmat tuhé noduly (Obr. 1).

Anamnesticky približne v rovnakom období ako vznikli kožné lézie, bol pacientke diagnostikovaný systémový lupus erythematosus (SLE) indukovaný liekmi (antikonzulzívami),

pre ktorý bola dispenzarizovaná u reumatológa. V úvode bola liečená hydroxychlorochínom v kombinácii s kortikosteroidmi. Neskôr bol k liečbe pridaný cyklosporín A, no pre rozvoj arteriálnej hypertenzie bol po 3 rokoch vysadený.



Obr. 1 • Non-uremická kalcifylaxia. Lividno-erytematózne indurované ložisko v pravej gluteálnej oblasti s drobnými ulceráciami

Pacientke bol v minulosti extirpovaný meningeóm, na kontrolnej MR mozgu s popísaným rezíduom tumoru. Pre daný nález a anamnézu sekundárnej epilepsie bola sledovaná neurológom. Z ďalších komorbidít sa liečila na autoimunitnú tyreoiditídu v štádiu subklinickej hypofunkcie a syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

V troch excíziách kože nebola potvrdená diagnóza kalcifylaxie. Prvé histologické vyšetrenie preukázalo suspektný obraz cirkumskriptnej sklerodermie. V nasledujúcich dvoch histologických vyšetreniach bol popísaný nález invertovanej folikulárnej keratózy a kalcifikujúcej panikulitídy. Vyšetrením autoimunitného panelu bola zistená pozitivita anti-dsDNA, ACLA-IgM, ACLA-IgG. C3 zložka komplementu a hodnota leukocytov v krvnom obraze bola znížená. Hladina kalcia, fosfátov aj parathormónu v sére bola v norme, CRP hranične elevované, sodík a chloridy znížené pri základnom ochorení SIADH. Na spirometrii bola zistená obštrukcia v periférnych dýchacích cestách. CT vyšetrenie hrudníka preukázalo bilaterálne mikronodulárny proces. Quantiferon test bol negatívny. Sérologickým vyšetrením sa zistila pozitivita protilátok proti *Borrelia burgdorferi* v IgM aj IgG triede. Po konzultácii infektológa bol do liečby pridaný cefuroxim 500 mg 2x1 tbl na 21 dní.

Posledným histologickým vyšetrením z hlbokjej excízie kože bol zistený obraz kože krytej hyperplastickou epidermou s kompaktnou keratózou, dermis s ložiskami chronického aktívneho zápalu (Obr. 2) a početným nálezom drúz kalcia (Kossa+) (Obr. 3), s menšími ložiskami hemosiderínu (Pearls+). Depozity kalcia boli prítomné aj v niektorých stenách dystroficky zmenených ciev dermis. Imunohistochemicky bola zistená prítomnosť histiocytov, CD3+ T-lymfocytov a CD20+ B-lymfocytov. Nález podporil klinickú diagnózu kalcifylaxie.

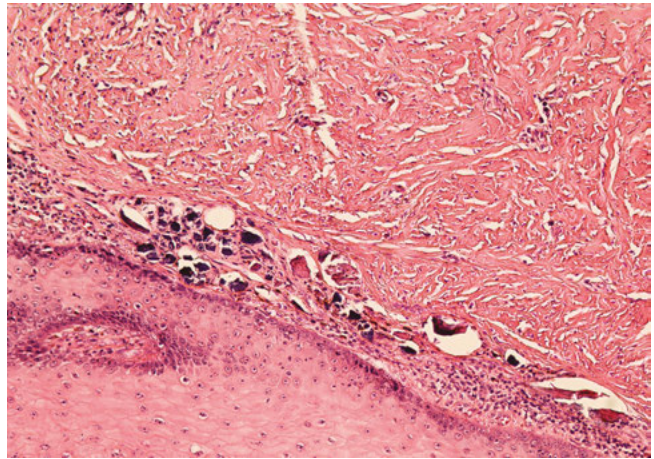
Na odporúčanie reumatológa bol v liečbe ponechaný hydroxychlorochín v kombinácii s kortikosteroidmi vzhľadom na vysokú protilátkovú aktivitu SLE.

Diskusia

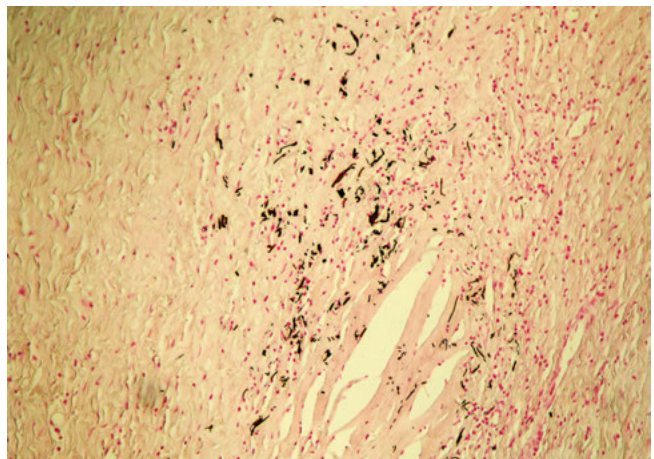
Kalcifylaxia je vzácné a potencionálne život ohrozujúce ochorenie charakterizované kalcifikáciou cievnej steny s následným uzáverom malých ciev v podkožnom tukovom tkanive a dermis, v dôsledku ktorej vznikajú bolestivé ischemické kožné lézie [1].

Patogenéza tohto ochorenia je málo preskúmaná, avšak identifikovaných bolo viacero rizikových faktorov. Pacienti s terminálnym štádiom obličkového ochorenia sú postihnutí najčastejšie (uremická kalcifylaxia). Ďalšími nepriaznivými faktormi sú ženské pohlavie, obezita, hyperparatyreóza, hyperkalcémia, hyperfosfatémia, hyperkoagulačný stav (deficit proteínu C a S), antifosfolipidový syndróm, autoimunitné ochorenia ako reumatoidná artritída a SLE, užívanie glukokortikoidov, vysokých dávok vitamínu D, warfarín a chemoterapia. Kalcifylaxia u pacientov so zachovanými renálnymi funkciami sa označuje ako non-uremická [4].

Asociácia medzi kalcifylaxiou a systémovým lupus erythematosus je zriedkavá. V roku 2012 bol popísaný prípad 34-ročnej pacientky s kalcifylaxiou a SLE bez



Obr. 2 • Kalcinóza kože. Pod hyperplastickou epidermou v hornej časti fibróznej dermy nachádzame drúzy kalcia (HE, 20x)



Obr. 3 • Disperzne distribuované ložiská kalcia v derme (impregnácia podľa Kossu, obj. 20x)

renálneho zlyhávania alebo hyperparatyreózy. Napriek pulznej kortikoidnej liečbe a intravenóznemu podávaniu cyklofosfamidu, spočiatku s dobrou klinickou odpoveďou, pacientka po dvoch týždňoch po ukončení liečby exitovala [5].

V neskoršej práci autori publikovali kazuistiku 54-ročnej obéznej pacientky so SLE a anamnézou nefritídy, u ktorej v čase vzniku lézií kalcifylaxie kože boli renálne parametre v medziach normy. Vyšetrené hodnoty kalcia, fosfátov, parathormónu a vitamínu D3 v sére boli v norme. V liečbe kalcifylaxie bol podávaný tiosulfát sodný, cinacalcet, sevelamer a pamidronát. Pacientka podstupovala zároveň hyperbarickú oxygenoterapiu. Po troch týždňoch hospitalizácie však zomrela na závažnú pľúcnu infekciu so sepsou [4].

V roku 2021 bol zverejnený ďalší prípad non-uremickej kalcifylaxie u 41-ročnej pacientky liečenej na systémový lupus erythematosus a anti-fosfolipidový syndróm, u ktorej aplikácia tiosíranu sodného a hyperbarickej oxygenoterapie viedla ku kompletnému zhojeniu ulcerácií [6].

Klinický obraz tohto ochorenia je rôznorodý. V literatúre sa uvádza niekoľko typov lézií: nekrotické ulcerácie, livedo racemoso, hemoragické makuly a buly a induované tumory [4]. Vredy pri kalcifylaxii sú hlboké, splývajúce a nadobúdajú hviezdovitý vzhľad. Zasahujú oblasti bohaté na podkožný tuk (brucha, boky, proximálna časť stehien, gluteá). Spodina defektu býva s čiernym príškvarom. Okrem kože môžu byť postihnuté aj ďalšie orgány (pľúca, kostrové svalstvo, pankreas, mozog, oči, zažívaci trakt) [7].

Diagnózu je možné stanoviť na základe klinického obrazu a pomocou histologického vyšetrenia. Preferovaná je hlboká biopsia z okraja lézie zachytávajúca podkožný tuk. V histologickom obraze sú typické depozity kalcia v stene ciev, subintimálna fibroplázia a trombotické zmeny ciev dermis a podkožného tkaniva. Kalcifikáty môžu byť prítomné aj v dermis (v okolí ciev potných žliaz) a septách tukového tkaniva. Prínosom môžu byť aj neinvazívne metódy ako RTG a CT vyšetrenie. Laboratórne vyšetrenia pri kalcifylaxii sú nešpecifické. Väčšina pacientov má normálne hodnoty fosfátov, kalcia aj parathormónu [7].

Manažment kalcifylaxie často vyžaduje multidisciplinárny prístup. Cieľom liečby je zníženie miery kalcifikácie cievnej steny, obnova krvného prietoku, liečba chronických defektov, prevencia infekcie a úľava od bolesti [7].

Dôležitá je normalizácia hodnôt kalcia a fosfátov (zníženie príjmu v strave, medikamentózne ovplyvnenie a u dialyzovaných pacientov správna frekvencia hemodialýz) [8]. Na zvýšenie hladiny parathormónu je možné použiť cinacalcet. U pacientov s primárnou hyperparatyreózou by mala byť zvažovaná paratyreoidektómia [9].

U dialyzovaných pacientov je štandardnou liečbou tiosulfát sodný, ktorý vychytáva kalcium uložené v stenách ciev. Taktiež pôsobí ako antioxidant neutralizujúci voľné kyslíkové radikály, ktoré spôsobujú vazokonstrikciu, trombózu a zápal. Bisfosfonáty inhibujú tvorbu hydroxyapatitu kalcia, majú protizápalový účinok a môžu zmierniť bolesť a závažnosť kožných lézií. Priaznivo môže pôsobiť vitamín K, ktorý spomaľuje progresiu kalcifikácie koronárnych artérií [7].

Nevyhnutnou súčasťou liečby je správna starostlivosť o ranu – odstránenie devitalizovaného tkaniva, použitie vhodných lokálnych antiseptických prípravkov, prípravkov zlepšujúcich hojenie rán a krytia. Cieľom je prevencia sekundárnej infekcie, ktorá by mohla spôsobiť sepsu u pacienta. Ďalšou možnosťou na zlepšenie hojenia rany je hyperbarická komora [8].

Mortalita tohto ochorenia je v rozmedzí od 30 % u pacientov bez rozvoja ulcerácie do 80 %, pokiaľ došlo k ulcerácii ložísk [2]. Sepsa a zlyhanie vnútorných orgánov sú hlavnými príčinami úmrtia [3].

Literatúra

1. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018, 378(18): 1704-1714.
2. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis.* 2004, 43(6): 104-1108.
3. Magro CM, Simman R, Jackson S. Calciphylaxis: a review. *J Am Col Certif Wound Spec.* 2011, 2(4): 66-72.
4. Abrantes PG, Castañon MCMN, Rochael MC, et al. Calciphylaxis in Systemic Lupus Erythematosus: A Diagnostic Challenge. *J Clin Rheumatol.* 2021, 27(8S): 398-400.
5. Aliaga LG, Barreira JC. Calciphylaxis in a patient with systemic lupus erythematosus without renal insufficiency or hyperparathyroidism. *Lupus.* 2012, 21(3): 329-331.
6. Tsuchiya K, Endo C, Kondo A, et al. A case of non-uremic calciphylaxis associated with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *J Dermatol.* 2021, 48(4): 157-158.
7. Kristlová H, Bočková J, Horažďovský J, et al. Apremilast v léčbě ulcerací při suspektní non-uremické kalcifylaxii. Popis případu. *Čes-slov Derm.* 2021, 96 (3): 142-147.
8. Bajaj R, Courbebaisse M, Kroshinsky D, Thadhani RI, Nigwekar SU. Calciphylaxis in Patients With Normal Renal Function: A Case Series and Systematic Review. *Mayo Clin Proc.* 2018, 93(9): 1202-1212.
9. Nigwekar SU. An unusual case of nonhealing leg ulcer in a diabetic patient. *South Med J.* 2007, 100(8): 851-852.

SIGNIFIKANTNÝ POČET PACIENTOV S POKROČILOU SYSTÉMOVOU MASTOCYTÓZOU NIE JE DIAGNOSTIKOVANÝCH VÔBEC ALEBO SÚ DIAGNOSTIKOVANÍ NESPRÁVNE ^{1,2}



VIETE ROZPOZNAŤ POKROČILÚ SYSTÉMOVÚ MASTOCYTÓZU NA PRVÝ POHĽAD?

RYDAPT[®]
midostaurín

Indikácia: Rydapt je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s agresívnou systémovou mastocytózou (ASM), systémovou mastocytózou spojenou s hematologickou neopláziou (SM-AHN), alebo mastocytovou leukémiou (MCL).

Rydapt 25 mg mäkké kapsuly. Prezentácia: mäkké kapsuly. Každá mäkká kapsula obsahuje 25 mg midostaurínu. **Indikácie:** Rydapt je indikovaný: • v kombinácii so štandardnou indukčnou chemoterapiou daunorubicínom a cytarabínom a konsolidačnou chemoterapiou vysokými dávkami cytarabínu, pre pacientov s kompletnou odpoveďou s následnou monoterapiou Rydaptom ako udržiavaciu liečbou a u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloidnou leukémiou (AML), s pozitívnou mutáciou FLT3 • ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s agresívnou systémovou mastocytózou (ASM), systémovou mastocytózou spojenou s hematologickou neopláziou (SM-AHN), alebo mastocytovou leukémiou (MCL). **Dávkovanie a spôsob podávania:** • **AML:** Odporúčaná dávka Rydaptu je 50 mg perorálne dvakrát denne. Rydapt sa má podávať 8.-21. deň cyklov indukčnej a konsolidačnej chemoterapie a potom pre pacientov s kompletnou odpoveďou každý deň v monoterapii ako udržiavacia liečba až do relapsu po dobu 12 cyklov pozostávajúcich z 28 dní. • **ASM, SM-AHN a MCL:** Odporúčaná úvodná dávka Rydaptu je 100 mg perorálne dvakrát denne. Liečba má pokračovať, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevykysne neprijateľná toxicita. **Úprava dávkovania:** Manažment nežiaducich reakcií (ADR) môže vyžadovať prerušenie liečby, redukcii dávky alebo ukončenie liečby. **U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek** nie je potrebná úprava dávkovania. **U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek** sú klinické skúsenosti obmedzené a nie sú žiadne údaje u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek. **U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene** nie je potrebná úprava dávkovania. Expozícia midostaurínom a jeho aktívnym metabolitom GGP62221 je podstatne nižšia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Nie sú však k dispozícii údaje o účinnosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, ktoré by naznačovali, že je potrebná úprava dávky. **U pacientov starších ako 65 rokov** nie je potrebná úprava dávkovania. **U detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov** nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť Rydaptu. **Sledovanie počas liečby s Rydaptom:** Stanovenie QT intervalu prostredníctvom EKG sa má zväčšiť, ak sa Rydapt užíva súběžne s liekmi, ktoré môžu predĺžiť QT interval. **Kontraindikácie:** • Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Súbežné podanie silných induktorov CYP3A4, napr. rifampín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), karbamazepín, enzalutamid, fenytín. **Upozorenia:** • **Neutropénia a infekcie:** Rydapt môže spôsobovať ťažkú neutropéniu. Je na zväznenie možné prerušenie liečby. Pravidelne sa majú sledovať počty bielych krviniek, najmä na začiatku liečby. Akákoľvek aktívna závažná infekcia má byť zvládnutá pred začatím liečby Rydaptom. Pacienti užívajúci Rydapt musia byť sledovaní a okamžite manažovaní v prípade prejavov infekcie. • **Porucha funkcie srdca:** V štúdiách ASM, SM-AHN a MCL sa pozorovali prechodné zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory a kongestívne zlyhanie srdca u pacientov liečených Rydaptom. Rydapt sa má používať opatrne u rizikových pacientov a pacienti sa majú starostlivo sledovať na začiatku aj počas liečby. • **Plúcna toxicita:** Intersticiálna choroba pľúc (ILD, Interstitial Lung Disease) a pneumonitída, sa vyskytli u pacientov liečených Rydaptom. Pacienti sa majú sledovať kvôli pľúcny príznakom svedčiacim oILD s alebo bez infekčnej etiológie alebo pneumonitide a liečba Rydaptom sa má prerušiť u pacientov s ≥ 3 stupňom (NCI CTCAE). • **Embryofetálna toxicita, gravidita, dojčenie, ženy v reprodukčnom veku.** Gravidita: Rydapt môže spôsobiť poškodenie plodu. Gravidné ženy musia byť informované o možnom riziku pre plod. Dojčenie: Dojčiacie ženy musia prerušiť dojčenie počas liečby Rydaptom a najmenej 4 mesiace po ukončení liečby. Ženy v reprodukčnom veku: Ženy v reprodukčnom veku musia byť poučené o vykonaní tehotenského testu počas 7 dní pred začatím liečby. Sexuálne aktívne ženy v reprodukčnom veku majú užívať účinnú antikoncepciu počas liečby Rydaptom a najmenej po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby. • **Pediatrickí pacienti:** nemá sa užívať s intenzívnymi pediatrickými kombinovanými chemoterapeutickými režimami pri AML vrátane antracyklínov, fludarabínu a cytarabínu z dôvodu rizika predčasného hematologického zotavenia. **Interakcie:** • **Silné inhibitory CYP3A4:** Opatrnosť je potrebná pri podávaní midostaurínu súběžne so silnými inhibítormi CYP3A4 ako napríklad, ale nie výhradne, sú ketokonazol, ritonavir, klaritromycín a nefazodón, pretože silné inhibitory CYP3A4 môžu významne zvyšovať expozíciu midostaurínu. Je potrebné zvážiť alternatívne lieky alebo sa majú pacienti starostlivo sledovať kvôli toxicite súvisiacej s midostaurínom. • Rydapt je mierny inhibičný účinok na substráty BCRP. Lieky s úzkym terapeutickým rozsahom, ktoré sú substrátmi CYP2B6 alebo substrátmi transportéra BCRP sa majú používať s opatrnosťou pri podávaní súběžne s midostaurínom a môže byť potrebná úprava dávky na udržanie optimálnej expozície. **Silné indukory CYP3A4:** Súbežné použitie Rydaptu so silnými induktorami CYP3A4 (napr. karbamazepín, rifampín, enzalutamid, fenytín, ľubovník bodkovaný) je kontraindikované. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu Rydaptu so silnými induktorami CYP3A4. • **Účinok Rydaptu na iné lieky:** Midostaurín a jeho aktívne metabolity môžu byť inhibitory CYP1A2 a CYP2E1 a indukory CYP1A2. Lieky s úzkym terapeutickým rozsahom, ktoré sú substrátmi CYP1A2 a CYP2E1 sa majú používať s opatrnosťou pri podávaní súběžne s midostaurínom a môže byť potrebná úprava dávky na udržanie optimálnej expozície. Rydapt môže byť inhibitor BSEP. • **Nežiaduce účinky:** • **AML:** Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek Rydapt boli infekcia súvisiaca s použitím zdravotníckej pomôcky, febrilná neutropénia, petechie, lymfopénia, precitlivosť, insomnie, bolesť hlavy, hypotenzia, epistaxa, bolesť hrtana, pneumonitída, dyspnoe, nauzea, vracanie, stomatitída, bolesť v hornej časti brucha, hemoroidy, hyperhidróza, exfoliatívna dermatitída, bolesť chrbta, artralgia, pyrexia, hyperglykémia, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, predĺžený aktivovaný parciálny trombotoplastínový čas, znížený absolútny počet neutrofilov, znížený hemoglobín, zvýšená ALT, zvýšená AST a hypokaliémia, hypernatrémia. • **ASM, SM-AHN a MCL:** Najčastejšími ADR boli nauzea, vracanie, hnačka, periférny edém, únava, pyrexia, infekcia močových ciest, bolesť hlavy, závraty, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, dyspnoe, kašeľ, pleurálny výpotok, epistaxa, hyperglykémia, znížený absolútny počet neutrofilov, znížený absolútny počet lymfocytov, zvýšená lipáza, zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšený celkový bilirubín a zvýšená amyláza. Úplný zoznam nežiaducich účinkov, pozri SPC. • **Všimnite si, prosím, zmeny v štruktúre charakteristických vlastností lieku. Veľkosť balenia:** 56 (2 balenia po 28) a 112 (4 balenia po 28) mäkkých kapsúl. **Registračné číslo:** EU/1/17/1218/001-002. **Dátum poslednej revízie informácie:** Máj 2022. **Poznámka:** Viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. Pred predpisovaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, tel.: 02/5070 6111, fax: 02/5070 6100.

Literatura: 1. Broesby-Olsen S, Dybdal I, Gulen T, et al. Multidisciplinary management of mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. Acta Derm Venereol. 2016;96(5):602-612. 2. Jawhar M, Schwaab J, Horny HP, et al. Impact of centralized evaluation of bone marrow histology in systemic mastocytosis. Eur J Clin Invest. 2016;46(5):392-397.

 **NOVARTIS**

Novartis Slovakia s.r.o.
Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, tel.: 02/5070 6111, fax: 02/5070 6100

Skórovacie systémy kožnej a systémovej mastocytózy

The scoring systems of the cutaneous and systemic mastocytosis

Pěč, J.¹, Pěč, M.²

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

²Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori uvádzajú skórovacie systémy kutánnej mastocytózy v detskom veku a systémovej mastocytózy u dospelých, na základe ktorých je možné stanoviť včasnú diagnózu, predpokladať resp. posudzovať závažnosť a rozsah ochorenia a z toho rezultujúcu optimálnu liečbu mastocytózy.

Kľúčové slová: mastocytosis, skórovacie systémy

Abstract

The authors present scoring systems for cutaneous mastocytosis in children and systemic mastocytosis in adults based on which it is possible to determine diagnosis on time, to predict or to assess the severity and extent of the disease and as a result set optimal treatment of mastocytosis.

Key words: mastocytosis, scoring systems

Úvod

Diagnostika mastocytózy vychádza z anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia, laboratórnych nálezov, biopsie kostnej drene, hladiny tryptázy v krvnom sére a ďalších vyšetrení. Dokázať ju je však možné až histologickým vyšetrením s nálezom zmnožených mastocytov. Anamnesticky je nutné pátrať po systémových príznakoch z účinku uvoľnených granulárnych mediátorov, teda po záchvatoch sčervenania s návalmi teploty („flush“), hnačiek, neznášanlivosti určitých potravín či nežiaducich účinkov určitých liekov. Fyzikálne vyšetrenie odhalí kožné príznaky typu urticaria pigmentosa alebo príznaky inej kožnej formy mastocytózy. Dôležitý je aj Darierov príznak. Je nutné pátrať aj po ložiskách na sliznici ústnej dutiny, v nose, na sietnici, po zväčšených lymfatických uzlinách, po hepatomegalii a splenomegalii.

Kritériá pre diagnostiku kožnej mastocytózy

Diagnostika kožnej mastocytózy je založená na klinickom a histologickom rozbere kožných ložísk a absencii jednoznačných prejavov systémového typu mastocytózy, čo je:

- typický exantém a Darierov príznak;
- biopsia kože s pozitívnym nálezom, t.j. mastocytárny infiltrát (nad 15 buniek) alebo rozptýlené žirné bunky (viac ako 20 buniek) v neprítomnosti ostatných zápalových buniek, hlavne v hornej časti dermis okolo ciev;
- zistenie mutácie c-kit.

Lekár by nemal stanoviť diagnózu kožnej mastocytózy na základe necielenej kožnej biopsie alebo biopsie kožnej lézie, ktorá nemá morfológický vzhľad urticaria pigmentosa alebo mastocytómu.

Kutánna mastocytóza detí je charakterizovaná skorým začiatkom s prejavmi typu urticaria pigmentosa vzniknutými v priebehu prvých mesiacov života, neskorší začiatok ochorenia je netypický (Obr. 1).



Obr. 1 • Urticaria pigmentosa u detí

Uvedené lézie svrbia a majú pozitívny Darierov znak. Dermatoskopický nález kutánných lézií mastocytózy zobrazuje svetlohnedo sfarbený periférny prsteneč, pigmentovú sieť a žlto-oranžové škvrny (Obr. 2, 3).

Histopatologické vyšetrenie zobrazuje mastocytárne infiltráty hornej epidermis s prítomnosťou metachromatických granúl [1]. Kutánná mastocytóza u dospelých sa s veľkou pravdepodobnosťou spája aj s mastocytárnou infiltráciou kostnej drene.

Scorma index

Bolo potrebné vyvinúť alternatívnu metódu pre monitorovanie závažnosti mastocytózy u detí, pretože by sme sa mali vyhýbať opakovanému získavaniu vzoriek krvi od detí [2]. To bol hlavný dôvod, prečo vznikol tento skórovací systém, porovnateľný s už existujúcimi metódami na monitorovanie vážnosti atopickkej dermatitídy. Tento systém sa používa aj u dospelých.

Scorma index sa delí na 3 časti:

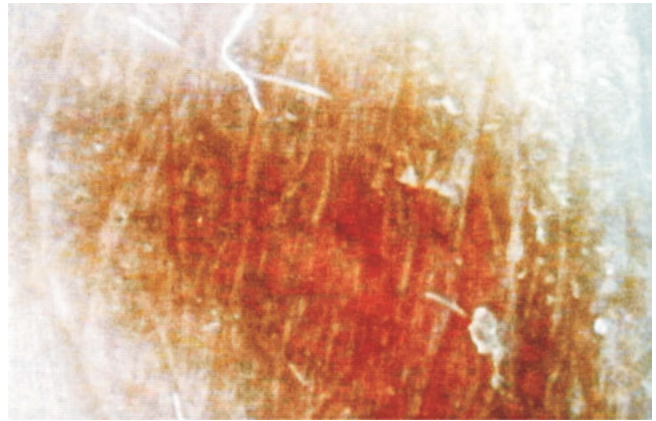
1. Časť A – hodnotí sa rozsah kožných abnormalít, ktorý sa zaznačuje do SCORMA formuláru. Označená oblasť potom reprezentuje percento exponovanej kože. Pri početnom mastocytóme kože každá lézia reprezentuje 1 % postihnutej kože. Pri difúznej kožnej mastocytóze, kedy je postihnutý takmer celý povrch kože, postihnutiu zodpovedá 100 %.
2. Časť B – hovorí o intenzite poruchy. Vyšetruje sa lézia typického tvaru, veľkosti a farby, reprezentujúca väčšinu. Prioritná je lézia, ktorá nie je vystavená slnečnému žiareniu, ako napríklad na chrbte. Táto lézia je potom hodnotená z hľadiska pigmentácie/erytému, tvorby pľuzgierov, vyvýšení a zhodnotením Darierovho príznaku. Každý z týchto príznakov je ohodnotený od 0 do 3. 0 svedčí pre neprítomný príznak a 3 reprezentuje najťažší stupeň.
3. Časť C – pojednáva o 5-tich subjektívnych symptómoch ako sú provokačné faktory, purpura, hnačka, svrbenie a lokálne bolesť kostí, ktoré môžu byť prítomné pri mastocytóze. Pacient môže ohodnotiť tieto symptómy od 0 do 10 (použitím vizuálnej analógovej škály), kde 0 svedčí pre absenciu symptómu a 10 reprezentuje nepretržitú prítomnosť určitého príznaku.

Vzorec $A/5 + 5B + 2C/5$ je používaný na výpočet konečného Scorma skóre. Jeho hodnota potom je medzi 5,2 a 100. Scorma index skórovací systém ukazuje dobrú koreláciu s hladinami sérovej tryptázy a poskytuje informácie o eventuálnom zlepšení alebo zhoršení choroby [2].

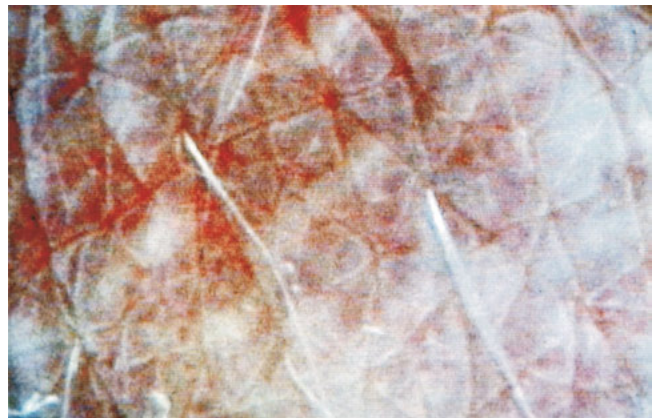
Po odobratí anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia s dôrazom na uvedené fakty, lekár môže vykonať ďalšie potrebné vyšetrenia na určenie diagnózy a zahájiť patričnú liečbu.

Kritériá pre diagnostiku systémovej mastocytózy

Diagnóza systémovej mastocytózy (Obr. 4, 5) môže byť stanovená u pacientov, ktorých biopsia vnútorných orgánov (obvykle kostnej drene) spĺňa aspoň jedno veľké a jedno malé kritérium alebo najmenej tri malé kritériá [3].



Obr. 2 • Dermatoskopický nález lézie urticaria pigmentosa



Obr. 3 • Dermatoskopický nález urticaria pigmentosa



Obr. 4 • Urticaria pigmentosa u pacientky so systémovou mastocytózou

Veľké kritérium:

- infiltráty žírnych buniek v počte väčšom než 15, nájdené v iných tkanivách než v koži (typicky v kostnej dreni).

Malé kritériá:

- viac ako 25 % mastocytov je atypických, majú abnormálnu morfológiu (vretenovitý vzhľad, abnormálne granulácie alebo výbežky cytoplazmy);
- dôkaz bodovej mutácie v kodóne pre 816 c-kit v postihnutom tkanive;
- mastocyty s povrchovým farbením pre CD2 a CD25;
- celková tryptáza v sére zvýšená nad 20 ng/ml.

Väčšina biopsických vzoriek ku stanoveniu diagnózy systémovej mastocytózy pochádza z kostnej drene. Napriek tomu, patologický nález môže byť zistený aj v iných tkanivách.

Tabuľka č. 1 • Signifikantné prediktory pre systémovú mastocytózu a ich zaradenie do jednotnej analýzy

Prediktor
Konštitučné/kardiovaskulárne symptómy
Kostná symptomatológia
Gastrointestinálna symptomatológia
Tryptáza
Palpačne hmatná slezina
Vek 65 a viac rokov
% Monocytóza
LDH
Beta-2-mikroglobulín

Záver

U pacientov s diagnostikovanou mastocytózou v dospelosti je vždy potrebné myslieť na rôzne formy systémovej mastocytózy. Preto okrem posúdenia klinického obrazu ochorenia a vyšetrenia biochemických parametrov je potrebné vyšetriť aj hladiny sérovej tryptázy a pristúpiť ku trepanobiopsii kostnej drene. V prípadoch dokázanej



Obr. 5 • Klinický obraz urticaria pigmentosa u pacientky so systémovou mastocytózou – detail

Tabuľka č. 2 • Skóre rizika systémovej mastocytózy u pacientov s mastocytárnymi infiltrátmi kože

Parameter	Skóre
Tryptáza $\leq 10,0$ ng/ml	-1
Tryptáza $> 10,0 - \leq 15,0$ ng/ml	0
Tryptáza $> 15,0 - \leq 20,0$ ng/ml	1
Tryptáza $> 20,0$ ng/ml	3
Kostná symptomatológia alebo osteoporóza	1
Konštitučné alebo kardiovaskulárne symptómy	1

Vyhodnotenie skóre pre klinickú prax: pacienti klasifikovaní ako nízko rizikoví vzhľadom na vznik systémovej mastocytózy majú skóre -1 až 0 (je to približne 10,7 % – 24,7 %); stredné riziko 1 až 2 body majú pacienti v 47,1 % – 70,7 % a s vysokým rizikom vzniku systémovej mastocytózy so skóre 3 – 5 bodov majú pacienti v 86,8 % až 98,0 % prípadov [4].

infiltrácie kostnej drene mastocytmi je potrebné ďalej podrobne vyšetrovať pacienta aj so stanovením mutácie KIT D816V. V prípadoch, že systémová mastocytóza progreduje s postihnutím orgánov, je to obvyčajne indikácia na zahájenie intervenčnej antineoplastickej liečby.

K verifikovaniu systémovej mastocytózy nám významne pomôže poznať skórovacie systémy a ich vyhodnotenie.

Literatúra

1. Kumar A, Kumar Kansal N, Pratap Anuragi R. Cutaneous mastocytosis: clinical, dermoscopic and pathological features. *Brit Med J Case Rep* 2020; 13: e 240 169. Doi: 10. 1136/bcr-2020-240 169.
2. Heide R, Middelkamp Hup, Mulder PG, et al. Mastocytosis study Group Rotterdam, Clinical scoring of cutaneous mastocytosis, *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 273-276.
3. Péc J, Vorčáková K, Péc M, Adamicová K, Martinásková K. Mastocytosis – a Complex View of the Problem
4. Fuchs D, Kilbertus A, Kofler K, et. al. Scoring the risk of having systemic mastocytosis in adult patients with mastocytosis in the skin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(4): 1705-1712.

Pokročilá systémová mastocytóza (AdvSM)

Pokročilá systémová mastocytóza je zriedkavé hematologické ochorenie charakterizované akumuláciou neoplastických mastocytov v kostnej dreni a iných orgánoch / tkanivách.

Príznaky AdvSM sú komplexné¹⁻²

Komplexné vyšetrenie môže pomôcť určiť, či sú prevládajúce príznaky spôsobené AdvSM.³

Mnoho pacientov s AdvSM:

- vykazuje celý rad heterogénnych príznakov⁴
- presné stanovenie diagnózy môže trvať 2 až 10 a viac rokov⁵



KOŽNÉ

- svrbenie (pruritus)
- žihľavka/vyrážky (urtikária)
- opuchy
- návaly tepla (často vyvolané zmenami teploty, horúčkou, cvičením a trením)



GASTROINTESTINÁLNE

- vracanie
- nevoľnosť
- bolesti brucha
- hnačka



ORGÁNOVÉ

- cytopénia
- hepatomegália (zväčšenie pečene)
- ascites (vodnatieľka)
- lymfadenopatia
- malabsorpcia s chudnutím
- osteolýza s patologickou zlomeninou
- splenomegália/hypersplenizmus



KONŠTITUČNÉ

- únava
- zimnica
- potenie
- anafylaxia
- osteopénia/osteoporóza
- bolesti kostí
- bolesti chrbta
- bolesti kĺbov (artralgia)
- bolesti svalov (myalgia)
- pocit slabosti

Existujú 3 typy AdvSM⁶

Medián celkového prežívania

2

roky

Systémová mastocytóza s pridruženými hematologickými malignitami (SM-AHN)[†]

- Kľúčové parametre: zvýšená hladina tryptázy v sére

3,5

roka

Agresívna systémová mastocytóza (ASM)

- Kľúčové parametre: poškodenie orgánov (najmä pečeň a slezina)

6

mesiacov

Mastocytová leukémia (MCL)

- Kľúčové parametre: $\geq 20\%$ mastocytov v nátere kostnej drene

Literatúra: 1. Georjgin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P, Chandesris MO, Hermine O, Damaj G. Mast cell leukemia. Blood. 2013;121(8):1285-1295. 2. Arock M, Akin C, Hermine O, Valent P. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. Eur J Haematol. 2015;94(6):474-490. 3. Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. Blood. 2010;116(26):5812-5817. 4. Broesby-Olsen S1, Dybedal I, Gülen T, Kristensen TK, et al. Multidisciplinary management of mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. Acta Derm Venereol. 2016;96(5):602-612. 5. Sevrer A, Sibbald RG, D'Arville C. Thousand faces of mastocytosis: mistaken medical diagnoses, patient suffering & gender Implications. Womens Health Urban Life. 2009;8(2):84-112. 6. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2016;91(11):1146-1159.

Diagnostika AdvSM krok za krokom^{7,8}

KLINICKÉ NÁLEZY

Pri podozrení na systémovú mastocytózu (SM)

STANOVENIE TRYPTÁZY V SÉRE *

Ak je sérová tryptáza trvale zvýšená (> 20 ng/ml), je potrebné ďalšie vyšetrenie

BIOPSIA KOSTNEJ DRENE⁹:

- Odber a aspirácia kostnej drene: rutinná histológia a ster,
- Imunohistologické farbenie protilátkami proti tryptáze, KIT (CD117),
- CD2 a CD25, prietoková cytometrická analýza aspirátu na koexpresiu KIT s CD2 a CD25
- KIT mutačná analýza exónu 17
- Ultrazvukové vyšetrenie alebo CT brucha
- Osteodenzitometria
- Ak dôjde k zmenám na koži: biopsia kože s rutinnou histológiou a farbením mastocytov, napr. Giemsa, toluidínová modrá, alebo imunohistológia s tryptázovými protilátkami
- Ďalšie vyšetrenia podľa kritérií kliniky

Farbenie mastocytov vyžiadať u patológa!

DIAGNÓZA SYSTÉMOVEJ MASTOCYTÓZY

PODĽA WHO 2016:

Pre prítomnosť systémovej mastocytózy musí byť splnené jedno hlavné a jedno sekundárne kritérium, alebo 3 sekundárne kritériá¹⁰

Hlavné kritérium

- Multifokálne, husté infiltráty MC, agregáty ≥ 15 MC v biopsiách kostnej drene

Sekundárne kritériá (upravené)

- 25% všetkých MC sú atypické bunky (typ I alebo typ II) na náteroch CM, alebo vretenovité na MC infiltrátoch, ktoré sú detekované na rezoch vnútorných orgánov
- **KIT D816**
- MC majú CD25 (a/alebo CD2)
- **Sérová hladina tryptázy > 20 μ g/l**

ĎALŠIA KLASIFIKÁCIA AdvSM¹¹

(Pokročilá systémová mastocytóza)

→ ASM	≥ 1 C-nález	Medián prežívania 3,5 roka¹²
→ SM-AHN	Vyhodnotenie AHN	Medián prežívania 2 roky¹²
→ MCL	$\geq 20\%$ MC v nátere kostnej drene	Medián prežívania < 6 mesiacov¹²

C-NÁLEZY

Ďalšia klasifikácia AdvSM prebieha na základe C-nálezov (concomitant cytoreduction)¹¹

B-nálezov (borderline, benigne) pre ďalšiu klasifikáciu ISM (indolentná systémová mastocytóza)

SSM (Smoldering Systemic Mastocytosis - tlejúca systémová mastocytóza)

Nálezy C

- cytopénia (e): neutrofily $< 1 \times 10^9/l$, Hb < 10 g/dl a/alebo krvné doštičky $< 100 \times 10^9/l$
- hepatomegália s dysfunkciou pečene a ascitom
- hmatateľná splenomegália + súvisiaci hypersplenizmus
- malabsorpcia s hypoalbuminémiou a významným chudnutím
- lézie kostry: veľké osteolýzy s patologickými zlomeninami
- život ohrožujúce poškodenie iných systémových orgánov spôsobené lokálnou infiltráciou MC

MC - mastocyty

Literatúra: 7. Döhner H, Reiter A. Midostaurin Multi-Target- Kinase -Hemmer. Thieme Drug Report 2017; 11(): 1-6. (Literaturanfragen an medinfo.austria@novartis.com) 8. Rotolo A et al. Hematology-Science and Practice 2012; 467-86. 9. AWMF online - Leitlinien Dermatologie: Mastozytose. 10. Horny HP et al. Dtsch Arztebl Int. 2008; 105 (40): 686-92. 11. Mastocytosis 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. 12. Lim KH, et al. Blood 2009; 113: 5727-5736.

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

Obrázky je treba dodať v potrebnom tlačovom rozlíšení 300 dpi, obrázok v šírke jedného stĺpca v časopise musí mať minimálnu šírku 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 píše pomocou nižšie uvedeného vzoru. Názvy časopisov sa skracujú podľa štýlu použitého v Index Medicus. Tento zoznam môžete získať na webovej adrese (<http://www.nlm.nih.gov/>). Vyvarujte sa odkazom na abstrakty. Odkazy na prijaté, ale dosiaľ nevytlačené práce musia byť označené „v tlači“, autori musia získať písomné povolenie k citácii takejto 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

PRE VAŠICH PACIENTOV SO STREDNE ŤAŽKOU
AŽ ŤAŽKOU LOŽISKOVOU PSORIÁZOU

taltz®
(ixekizumab)

Čistá spokojnosť

Úplne čistá koža, ktorá vydrží
dlhodobo a výsledok je viditeľný rýchlo,
dokonca aj v ťažko liečiteľných oblastiach.¹⁻⁴



SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere. **Účinná látka:** ixekizumab 80 mg v 1 ml. **Indikácie:** liečba stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátni na systémovú liečbu. Liečba stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u detí vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich, ktorí sú kandidátni na systémovú liečbu. Liečba aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD). Liečba dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu. Liečba dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiologického dôkazu, ale s objektívnymi prejavmi zápalu na základe zvýšenej hodnoty C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID). **Kontraindikácie:** závažná precitlivosť na liečivo alebo na pomocné látky, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Opatrnosť u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky infekcie. Ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu alebo ak sa infekcia stane závažnou, podávanie Taltzu prerušte, kým sa infekcia nevyčistí. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvažte protituberkulóznu liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivenosti. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivenosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Boli hlásené nové prípady alebo zhoršenia zápalového črevného ochorenia pri používaní Taltzu. Používanie Taltzu sa neodporúča u pacientov so zápalovým črevným ochorením. Ak sa u pacienta vyskytnú prejavy a príznaky zápalového črevného ochorenia, alebo sa zhorší už existujúce zápalové črevné ochorenie, liečba Taltzom sa má prerušiť a je potrebné nasadiť vhodnú liečbu. Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. Taltz obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie a infekcie horných dýchacích ciest. Ďalej boli hlásené: tinea, herpes simplex, chrípka, rinítida, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, neutropénia, trombocytopenia, angioedém, anafylaxia, orofaryngeálna bolesť, nevoľnosť, zápalové črevné ochorenie, žihľavka, vyrážka, ekzém. **Interakcie:** Neuvádza sa. **Dostupné liekové formy:** Balenie s 2 naplnenými perami (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkovanie a spôsob podávania: Ložisková psoriáza u dospelých:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. **Ložisková psoriáza u detí (vo veku od 6 rokov):** u detí s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg: 160 mg (dve 80 mg injekcie) v 0. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. U detí s telesnou hmotnosťou 25 až 50 kg: 80 mg v 0. týždni, potom udržiavacie dávky so 40 mg každé 4 týždne. **PsA:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. **Dávkovanie pre pacientov s PsA so súčasne stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou** je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou. **Axiálna spondyloartritída (s rádiologickým dôkazom a bez rádiologického dôkazu):** 160 mg (dve 80 mg injekcie) v subkutánnej injekcii v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. U pacientov vo veku \geq 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Roztok sa nemá triasť. **Gravidita a laktácia:** ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Počas gravidity je vhodnejšie sa vyhnúť používaniu Taltzu. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť podávanie Taltzu. **Podmienky uchovávania:** uchovávať v chladničke (2°C–8°C). Neuchovávať v mrazničke, chráňte pred svetlom. Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Írsko. **Registračné číslo:** EU/1/15/1085/002. **Dátum poslednej revízie textu:** august 2021.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis a liek je v indikácii stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých hradený z verejného zdravotného poistenia.

Pred predpisovaním sa prosím zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Podrobné informácie o lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>, alebo na adrese: Eli Lilly Slovakia s.r.o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, tel: +421 2 2066 3111, **od 01. 07. 2022:** Eli Lilly Slovakia s.r.o., **Svätoplukova II. 18892/2 A**, Bratislava - mestská časť Ružinov 821 08, tel.: +421 2 2066 3111.

Referencie:

1. SPC Taltz. 2. Blauvelt A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab versus guselkumab in patients with moderate to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomised, double-blinded trial. Br J Dermatol, 184: 1047-1058. <https://doi.org/10.1111/bjd.19509>. 3. Blauvelt A, et al. Long-term efficacy and safety of ixekizumab: a 5-year analysis of the UNCOVER-3 randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2021 Aug;85(2):360-368. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.022. 4. Guenther L, et al. Ixekizumab results in persistent clinical improvement in moderate-to-severe genital psoriasis during a 52 week, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial. Acta Derm Venereol. 2020 Jan 7;100(1):adv00006. doi: 10.2340/00015555-3353.

Dátum schválenia materiálu: 06/2022

Adresa platná do 1. 7. 2022:

Eli Lilly Slovakia s.r.o. Panenská 6, 811 03 Bratislava
tel.: +421 2 2066 3111

Adresa platná od 1. 7. 2022:

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

Lilly

Skyrizi® (rizankizumab)

Jediný IL-23 inhibítor
podávaný 4x ročne*
s účinnosťou v Ps0 a PsA¹



Psoriáza (Ps0)¹

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



Psoriatická artritída (PsA)¹

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

Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere*, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke*, Skyrizi 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Zloženie:** Skyrizi 150 mg injekčný roztok: 150 mg rizankizumabu v 1 ml roztoku*, Skyrizi 75 mg injekčný roztok: 75 mg rizankizumabu v 0,83 ml roztoku. Rizankizumab je humanizovaná monoklonálna imunoglobulínová protilátka (IgG1) produkovaná v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka pomocou technológie rekombinantnej DNA. **Terapeutické indikácie:** Stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Aktívna psoriatická artritída: samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) u dospelých, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na jeden alebo viac DMARD*. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka je 150 mg (dve 75 mg injekcie alebo jedna 150 mg injekcia*) podávaná subkutánnou injekciou v 0. týždni, 4. týždni a následne každých 12 týždňov. Starší pacienti (65 rokov a viac), pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene a pacienti s nadváhou: nie je potrebná úprava dávkovania. **Kontraindikácie:** precitivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Infekcie: rizankizumab môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neodznie alebo nie je adekvátne liečená. Tuberkulóza: pacienti majú byť pred začatím liečby vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Pacienti, ktorí dostávajú rizankizumab, majú byť monitorovaní na prejavy a symptómy aktívnej TBC. Pred začatím liečby rizankizumabom má byť zvážená liečba TBC u pacientov s latentnou alebo aktívnou TBC v anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátnu liečbu. Imunizácia: pred začatím liečby sa má zvážiť ukončenie všetkých príslušných očkovaní podľa aktuálnych pokynov pre očkovanie. Ak pacient dostal živú vakcínu (vírusovú alebo bakteriálnu), odporúča sa počkať najmenej 4 týždne pred začatím liečby rizankizumabom. Pacientom liečeným rizankizumabom sa počas liečby a najmenej 21 týždňov po ukončení liečby nesmú podávať živé vakcíny. Precitivenosť: ak sa vyskytne ťažká hypersenzitívna reakcia, podávanie rizankizumabu sa má okamžite ukončiť a má sa začať príslušná liečba. **Liekové a iné interakcie:** nepredpokladá sa, že rizankizumab podlieha metabolizácii pečeňovými enzýmami alebo vylučovaniu obličkami. Nepredpokladajú sa liekové interakcie medzi rizankizumabom a inhibítormi, induktormi alebo substrátmi enzýmov metabolizujúcich lieky a nie je potrebná úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť rizankizumabu v kombinácii s imunosupresivami, vrátane biologických liekov, alebo s fototerapiou neboli hodnotené. **Použitie v gravidite a počas laktácie:** ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a po dobu najmenej 21 týždňov po liečbe. Z bezpečnostných dôvodov sa preferuje nepoužívať rizankizumab počas tehotenstva. Nie je známe, či sa rizankizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby rizankizumabom pre matku pri zvážení rozhodnutia o ukončení/nezačatí liečby rizankizumabom. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie horných dýchacích ciest; časté: infekcie tinea, bolesť hlavy, pruritus, únava, reakcie v mieste vpichu. **Balenie:** Skyrizi 150 mg: 1 naplnené pero alebo 1 naplnená injekčná striekačka, Skyrizi 75 mg: 2 naplnené injekčné striekačky. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko. **Registračné číslo:** Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere: EU/1/19/1361/002, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/003, Skyrizi 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/001. **Dátum revízie textu:** 11/2021. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. Pred predpísaním lieku sa oboznámte, prosím, so Súhrnom charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na vyžiadanie u miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: AbbVie s.r.o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, tel. č.: +421 2 50 500 777 alebo na internetovej stránke Státneho ústavu pre kontrolu liečiv <https://www.sukl.sk/>.

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

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

Literatúra: 1. SPC lieku Skyrizi. Dátum poslednej revízie textu: november 2021.

* 4 **udržiavacie dávky ročne**