

3 / 2022

ISSN 1339-5297



10. ročník

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

Liečba DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine



Liečba DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení

3 / 2022
Ročník 10
ISSN 1339-5297

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

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Zástupca vedúceho redaktora pre histopatológiu

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

Redakčná rada

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Ing. Peter Beňo

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe, PhD.

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 Pěč, 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:

BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, www.beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhD. Jana Stachová

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

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

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

Dátum vydania: September 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,

do rúk sa vám dostáva ďalšie – inovované číslo nášho periodika, s novým logom a aj s novou grafickou úpravou. Naším cieľom je predovšetkým zvyšovanie odbornej úrovne časopisu, ale veríme, že aj takáto grafická inovácia k tomu prispeje.

Je viac ako isté, že v prostredí vírusovej infekcie COVID-19 sa budeme musieť naučiť žiť. Dobrou správou je, že sa objavujú nové pohľady na diagnostiku, patogenézu a liečbu vírusovej infekcie SARS-CoV-2. U pacientov s COVID-19 bola popísaná široká škála kožných prejavov, tiež po prekonaní infekcie. Niektoré z týchto prejavov môžu byť priamym dôsledkom cytopatického účinku SARS-CoV-2 v interakcii s kožou, zatiaľ čo iné môžu byť výsledkom aktivácie imunitného systému vyvolaného vírusom. Okamžité rozpoznanie MIS-C je dôležité na kontrolu hyperzápalového stavu a prevenciu závažnej dysfunkcie orgánov a potenciálne smrteľných komplikácií. Kožné a slizničné prejavy sa môžu objaviť u časti pacientov s MIS-C a môžu byť dôležitým prvkom pre skoré podozrenie a rozpoznanie tohto syndrómu aj u febrilných detí, dospievajúcich a dospelých. Z uvedených dôvodov je potrebné tejto problematike venovať stále pozornosť. Chorobné zmeny na koži u detí a mladistvých sa vyskytujú pomerne často. V pediatrickej ambulancii primárnej starostlivosti predstavujú okolo 15 % – 20 % vyšetrených a ošetrovaných pacientov. Približne polovica z nich si vyžaduje aj špecializovanú starostlivosť najmä detského dermatológa a klinického imunológa, alergológa. Dôvodom hospitalizácie detí sú v približne 50 % dermatózy na podklade alergie, atopickej konštitúcie, ďalších asi 24 % predstavujú pyodermie, 7 % psoriáza a 19 % rozličné formy seboroickej dermatitídy. Preto tejto problematike v súčasnom čísle LDVO venujeme náležitú pozornosť.

Pred časom bol v tomto periodiku uverejnený článok „Ku klinicko-patologickej diagnostike bolestivých tumorov kože“. Do konceptu všeobecne uznávaných kožných lézií prejavujúcich sa bolestivosťou a označujúcich sa akronymom „LEND AN EGG“ a „ENGLAND“ autori nezaraďujú pomerne často biopsicky diagnostikovaný nodul, klinikom označený ako bolestivý a lokalizovaný na planta pedis. Spravidla ide o léziu mäkkých tkanív, zasahujúcu do podkožia a dermy, označenú ako fibromatóza plantae pedis.

Je dobrou správou, že liečba jedného z najzávažnejších dermatologických ochorení pemphigus vulgaris sa stáva bezproblémovou po kategorizácii rituximabu aj v našich podmienkach. Ukazuje sa, že liečba rituximabom v iniciačnej dávke 2-krát 1,0 g podaná v intravenózne infúzii v 14-dňovom intervale je účinná. Pacienti takto liečení však musia byť aj naďalej dlhodobo sledovaní. V prípade potreby podľa európskych guidelines liečby pemphigus vulgaris a foliaceus môžu byť s odstupom času aplikované ďalšie dávky rituximabu. Predpokladá sa, že uvedená liečebná schéma pemphigus vulgaris rituximabom na základe nových poznatkov bude ďalej upravená.

Nové poznatky v patogenéze, diagnostike ale aj v liečbe sa v poslednom období zaznamenávajú aj v problematike predovšetkým systémových mastocytóz. Tejto problematike opakovanne v našom periodiku venujeme osobitnú pozornosť. Mastocytosis je zriedkavá hematologická neoplázia charakterizovaná heterogénnymi klinickými manifestáciami v závislosti od excesívnej proliferácie abnormálnych klonov mastocytov v rôznych kutánných a extrakutánných miestach ako koštná dreň, slezina, lymfatické uzliny a gastrointestinálny trakt. Odhaduje sa, že prevalencia systémovej mastocytózy sa u dospelých pohybuje od 1:10 000 až po 1:100 000 prípadov ročne.

Klinické prejavy mastocytózy sú veľmi heterogénne od prejavov typicky limitovaných iba na kožu detí (kutánná mastocytóza) so spontánnou regresiou do puberty, po difúzne extrakutánne postihnutie s viac agresívnymi prejavmi u dospelých pacientov, nazývané tiež systémovej mastocytosis s multiorgánovou dysfunkciou a skráteným prežívaním.

Systémová mastocytóza, v našom prípade indolentná systémová mastocytóza si pri správnej diagnostike a optimálnej liečbe vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu hematológa, gastroenterológa, alergológa, dermatológa a tiež odborníkov ďalších medicínskych odborov podľa aktuálneho nálezu, resp. komplikácii pacientov.

Naším čitateľom prajeme pohodové ukončenie letných prázdnin, rovnako bezproblémovú jeseň, a to aj napriek mimoriadne ťažkej ekonomickej, spoločenskej a hospodárskej situácii našej krajiny.

Juraj Pěč, šéfredaktor

OBSAH

Dermatovenerologická problematika v adolescencii The Dermatovenerological Problems in the Adolescence

3 † Fetišová, Ž., Adamicová, K.

14	Kawasakiho choroba, COVID-19, MIS-C a kožné prejavy: aktuálny pohľad na problematiku Kawasaki Disease, COVID-19, MIS-C and Cutaneous Manifestations: a Current Perspective Péčová, M., Jurica, J., Péč, M.J., Hurtová, T., Mokáň, M., Galajda, P., Martinásková, K., Péč, J. jr.
19	Prvé výsledky liečby pemphigus vulgaris rituximabom podľa aplikačných schém európskych guidelines The First Results of the Treatment of Pemphigus vulgaris by Rituximab according to the Application Schemes of the European Guidelines Péč, J., Rajcigelová, T., Ballová, A., Adamicová, K., Šuchaňová, K.
23	Bolestivý tumor planta pedis Painful Tumor of Planta Pedis Adamicová, K., Grajciarová, B., Bobrovská, M.
28	Indolentná systémová mastocytóza – popis prípadu Indolent Systemic Mastocytosis – a Case Report Péč, J., Vorčáková, K., Adamicová, K., Péč, M., Martinásková, K., Péčová, K.jr.
34	Liečba atopickej dermatitídy inhibítorom Janusových kináz (JAK) baricitinibom Péč, J.
36	Úspešná zmena liečby v rámci skupiny blokátorov interleukínu 17 Šuchanová, K.

Dermatovenerologická problematika v adolescencii

The Dermatovenerological Problems in the Adolescence

† Fetisovová, Ž.¹, Adamicová, K.²

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

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Súhrn

Scripta manet, alebo napísané ostáva. Je to tak aj po nečakanom odchode autorov medicínskych textov. Preberaním pozostalosti po nedávno zosnulej spolupracovníčky Doc. Želmíry Fetisovovej, PhD., sme našli ukončenú prácu pripravenú do tlače. Keďže komplexné spracovanie témy kožných ochorení v adolescencii sme považovali z didaktického hľadiska za vhodný pre lekárov pracujúcich v každom lekárstve, uvádzame príspevok v plnom znení.

Kľúčové slová: kožné choroby, adolescenti

Abstract

Scripta manet, or written remains. This is the case even after the unexpected departure of the authors of the texts. Taking over the estate of the recently deceased colleague. We found the complete work of Želmíra Fetisovová, Assoc. Prof., M.D., PhD., ready for printing. Since we considered the comprehensive treatment of the topic of skin diseases in adolescence suitable from a didactic point of view for doctors working in dermatology, we present the contribution in full.

Key words: skin diseases, adolescents

Koža ako najväčší orgán sa svojím fylogenetickým vývinom, najmä špecializovanou bariérovou funkciou umožňujúcou adaptáciu človeka na suchozemské podmienky životného prostredia [28], počas detského a adolescentného obdobia významne morfológicky a funkčne mení [23]; u dospievajúcich [12–16 (18) rokov] sa pozoruje: 1. vyššia produkcia mazu, 2. urýchlené rohovatenie najmä v miestach folikulových vyústení, 3. zvýšené potenie spojené s pachovými prejavmi a 4. zvýrazňovanie pigmentácií a ochlpenia.

Nadprodukcia mazu a potu a výraznejšie olupovanie rýchlejšie rohovatejúcej kože vytvárajú vhodné podmienky na zvýšené osídlenie kože mikróbnou a mykotickou flórou, čo vyvoláva okrem iného nepríjemné pachové a zápalovo hnisové prejavy. Do určitej miery tak vzniká súvislosť s vývojom hnisavých a zápalových foriem u mladistvých veľmi častého ochorenia – acne vulgaris.

Zvýšená produkcia mazu je charakteristická v oblasti tváre a v kapilácii, preto sa v tomto vývinovom období častejšie vyskytujú prejavy zápalových dermatitíd v oblasti hlavy a v oblastiach tzv. seboroickej predilekcie.

Pre obdobie dospievania sú charakteristické nepríjemné pachové prejavy vznikajúce mikróbnym rozkladom potu na rohovinovej povrchovej vrstve

epidermy macerovanej účinkom potu. Zvýšená priepustnosť nadmerne macerovanej rohoviny spôsobuje spolu s obmedzením imunitných obranných mechanizmov vývoj mikróbných a mykotických prejavov [23].

V čase dospievania je veľmi aktuálne a nevyhnutné takmer u každého jednotlivca využiť súčasne existujúce formy a spôsoby čistenia kožného povrchu s cieľovým účinkom na zvýšenie produkcie mazu, prejavy mikróbného charakteru, na úpravu prejavov zvýšeného rohovatenia a olupovania kože [26, 27].

Chorobné zmeny na koži u detí a mladistvých sa vyskytujú pomerne často. V pediatrickej ambulancii primárnej starostlivosti predstavujú okolo 15 – 20 % vyšetrených a ošetrovaných pacientov. Približne polovica z nich si vyžaduje aj špecializovanú starostlivosť najmä detského dermatológa a klinického imunológa, alergológa. Dôvodom hospitalizácie detí sú v približne 50 % dermatózy na podklade alergie, atopickej konštitúcie, ďalších asi 24 % predstavujú pyodermie, 7 % psoriáza a 19 % rozličné formy seboroickej dermatitídy. Ambulancie pediatriov a dermatológov navštevujú deti a mladiství často aj pre kožné ochorenia vyvolané parazitmi, vírusmi, mikroskopickými hubami a baktériami, ako aj neinfekčné dermatózy detského veku [9].

Kožné ochorenia u dospievajúcich možno rozdeliť na:

- ochorenia vyvolávané spravidla rovnakými príčinami ako u dospelých; tie majú však v súvislosti s morfológickými a funkčnými charakteristikami kože v dospievaní viaceré odlišnosti nielen v porovnaní s prejavmi u dospelých, ale aj v jednotlivých vývinových fázach života jednotlivca do 18 rokov,
- prejavy vrodených alebo získaných sexuálne prenosných ochorení.

KOŽNÉ CHOROBY MLADISTVÝCH

Dermatózy z fyzikálnych príčin

Potničky (miliaria) vznikajú z retencie potu v priveľmi teplom prostredí – u mladistvých najčastejšie ako následok nevhodného oblečenia. Bežnú, miernu formu charakterizujú drobné vezikuly vo vývodoch potných žliaz. Potenie, mechanické dráždenie a nedostatočná hygiena vyvolávajú v kožných záhyboch **zapareniny (intertrigo)** prejavujúce sa ohraničeným zápalovým začervenaním kože. Väčší význam ako **liečba** (vysušujúce zázsy, pasty obsahujúce antibakteriálne a antimykoticky účinné látky) má **prevencia** v zmysle vhodného obliekania a preventívneho používania indierentných zázsy a mäkkých pást.

Popálenina (combustio) a omrzlina (congelatio) sa v podstate môžu pokladať za úrazy, ľahšie formy sa ošetrujú ambulantne (popáleniny I. st. kortikosteroidovým krémom, omrzliny I. st. postupným zohrievaním), ťažšie formy popálenín (II. a III. st.) na špecializovaných oddeleniach. **Oziabliny (perniones)**, vznikajúce chronickým pôsobením chladu a vlhka zvyčajne u osôb s akrocyanózou, sú u mladistvých časté (nedostatočné oblečenie). Prejavujú sa modrastočervenými zápalovými opuchmi, ktoré v teplom prostredí väčšmi sčervenejú, výrazne svrbia až bolestivo pália. Vyskytujú sa prevažne na chrbtoch prstov rúk a nôh, na predkoleniach a vnútorných stranách kolien či stehien. **Liečba** v zmysle zmierňovania subjektívnych ťažkostí spočíva v lokálnom ošetrovaní prípravkami s obsahom ichtyolu a gáfra či kyseliny nikotínovej a celkovom podávaní vazodilatácií (napr. pentoxifylínu). Prevencia ich vzniku a recidív spočíva v ochrane pred vlhkým a chladným počasím používaním suchých teplých a izolačných odevov, obuvi, podpore funkcie drobných ciev kúpeľom či v sprchovaní striedavo teplou a studenšou vodou.

U detí a mladistvých sú mimoriadne významné nežiaduce účinky UV žiarenia na kožu a ochrana pred nimi. Ťažšie stupne **dermatitis solaris** a ich opakovanie najmä v detskom veku a u mladistvých sa pokladajú za jeden z rizikových faktorov vzniku malígneho melanómu. Výsledky štúdie Vránovej et al. [25] v Čechách ukázali, že sa v súčasnosti, pravdepodobne vďaka zodpovednému správaniu rodičov zazname-

ná veľmi malé percento akútnych príhod slnečných spálenín v detstve. Alarmujúcim zistením autorov však bolo, že adolescenti, vo svojom veku všeobecne proti všetkým odporúčaniam rezistentní, sa správajú veľmi nezodpovedne: aj napriek pomerne dostatočným vedomostiam o riziku vzniku melanómu zámerne nepoužívajú opalovacie krémy či iné prostriedky ani v čase najvyššieho ohrozenia (medzi 11. – 15. h) tak v lete pri mori, ako aj v zime na horách, rovnako vo využívaní solárií. Prevencia: obmedzovať pobyt na slnku v čase medzi 10. – 14. h, poznať individuálny fototyp a podľa neho používať fotoprotektívne prípravky. Treba upozorňovať na skutočnosť, že prípravky s vysokým UV faktorom síce umelo predlžujú možnosť pobytu na slnku bez rizika spálenia pokožky, nezabránia však možným imunitným zmenám v koži [6].

Fotodermatózy sú ochorenia kože vyvolávané UV lúčmi pri súčasnom pôsobení tzv. fotosenzibilizátorov. Relatívne častá **polymorfná svetelná dermatóza** (PMLE, prurigo aestivalis) preferuje mladších jednotlivcov ženského pohlavia. Po oslnení v jar-ných mesiacoch (marec až jún) vznikajú silne svrbíacie monomorfne prejavy (alebo papuly, alebo papulovezikuly). Predpokladá sa imunitná reakcia oneskoreného typu na doteraz nezistený alergén, pravdepodobne „heat shock protein“.

Na miestach exponovaných svetlu a súčasne kontaktu s exogénnymi fotosenzibilizátormi vzniká **fototoxická** alebo **fotoalergická kontaktná dermatitída**. Fototoxické dermatitídy sú pomerne časté po lokálnej aplikácii exogénnych fotosenzibilizátorov, ako sú pix lithantracis, psoralény, akridínové farbivá (trypaflavín, rivanol) alebo eozín. Prejavujú sa erytémom, niekedy aj vezikulami až bulami a výrazným edémom a následnou hyperpigmentáciou. Do tejto skupiny patria fytofotodermatitídy po lúčnych trávach, bolehlave, figovníkoch (dôležitou podmienkou vzniku je vlhká koža) a berloque dermatitis prejavujúca sa pásovitými či difúznymi hyperpigmentáciami vyvolávaná mnohými vonnými zložkami v parfumoch, toaletných vodách, mydlách, krémoch (najčastejšie bergamotový olej). Fotoalergické reakcie môžu vyvolať tak exogénne, ako aj endogénne fotosenzibilizátory, najčastejšie sú nimi lieky (tetracyklínové antibiotiká, tiazidy, chinidín, fenofibrát); ich výskyt je zriedkavý a spravidla postihujú dospelých. Pri všetkých fotodermatózach je nevyhnutné pátrať po príčine, striktne obmedziť pobyt na slnku, používať fotoprotektíva s vysokým UV faktorom. Aplikáciou chladivých alebo kortikosteroidových krémov sa zmierňuje zápal a svrbenie pokožky.

Pyodermie

Hnisové kožné choroby najčastejšie vyvolávajú stafylokoky a streptokoky, ktoré sú v malom počte súčasťou rezidentnej mikroflóry zdravej kože. Podmienkou vzniku pyodermií je narušenie celistvosti a samočistiacej schopnosti kože, oslabenie imunitných obranných funkcií organizmu alebo infekcia osobitne patogénnymi kmeňmi.

Impetigo contagiosa patrí medzi povrchové pyodermie. Vyskytuje sa u detí a mladistvých, je vysoko infekčné, veľmi často sa šíri v kolektívoch, najväčšmi v lete. Prejavuje sa rýchlo praskajúcimi plúzgierikmi, chrastami (pri streptokokovej infekcii jantárovožlté tzv. „medové chrasty“, pri stafylokokovej infekcii sivozelené, pri zmiešanej infekcii žltosivohnedé). Hojí sa bez jazvy. Lokalizácia je kdekoľvek na tele, najčastejšie na rukách a tvári. Zdroj infekcie môže pochádzať z nosovej, ústnej dutiny či zvukovodov. Prenos: dotykom postihnutých miest (na ďalšie miesta či osobu). **Liečba** povrchových pyodermií: čiastkové alebo celkové kúpele s antiseptickými prísladami (napr. hypermangán), aplikácia masť (lepšie pást) s obsahom antibiotík (neomycín, bacitracín, bactroban, kyselina fusidová), antiseptík či chemoterapeutik (sulfadiazín, ideálne imidazoly v krémpaste). Ošetrovanie vyžaduje zručnosť, aby sa dotyk (uterák, prsty, obväzy) infekcia neprenášala. Antibiotiká sa celkovo podávajú pri rozsiahlych formách. Veľmi dôležitá je izolácia pacienta, t. j. zabrániť šíreniu infekcie.

Folikulitída a **perifolikulitída** sú pyodermie viazané na vlasový folikul, vyvolávajú ich prevažne stafylokoky. Zápal folikulu a jeho bezprostredného okolia sa prejavuje ako červená papula, cez ktorú prechádza chlpek, vlas. Pri postupe zápalu do širšieho okolia folikulu vzniká **furunkul** – hlboko uložený zápalový uzol s centrálnou kolikváciou. Pyodermie viazané na folikul sú časté ochorenia vyskytujúce sa pri nedostatočnej hygiene. Vznikajú kontaktnou infekciou, autoinokuláciou z nosohltanu pacienta či prenosom z vonkajšieho prostredia, resp. z človeka na človeka. Výskyt viacerých furunkulov na tele – **furunkulóza** signalizuje oslabenie jednotlivca (karenčné stavy, anémie, malígne ochorenia). Splynutím viacerých furunkulov lokalizovaných vedľa seba vzniká **karbunkul** – bolestivý zápalový hrboľ s flegmonóznym zápalom v podkoží. Po kolikvácii jeho obsahu vyteká hnis viacerými otvormi. Častejšie vzniká na šiji a chrbte. Furunkul v línii medzi ústnym kútkom a ušným lalôčikom, teda v miestach nad venae angulares až po sinus cavernosus, je osobitne nebezpečný pre riziko vzniku trombózy sínusu. **Liečba**: Folikulitída sa ošetrujú liehovými roztokmi so salicylom, pri furunkuloch a karbunkuloch sa aplikáciou tepla a prípravkov s ichtyolom napomáha resorpcia, resp. lokalizácia zápalu a kolikvácia, nekrotické čapy sa odstraňujú pinzetou, karbunkul často vyžaduje chirurgické ošetrenie a celkové podanie antibiotík.

Stafylokokové infekcie malých potných žliaz sa prejavujú ako pustulky, cez ktoré neprechádza chlpek. U mladistvých niekedy môžu vznikať chronické, recidivujúce zápaly vlasových folikulov (**hidradenitis suppurativa**). V axilách, perigenitálne, perianálne, submamárne (predovšetkým u obežných osôb) vznikajú v miestach predilekčnej lokalizácie apokrinných žliaz nodozity, abscesy s tvorbou sínusových traktov a fistúl, postinflamačne jazviacich. Ochorenie sa môže spájať

s ďalšími chorobami tzv. folikulárnej tetrády, ako sú akné, disekujúca celulitída vlasatej časti kapilícia, pilonidálny sínus, často asociovaných so zápalovými ochoreniami čreva, tzv. IBD. Zápach a stále znečistený odev sú nezriedka dôvodom spoločenskej izolácie.

Liečba: Okrem lokálne aplikovaných prípravkov (aquitox, dermacin sol., ialugen, klimycin dermálna emulzia a iné), celkove podávané retinoidy, antibiotiká (klimicin, tetracyklín, rifampicin, tiež biologická liečba s molekulami inhibujúcimi tumor nekrotizujúci faktor (TNF-alfa; adalimumab) a tiež s radikálnou chirurgickou liečbou lézií hidradenitis suppurativa a iné.

Paronychia vyvolaná baktériami je mimoriadne bolestivý hnisový zápal a opuch nechťového valu. **Liečba**: Úlavu prináša mierne chladivý kúpeľ alebo obklad hypertonickeho roztoku NaCl, neskôr pasty s obsahom ichtyolu a gáfra.

Eryzipel (ruža, erysipelas) sa zaraďuje medzi hlboké pyodermie. Je to pomerne veľmi nákazlivé akútne streptokokové ochorenie kože a podkožia, ktoré môže byť lokalizované kdekoľvek na tele. Vstupnou bránou infekcie sú poranenia, praskliny kože (aj veľmi drobné), pri lokalizácii na dolných končatinách veľmi často mykózy medziprstových priestorov a onychomykózy. Začína sa náhle celkovými príznakmi (zimnica, triaška, febrilný stav), po niekoľkých hodinách koža v mieste infekcie výrazne sčervenie, je na pohmat teplá, bolestivá. Zápal sa rýchlo šíri do okolia. **Liečba**: pokoj na posteli, zvýšená poloha postihnutej časti tela, antibiotiká celkovo, najvhodnejšie penicilíny, lokálne vlhké obklady s dezinfekčnými roztokmi, vždy súčasne ošetrovanie vstupnej brány infekcie. Prevenciou recidív, ktoré sú pre ochorenie charakteristické, je konzekventné sanovanie vstupnej brány, antibiotická profylaxia na záver fázy akútneho ošetrovania tzv. pendeponizácia (benzatinpenicilín G raz i.m. raz za 2 – 3 týždne, aspoň šesť mesiacov), dôsledné doliečenie následného lymfedému a upozorňovanie na riziká bacilonosičstva streptokokov u rodinných príslušníkov.

Z ložísk lokálnych infekcií kože patrí medzi najčastejšie izolované patogény *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*. Systémová terapia antibiotikami je indikovaná pri stredne ťažkých a ťažkých infekciách, pri chronických sa podávajú často dlhodobo, čo podmieňuje vznik rezistencie. V našich podmienkach sa najčastejšie podáva tetracyklín resp. jeho deriváty. S ohľadom na jeho fotosenzitivitu sa nepodáva počas leta. Lokálne používané antibiotiká sa používajú v oveľa vyšších koncentráciách, než aké sa dosahujú pri systémovom podávaní, preto sú účinné aj na kmene, ktoré sú klasifikované ako rezistentné. V poslednej dekáde sa zaznamenáva vzostup stafylokokov rezistentných na meticilín/oxacilín – kmene MRSA, mení sa tiež citlivosť na lokálne prípravky, preto sa odporúča vyšetrovať citlivosť pri jednotlivých patogénoch [12].

Dermatózy vyvolané mikroskopickými hubami

Ochorenia tejto skupiny sú veľmi časté a rozmanité, aj u mladistvých ich výskyt stále vzrastá. Dôvodom je nosenie nevzdušných odevov a najmä obuvi zo syntetických materiálov, nedôsledné vysušovanie kožných záhybov po použití spoločných sprch, sauny a pod., obezita, imunologické a metabolické poruchy (diabetes), dlhodobé podávanie niektorých liečiv (antibiotiká, kortikosteroidy, imunosupresíva), užívanie niektorých návykových látok, perorálna antikoncepcia.

Mykózy sa rozdeľujú na povrchové, kožné (dermatomykózy), podkožné a systémové. Z mnohých druhov a foriem prejavov mykóz uvádzame len niektoré.

Veľmi častou povrchovou mykózou je **pityriasis versicolor**. Je to málo infekčné chronické ochorenie. Vyvolávateľom je lipofilná kvasinka *Malassezia furfur* (starší názov *Pityrosporum ovale*). Postihuje mladistvých spravidla až po puberte, častejšie osoby so zvýšeným potením. Zvyčajne v strede hrudníka vznikajú škvrny s farbou bielej kávy, ak sa pacient nelieči, postupne sa zväčšujú, splyývajú a vznikajú aj na iných miestach. V lete pri opaľovaní ložiská nezhnednú. **Liečba:** Časté umývanie či sprchovanie s použitím syndetov, umývanie vlasov ako aj miest rozmnožovania lipofilnej kvasinky šampónmi s obsahom imidazolov (vhodné je nimi ošetrovať aj postihnuté miesta), širokospektrálne antimykotiká v krémoch či géloch, len pri neúčinnnej lokálnej terapii itraconazol 200 mg jednorazovo raz mesačne, prípadne denne počas siedmich dní, na úrovni diskusii je jeho profylaktické podávanie (200 mg 2-krát týždenne) pri obťažujúcich recidívach [7]. Povrchová mykóza sa často vyskytuje u osôb s ochorením štítnej žľazy.

Vyvolávateľmi dermatomykóz sú dermatofyty, kvasinkovité mikroorganizmy a plesne.

Tinea pedum má niekoľko foriem: 1. intertriginózna – najčastejšie v 4. medziprstí, olupovanie, macerácia, zápal, výrazné svrbenie, neliečená sa môže šíriť do všetkých medziprstí a na chrbát nohy. 2. hyperkeratotická – na stupajach zhrubnutie a olupovanie, bolestivé praskliny. 3. vezikulózna – zvyčajne v klenbe stupaje, ale aj na celej ploske pľuzgieriky na zapálenej spodine, po prasknutí erózie, svrbenie, bolestivosť. Jednotlivé formy sa môžu kombinovať. Erózie a praskliny bývajú vstupnou bránou baktériovej infekcie.

Tinea capitis vyvolávajú dermatofyty postihujúce nielen kožu, ale aj vlas. Pri povrchovej forme sa tvoria okrúhle ložiská s rôznym stupňom zápalu a olupovania, nezriedka s následnou prechodnou stratou vlasov, pri hlbokšej forme vznikajú folikulárne furunkuloidné uzly so silnou zápalovou reakciou.

Mikrospória je názov pre formu infekcie klinicky zhodnej s tineou na voľnej koži alebo pre vysoko infekčné ochorenie postihujúce vlasy zväčša chlapcov. V kapilíciu alebo na tvári či tele vytvára kruhové ložiská erytému s jemnými šupinkami. Nákaza sa šíri z osoby na osobu najmä v detských

zariadeniach, internátoch (často nepriamo – hrebene, čiapky). Zdrojom infekcie v niektorých prípadoch môžu byť aj „domáci miláčikovia“ (morča), v južných „dovolenkových“ krajinách túlavé mačky a psy.

Tinea unguium (onychomycosis) postihuje oveľa častejšie nechty na nohách ako rukách. Známym je 5 klinických foriem onychomykózy. Prejavuje sa stratou priehľadnosti, zmenou farby a zhrubnutím nechta, ktoré sa začínajú na voľnom okraji. Okraj je rozdrobený, nepravidelný. Infekcia vzniká šírením z medziprstových priestorov, spoločným používaním domácej obuvi alebo nástrojmi pri pedikúre. Okrem kvasiniek a dermatofytov sa pri časti onychomykóz na rukách a nohách uplatňujú mikroskopické vláknité huby, označované ako „non-dermatofyty“. Do tejto skupiny patrí približne 90 druhov rozličných húb, pôdných saprofytov a fytopatogénnych húb rodov napríklad *Scopulariopsis*, *Aspergillus*, *Fusarium* a ďalšie (tzv. plesne), ktoré spravidla neprejavujú keratolytickú aktivitu. Z dôvodu rezistencie „non-dermatofytov“ proti jednému alebo viacerým antimykotikám je odhalenie pôvodcu onychomykózy kľúčovým pre stratégiu liečby [24]. **Liečba** dermatomykóz lokálnymi prostriedkami trvá dlho, aj keď v súčasnosti je ich k dispozícii veľký počet (ketokonazol, klotrimazol, bifonazol, ciclopiroxum olaminum, terbinafín a ďalšie). Vyžaduje sústavné ošetrovanie, odstránenie podporných faktorov ich vzniku a zamedzenie rozširovania infekcie (nová obuv, papuče, opakovaná dezinfekcia ponožiek, pančúch a obuvi). Systémové antimykotiká (grizeofulvín, itraconazol, flukonazol, ketokonazol a terbinafín) majú veľa vedľajších nežiaducich účinkov, mali by sa indikovať veľmi uvážene.

Z kvasinkovitých mikroorganizmov a kvasiniek je najčastejším vyvolávateľom mykóz *Candida albicans*. Ako saprofit sa prirodzene vyskytuje na povrchu kože a sliznice ústnej dutiny. Vhodné podmienky na pomnožovanie *C. albicans* vytvára, okrem faktorov podporujúcich vznik mykotických infekcií všeobecne, aj tehotnosť, nedostatok železa a chudokrvnosť ako následok diét na chudnutie u mladistvých, malígne nádory. V miestach vlhkej záparky, teda za ušnicami, v slabinách, podbrušku, okolo genitálu, v pupku, okolo konečníka, pod prsníkmi, v medziprstí nôh a rúk, vzniká **candidosis intertriginosa**. Spolupôsobí tu okrem vlhka aj macerácia kože v záhyboch. Postihnuté plochy sú červené, lakovo sa lesknú, v hĺbke záhybu býva prasklina a na okraji ložiska belavý lem odlučujúcej sa epidermy. **Soor (múčnatka, candidosis mucosae oris)** sa vyskytuje u väčších detí a mladistvých pri kachektizujúcich ochoreniach. Na sliznici ústnej dutiny, na koreni jazyka a podnebí sa tvoria belavé povlaky. **Stomatitis angularis (anguli infectiosi)** je častý prejav kandidózy. Ústne kútky mokvajú, na mierne zapálenej, macerovanej koži sú erózie, trhliny.

Vulvovaginitis candidosa, v minulosti ochorenie diabetičiek a tehotných, dnes veľmi často aj mladých dievčat. Sliznica pošvového vchodu je zapálená,

opuchnutá, pokrytá belavými povlakmi, veľmi svrbí, výtok je belavý, hrudkovitý. **Balanitis** (balanopostitis) u chlapcov je spravidla zriedkavá, býva skôr u mužov – diabetikov. Na sliznici glans penis a predkožky sú červené erodované plošky s belavými povlakmi, výrazne svrbia.

Kandidová onychomykóza a paronychie sú u celkovo oslabených jednotlivcov pomerne časté, typické je žltkavé sfarbenie nechtovej platničky a pri paronychii oveľa menšia bolestivosť v porovnaní s bakteriálne vyvolanými. Pri tlaku na nechtovú platničku možno vytlačiť hustý belavý hnis. **Liečba:** Predpokladom úspechu liečenia všetkých kandidóz je zistenie a odstránenie príčin oslabenia imunitných funkcií organizmu (anémia, diabetes, p. o. antikoncepcia atď.). Lokálne sa ošetrujú kožné prejavy imidazolovými prípravkami (klotrimazol, bifonazol), sliznice 1 – 2 % vodným roztokom genciánovej fialovej alebo antifungálnymi antibiotikami. Niekedy je potrebná systémová antimykotická liečba.

Dermatózy vyvolané vírusmi

Choroby vyvolané karyotropným DNA vírusom herpes simplex (herpesvírus hominis typu 1 a 2, ďalej HSV1, HSV2) sú rozličné podľa toho, či ide o primárnu, alebo sekundárnu infekciu jednotlivca. Primoinfekcie prebiehajú zvyčajne do piateho roku života (najťažšou formou je letálne prebiehajúca herpetická sepsa novorodencov). Sekundárnou infekciou HSV1 je veľmi rozšírené, často recidivujúce ochorenie **herpes simplex**. Prejavy vo forme skupinky bolestivých pluzgierikov na zapálenej spodine vznikajú po hodiny až dva dni trvajúcom pociťovaní pálenia kože. Bývajú na červení pier, koži tváre či iných častiach hornej polovice tela (HSV1), v gluteálnej oblasti, na genitáliách či na sliznici pošvy (HSV2). Priradenie HSV typu 1 a HSV typu 2 k jednotlivým klinickým lokalizáciám nie je obligátne; pre anogenitálne kontakty sa obidva vyvolávajú vyskytujú aj v protikladných lokalizáciách [3]. Nákaza sa prenáša z človeka na človeka napríklad slinami, vaginálnym sekrétom či priamym kontaktom. Odolnosť proti infekcii závisí od imunitného systému jednotlivca. Inkubačný čas je zväčša 2 – 7 dní. Akútne príznaky spravidla vymiznú po 4 – 7 dňoch a ochorenie prejde do latentného štádia. Vplyvom najrozličnejších faktorov (vyčerpanie, sexuálna aktivita, menštruácia a iné) nastáva potom reaktivácia vírusu a návrat príznakov infekcie. Ochorenie je závažné najmä vo vzťahu k tehotnosti, pri prechode vírusov cez placentu môžu vírusy ohroziť plod (sepsa alebo meningoencefalitída). Riziko prenosu infekcie na dieťa je väčšie (o 30 – 50 %) u žien, ktoré sa nakazia pred pôrodom (0 – 6 týždňov), riziko prenosu na dieťa je malé, ak sa matka nakazila v prvej polovici gravidity, alebo má recidívne prejavy herpesu už dlhšie [15]. **Liečba:** Ťažšie prejavy herpetických infekcií sa liečia celkovým podávaním antivirov – acyklovir a jeho deriváty či tromantadín. Pri

herpes simplex stačí zväčša jeho lokálna aplikácia. Zmiernenie prejavov možno dosiahnuť prikladaním kocky ľadu v čase ešte iba subjektívnych príznakov.

Bradavice sú typickým ochorením detí a mladistvých. Vznikajú ako následok infekcie HPV (human papillomavirus). Doteraz bolo identifikovaných metodikou PCR DNA viac ako 160 genotypov HPV. Ploché bradavice (verrucae planae juveniles) sú hladké, zhruba oválne, ploché papuly s priemerom asi 3 mm, s farbou kože, spravidla sa nachádzajú vo veľkom počte na tvári a rukách. **Verrucae vulgares** sú polgulovité papuly s rozbrázdneným, „karfiolovitým“ povrchom, s priemerom 5 – 8 mm i väčšie, môžu byť lokalizované kdekoľvek, najčastejšie na ploškách a prstoch rúk, nôh, často v okolí nechtov a pod nimi. Bradavice sa prenášajú pri hrách, spoločným používaním predmetov dennej potreby, na športoviskách, v bazénoch, ale aj nevhodnými „liečebnými“ postupmi, napríklad ich mechanickým odstraňovaním. Inkubačný čas sa odhaduje na niekoľko týždňov až mesiacov, osobitne náchylní sú mladiství a osoby s atopickou OA. **Liečba** bradavíc nemá byť agresívna, nemá zanechávať jazvy, treba zohľadňovať, že ide o prechodné infekčné ochorenie. Najvýhodnejšie je použitie tekutého dusíka, pomalším spôsobom je aplikácia keratolytík, napríklad 2 % rezorcínu v liehovom roztoku či 5-fluorouracilu s kyselinou salicylovou.

Špicaté kondylómy (condylomata accuminata) sa spočiatku podobajú bradavičiam, rastom vznikajú špicaté belavé výrastky niekedy s veľkými rozmermi zvyčajne na pohlavných orgánoch a v bezprostrednom okolí konečníka, tiež na slizniciach a v dutine ústnej (často u HIV pozitívnych pacientov). Prenášajú sa pohlavným stykom a pri výskyte u malých detí vždy treba uvažovať o sexuálnom zneužívaní. U niektorých tzv. potenciálne onkogénnych typov HPV sa akceptuje ich transformácia v spinocelulárny karcinóm. **Liečba** spočíva v niekoľkohodinovej aplikácii alkoholového roztoku podofylínu, kryoterapia, imiquimod, odstraňovanie laserom a u závažnejších recidivujúcich foriem aj vakcinoterapia.

Rovnakým mechanizmom ako bradavice sa prenášajú poxvírusmi vyvolané **moluská (molluscum contagiosum)**. Sú to niekoľkomilimetrové hladké, lesklé papuly s farbou kože, s centrálnou priehlbinkou, z ktorej sa dá vytlačiť belavá masť, hustá hmota. **Liečba** spočíva v exkochleácii ostrou lyžičkou alebo vytlačením s následnou dezinfekciou, najlepšie jódovými prípravkami.

Dermatózy vyvolané parazitmi

Svrab (scabies) vyvoláva roztoč – zákožka svrbová (*Sarcoptes scabiei*). Nákaza sa šíri spoločným používaním bielizne, posteľnej bielizne v internátoch, ubytovniach, saunách, ale aj v rodinách. Po 3 – 6 týždňoch od nákazy sa v miestach jemnej pokožky zjavujú drobné svetločervené papulky usporiadané vo dvojiciach. U malých detí postihuje svrab plošky

rúk a nôh, niekedy aj hlavu. Najcharakteristickejšie je svrbenie kože nastupujúce po zohriatí tela (v posteli, po teplom kúpeli). Škrabaním vznikajú v postihnutých miestach erózie, z pridruženej sekundárnej infekcie hnisové chrasty. V prípade sekundárnej infekcie tzv. nefrogénnymi kmeňmi hemolytických streptokokov môže vzniknúť ireverzibilné postihnutie chlopni srdca ako aj glomerulonefritída. **Liečba:** Dôkladné vtieranie prípravkov s obsahom lindanu (nie tehotné a dojčiace ženy), pyretroidu, krotamitónu alebo masť či pást s obsahom síry (okrem hlavy a tváre) a teplými mydlovými kúpeľmi. V súčasnosti sa môže jednorazovo perorálne podať ivermektín. Liečiť by sa mali súčasne všetci postihnutí členovia rodiny. Ochorenie podlieha povinnému hláseniu. **Trombikulóza** (žatvový svrab, jesenný svrab, augustová vyrážka) vzniká pôsobením lariev roztoča zamatovca letného (pobyt v húštinách, záhradách, ovocných sadoch). Na koži pod priliehajúcim odevom (oblasť pása, axily, slabiny, podbrušie) vidieť červené škvrnky a papuly s veľkou špendlíkovej hlavičky, zriedka aj samy larvy – hrdzavočervené škvrnky. Prejavy silne svrbia. V **liečbe** je najdôležitejší kúpeľ a výmena bielizne, svrbenie zmierni liehový roztok s mentolom alebo gél s obsahom difenylhydramínu.

Zavšivenie (pediculosis) spôsobujú tri druhy vší. Živia sa kôrou hostiteľa, svrbenie spôsobujú výlučky ich slinných žliaz. Samičky lepia hnídy (vajíčka) na vlasy a chlpy alebo na vlákna odevu, po 4 – 8 dňoch sa liahnu z nich larvy, ktoré sa vyvinú na dospelé vši po ďalších 2 – 6 dňoch. Najčastejšie sa vyskytuje zavšivenie vlasov – **pediculosis capitis**. Vyvolávateľom je voš hlavová/detská (*Pediculus capitis*). Prenáša sa priamo alebo nepriamo (hrebene) v detských kolektívoch. **Pediculosis vestimenti** spôsobuje voš šatná (*Pediculus vestimentorum*), ktorá žije v záhyboch bielizne u osôb so zníženou osobnou hygienou. Zavšivenie ohanbia – **pediculosis pubis, phthiriasis** – vyvoláva voš ohanbia (*Phthirus pubis*), ktorá je málo pohyblivá a zvyčajne je hlavičkou zanorená v ústiach folikulov chlpov ohanbia, podpazušia alebo rias na okrajoch mihalníc. Prenáša sa prevažne pohlavným stykom, veľmi často u mladistvých. **Liečba** pedikulóz spočíva v odstránení parazitov a hníd (vyčesávanie vlasov hustým hrebeňom, dezinfikovanie hrebeňov, vlasových ozdôb, spálenie alebo dezinfikovanie používanej bielizne a odevov, oholenie pubickej oblasti) a v aplikácii gélu s obsahom lindanu alebo pirimifosmetylu v sprejovej či šampónovej forme.

Neinfekčné dermatózy

Z množstva neinfekčných kožných ochorení, vyskytujúcich sa u mladistvých, treba uviesť skupinu dermatitíd a ekzémov, psoriázu a akné, ktoré majú podobne ako atopická dermatitída u mladistvých významný psychosociálny aspekt.

Dermatitídy a ekzémy

Seboroická dermatitída (dermatitis seborrhoica) je ochorenie, ktorého príčiny nie sú doteraz úplne objasnené. Prejavuje sa rozličnými formami v oblastiach bohatých na mazové žľazy, ako aj v intertriginózných lokalizáciách. Pri ložiskovej forme, ktorá máva chronický, často recidivujúci priebeh sa v seboroických lokalizáciách vyvíjajú začervenané mierne infiltrované ložiská s nepravidelným ostrým ohraničením a žltastými masťnými šupinami. U mladých pacientov s prejavmi v centrofaciálnej oblasti tváre treba myslieť na infekciu HIV, u pacientov chorých na AIDS sa zisťuje v 30 – 83 % prípadov [4]. U mladistvých je najčastejšou formou **dysseborrhoea oleosa**: vlasy po umytí rýchlo zmastnejú, obťažujúca je neprestajná tvorba masťných šupín a svrbenie či nánosy pevne lipnúcich šupín v kapilíciu. **Pityriasis roseaformný ekzematid** (seboroid) charakterizuje akútny exantém prevažne oválnych zápalovo začervenaných ložísk usporiadaných dlhou osou v smere kožných línií. V **liečbe** dysseborey sa vychádza z predpokladu, že hlavnou príčinou ochorenia sú lipofilné kvasinky rodu *Malassezia*, preto sa používa ketokonazol alebo itrakonazol vo forme šampónov, krémov a niekedy aj systémovo, ložiská na voľnej koži sa ošetrujú krátkodobou kortikosteroidovými krémami, imidazolovými prípravkami či zásypmi/pastami s obsahom síry.

Kontaktná dermatitída a kontaktný ekzém (v anglosaskej literatúre sa táto klinická jednotka uvádza pod názvom kontaktná alergická dermatitída, v krajinách hovoriacich po nemecky a podobne u nás sa často používa označenie ekzém [8]) – zápal najpovrchovších vrstiev kože vyvolané kontaktom najčastejšie s chemickými látkami. Prejavujú sa začervenaním, drobnými papulami, vezikulami a následným jemným olupovaním, ktoré vznikajú v mieste kontaktu kože s vyvolávajúcou látkou. Kontaktné dermatitídy vznikajúce nealergickým mechanizmom spôsobujú agresívnejšie, koncentrovanejšie chemikálie (často dezinfekčné, čistiace, záhradkárske prípravky). U adolescentov zväčša vznikajú náhodne. Kontaktné ekzémy vznikajú na podklade alergie u osôb, ktoré sú na vyvolávajúci alergén precitlivené, čo sa dokazuje epikutánnymi kožnými testami. V období dorastového veku je zistená epikutánná senzibilizácia významným ukazovateľom pri rozhodovaní o získaní vhodnej odbornosti na uplatnenie sa a realizáciu v pracovnom procese [10]. U mladistvých, najmä dievčat, sa najčastejšie vyskytuje kontaktný ekzém z niklu (bižutéria, nity, zipsy a rozličné pracky). **Liečba** kontaktnej dermatitídy a ekzému sa prispôbuje fáze ochorenia, akútne formy zmierňujú obklady a kortikosteroidové krémy, zásadným krokom je zistiť vyvolávajúci alergén a zabrániť kontaktu s ním.

Atopická dermatitída (dermatitis atopica, atopický ekzém, neurodermitis diffusa, endogénny Besnierov ekzém – prurigo, ľudovo mliečny ekzém) je chronické alebo chronicky recidivujúce ochorenie charakterizované intenzívnym svrbením, typickými morfológickými prejavmi, genetickou predispozíciou na defekt kožnej bariéry a imunopatologické procesy na úrovni prirodzenej a adaptívnej imunity. V rozvinutom svete vzrastá prevalencia atopickej dermatitídy. Pravdepodobne ide o výsledok vplyvu environmentálnych faktorov, ako sú mydlá, detergenty, roztoče v prachu a potravinové alergény, ktoré spolupôsobia s genetickými predispozíciami pri vzniku atopie. Ochorenie sa často vyskytuje v postihnutej rodine alebo u pacienta spolu s inými atopickými prejavmi včasného typu, ako je alergická rinitída, konjunkivitída a bronchiálna astma. Pacienti s atopiou majú sklon k bakteriálnym (najmä stafylokokovým), vírusovým a mykotickým infekciám kože.

Morfologický charakter ochorenia sa zvyčajne mení s vekom pacienta a s akuitou kožných prejavov. Štádium mladistvých a dospelých sa výrazne neprejavuje u všetkých postihnutých, zväčša je u nich stále prítomný subklinický zápal. Všetci atopici majú suchú, nezvyčajne bledú až sivú farbu kože, biely dermatografizmus a sťažujú sa na výrazné svrbenie. Z ustavičného škrabania sa mávajú lesklé nechty. U niektorých jednotlivcov sú však obdobia, keď je koža zhrubnutá, suchá, lichenifikovaná, s červeno-hnedou farbou, s drobnými šupinami. Postihnutá je predovšetkým tvár, krk, horná časť hrudníka, ruky, flexorové časti končatín. Pruritus je vtedy ešte výraznejší, pacienti sú z nevyspania unavení, v škole či v zamestnaní majú problémy s koncentrovaním sa, ochorenie výrazne ovplyvňuje kvalitu života.

Medzi zhoršujúce faktory atopickej dermatitídy patrí chlad a vlhko (jesenné a jarné mesiace roka), vlastný pot a mechanické dráždenie kože (odev z nevzdušných alebo drsných tkanín), nervová záťaž, prekonanie zápalu horných dýchacích ciest. **Liečba** musí byť komplexná a súčasne individualizovaná a musí zohľadňovať aktuálny stav. Z vonkajších prostriedkov sa využívajú kúpele s pridaním protizápalových či antiseptických látok, olejov, kortikosteroidové krémy, kalcineurínové inhibítory (takrolimus monohydrát, pimekrolimus). Účinná je aj kúpeľná liečba, klimatoterapia, fototerapia. Medikamentózne sa podávajú antihistaminiká, sedatíva, antistafylokokové antibiotiká, kortikosteroidy a v najťažších prípadoch imunosupresíva (cyklosporín A, azatioprín, metotrexát). V súčasnosti máme na liečbu ťažkých prípadov atopickej dermatitídy k dispozícii biologickú liečbu (dupilumab – inhibítor IL-4 a IL-13) a tiež baricitinib inhibítor JAK. Pokožka celého tela sa musí sústavne (aj v čase bez zjavných prejavov) zvláčňovať emolienami (výhodné obsahom urrey) a chrániť pred infekciou. Predpokladom úspešnej liečby je výchova rodiny (rodinní príslušníci musia chápať a rešpektovať zásady životosprávy a liečby pacienta, ako aj obmedzenia vo výbere povolania).

Psoriáza

Psoriáza je primárne zápalové erytematoskvamózne kožné ochorenie s akútnym exantematickým alebo chronicko-stacionárnym priebehom na základe zdedenej dispozície s polygénny alebo multifaktorovým typom dedičnosti, kde majú dôležitú úlohu rizikové spúšťajúce faktory [3]. Okrem kože bývajú postihnuté aj nechty a kĺby, pričom sú známe osobité a atypické formy ochorenia. Podľa vrcholu incidencie (a asociácie so systémom HLA) sa rozlišuje psoriáza 1. typu, ktorá sa začína pred 40. rokom života, má familiárny výskyt (cca 85 % psoriatickov) a psoriáza 2. typu so začiatkom po 40. rokom života, spravidla nie je familiárna a máva miernejší klinický priebeh. Aj keď ochorenie nepatrí medzi život ohrozujúce, má nepopierateľný výrazný vplyv na fyzické, psychické a sociálne aspekty života, je závažným zdravotníckym a sociálnym problémom a najmä u mladistvých máva negatívny vplyv na rozvoj osobnosti. Stredne ťažké a ťažké formy psoriázy sa zaraďujú na 2. miesto v poradí negatívnych dosahov na kvalitu života, hneď za depresiou, a postihnutie nimi je porovnateľné s inými závažnými ochoreniami (reumatoidná artritída, malignity, choroby srdca).

Erytematoskvamózne dermatózy predstavujú približne 10 % všetkých kožných ochorení v ambulantnej pediatickej praxi [19]. Odhaduje sa, že psoriáza tvorí 4 % dermatóz u detí do 16 rokov [2], ochorenie sa začína asi v 25 – 45 % pred 16. rokom, v 10 % pred 10. rokom a v 2 % skôr, ako dieťa dovŕši dva roky [5]. Aj keď prvé prejavy psoriázy môžu vzniknúť v akomkoľvek veku, veľmi často to býva v čase dospievania u 16- až 22-ročných.

Ochorenie má rozličné formy, ktoré sa počas života môžu meniť. Základným znakom **psoriasis vulgaris** sú zápalovo začervenané ložiská s typickým striebrostlesklým olupovaním. Po metodickom poškrabávaní skalpelom sa odlučujú drobné šupinky (fenomén stearínovej sviečky), po odlúčení poslednej kožtičky možno pozorovať jemné bodkovité krvácanie z obnažených kapilár vo vrcholoch papíl (Auspitzov fenomén). **Chronická ložisková psoriáza** (plaque psoriasis) má ložiská spravidla kryté hrubšou vrstvou šupín v typickej lokalizácii: kapilícium, lakty, kolená, krížová oblasť. **Psoriasis guttata** patrí medzi najčastejšie formy eruptívno-exantematického typu, postihuje najmä deti predškolského veku a mladších adolescentov. Pokladá sa za následok streptokokovej faryngitídy [5]. Prejavy majú veľkosť od 2 – 3 mm do 2 cm v priemere, bývajú symetricky na trupe, končatinách, ale aj na tvári a v kapilícii. **Psoriasis inversa** má prejavy lokalizované v intertriginózných priestoroch a flexúrach, ložiská sú často bez šupín. **Eczema psoriasis overlap** sú prejavy charakterizované tak črtami atopickej dermatitídy, ako aj psoriázy. Významný je tu údaj o pozitívnej rodinnej anamnéze atopických prejavov a psoriázy [13]. **Psoriasis unguium**, prejavujúca sa typickým jamkovaním nechtovej platničky, býva pri chronických ložiskových formách a spája sa so psoriatickou artropatiou (často ju o roky predbieha). Onycholýza a

ďalšie nešpecifické zmeny nechťov sprevádzajú ťažké a osobité formy ochorenia (psoriatická erythrodermia, palmoplantárna psoriáza, pustulózná psoriáza a i.), ktoré sú u mladistvých zriedkavé. **Liečba** ochorenia musí byť komplexná a cielená, patrí do rúk dermatológa, využíva lokálne (pri ľahkých a stredne ťažkých formách) a celkové prostriedky, fototerapiu, liečebné kúpele a spravidla veľmi vhodný je pobyt pri mori (najlepšie pri Mŕtvom mori). Medzi externé prostriedky patria keratolytiká (kyselina salicylová, urea), analógy vitamínu D3 (kalcipotriol, takalcitol, kalcitriol), kortikosteroidy, v súčasnosti už stále zriedkavejšie dechtové prípravky a cignolín. Najčastejším systémovým liečivom (ťažšie formy psoriázy) je aromatický retinoid acitretín, ďalej sú to imunosupresíva (cyklosporín A, metotrexát), z biologík sú to molekuly anti-TNF-alfa (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab), anti-IL-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17 (sekukinumab, ixekizumab, brodalumab a bimekizumab) a anti-IL-23 (guselkumab, tildrazumab, rizankizumab). Systémová liečba má mnoho indikačných a monitorovacích kritérií a je finančne veľmi náročná. Významné je zdôrazňovať, že ochorenie nie je infekčné.

Akné

Názvom akné sa označuje chronické androgén-dependentné zápalové ochorenie pilosebaceózne jednotky, ktoré je jedným z najčastejších kožných ochorení adolescentov. Na vzniku sa zúčastňuje nadmerná tvorba mazu, jeho zmenená kvalita, upchávanie vývodov vlasových folikulov, kde ústia mazové žľazy, pôsobenie baktérií *Propionibacterium acnes* a zápal. Prevalencia ochorenia sa odhaduje v civilizovaných krajinách na 50 – 95 %, postihuje obe pohlavia rovnako často, ale u chlapcov bývajú prejavy výraznejšie; v skorej dospelosti akné spravidla spontánne vymizne. Čím včasnšie akné vzniká, tým sú príznaky a priebeh ťažšie.

Ochorenie sa definuje ako neinfekčná multifaktorová choroba s excesívnou produkciou kožného mazu s abnormálnou deskvamáciou folikulárnych korneocytov, abnormálnou proliferáciou *Propionibacterium acnes* a so zápalom, ktorý je alergickou reakciou 4. typu s prevahou Th-1 buniek, pričom pri rezolúcii choroby prevažujú Th-2 a superantigény. Významné je pritom aj zloženie kožného mazu: skvalén, vosk, estery sterolu, cholesterol, lipidy a triglyceridy, ktoré sú pri akné hydrolyzované mikróboom *Propionibacterium acnes*. Na začiatku choroby vzrastajú adrenálne androgény a nasleduje tvorba nezápalových komedónov a enzým 5-alfa-reduktáza mení testosterón na desaťnásobne aktívnejší dihydrotestosterón. Akné je síce chorobou pubertálneho obdobia, ale porucha na ose hypofýza – gonády alebo hypofýza – nadoblička môže vyvolávať klinické prejavy akné v ktoromkoľvek veku [1].

Medzi charakteristické eflorescencie pre akné patrí komedo, papula, pustula, nodulus, cysta, a tým sú dané aj klinické formy akné: **a. comedonica**, **a. pustulosa**, **a. indurata**, **a. cystica**, **a. conglobata**. Prvými príznakmi sú vo vývodoch vlasových folikulov nezapálené belavo presvitajúce cystičky alebo hnedočierné zátky z rohoviny (komedóny). Neskôr vznikajú zápalové papuly, papulopustuly a niekedy aj uzly a cysty, ktoré sa hoja jazvami. Najviac prejavov je na tvári a hrudníku, v ťažkých prípadoch sú postihnuté aj ramená a stehná.

Existuje viacero variantov lišiacich sa od uvedených klasických foriem ochorenia: **acne inversa** – forma *acne conglobata*, prebieha však v iných lokalizáciách (záhyby axíl, ingvín, perigenitálna a análna oblasť, šija, hlava); **a. fulminans** – akútne febrilné ulcerujúce akné s polyartralgiami a leukemoidnou reakciou nezriedka sa spája s m. Crohn, alebo *collitus ulcarosa*. U mužov so seboreou a miernymi prejavmi akné vznikajú **a. mechanica** pôsobením tlaku a trenia (opasky, helmy, traky, čelenky), známe aj ako „akné u hippies“; **a. premenstrualis** – asi u 70 % žien s *acne vulgaris* vzniká menšie či väčšie zhoršenie nálezu pred menštruáciou [16]. Aj minimálne aknózne prejavy často predstavujú pre mladé dievčatá psychickú záťaž, neprestajne sa usilujú vytlačiť ich obsah, čoho následkom sú potom **a. excorié** – hemoragicko-krustózne exkoriácie, pomalé hojenie, tmavé pigmentácie a jazvy. Okrem liečby akné je v týchto prípadoch potrebné vysvetlenie a ovplyvnenie úzkostných tendencií prípadnou psychoterapiou. Podľa dvojice autorov Lee a Koo [11] je *acne excorié* na rozhraní medzi primárnou psychickou poruchou a *acne vulgaris*. Diagnosticky je dôležité rozlíšiť medzi len behaviorálnou manifestáciou exkoriácií pri *acne vulgaris* a psychickou, napríklad obsesívno-kompulzívnou, poruchou.

Akné pri body buildingu (dopingové akné) – už počas niekoľkých týždňov môžu androgénne pôsobiace steroidy, ktoré niektorí športovci používajú na získanie svalovej hmoty a zvýšenie telesného výkonu, vyvolať tie najťažšie formy akné (*a. conglobata* či *a. fulminans*). Pri zjavení sa akneiformných prejavov mimo veku typického pre akné treba myslieť na kontaktnú etiológiu – **acne venenata** (*venenum* = jed). Sklon k týmto prejavom majú osoby so seboreou, mastným typom pleti a *acne vulgaris* v anamnéze: **a. cosmetica** – typické u žien medzi 20. – 40. rokom života po komedónne pôsobiacich mastných kozmetikách, predilekčne na lícach, jarmových oblúkoch, na brade a čele. Podobne **Mallorca acne** (*acne aestivalis*) prejavujúce sa náhle vzniknutými monomorfnými papulami na miestach exponovaných UV žiareniu, komedóny chýbajú, ustupuje spontánne, hojí sa bez jaziev. Na vzniku sa pravdepodobne zúčastňujú olejové opalovacie prostriedky. Z trvalého pracovného kontaktu kože s mazacími, vrťacími olejmi, halogénovanými uhľovodíkmi, dechtovými produktmi, živicovými destilátmi a inými komedogénnymi zlúčeninami častejšie vznikajú u mužov **acne professionalis** [3]. Prejavy bývajú na tvári, ale často aj na stehnách (znečistený ochranný pracovný odev).

Akné nemusia byť len hormonálnym prejavom puberty. Môžu byť vyvolané liekmi – **acne medicamentosa**, ako sú psoralény, chinín, tiourea, kyanokobalamín, lítium alebo hormóny a steroidy (anaboliká, kortikoidy, androgény), antiepileptikami, antituberkulotikami (izoniacid, rifampicín), halogénmi. To zdôrazňuje nevyhnutnosť dôkladnej osobnej anamnézy na začiatku každej liečby.

Skutočne torpídne akné môžu vzniknúť pri luteóme, najmä v gravidite z nadprodukcie dehydroepiandrosterónu, takmer vždy sú sprevádzané hirsutizmom. Môže to však byť aj prejavom kongenitálnej adrenálnej hyperplázie pri nedostatku 21-hydroxylázy. Sprevádza to výrazná rezistencia na liečbu [1]. **Liečba:** Lahšie formy akné sa liečia lokálne modernými prípravkami, ktoré majú zlučovacie a antibakteriálne účinky. Ošetrovanie má svoje postupy a zásady (používať na jedno miesto vždy iba jeden prípravok, opatrnosť na začiatku liečby, sledovať reakcie kože a pri výraznejšom zápale liečbu prerušiť). Stredne ťažké formy sa liečia pridaním celkovo podávaných antibiotík alebo retinoidov. Liečba akné je zvyčajne dlhodobá, vyžaduje individuálny prístup a patrí do rúk dermatológa. V súčasnosti vychádzajú liečebné postupy predovšetkým z dostupných medicínskych dôkazov a konsenzu odborníkov zahrnutých do „Guidelines for the treatment of acne“ [14,16]. Súhrnne a zjednodušene možno uviesť: 1. hyperkeratinizáciu ovplyvňuje kyselina azelaová, tretinoín, adapalén, tazarotén; 2. antimikrobiálny účinok má kyselina azelaová, erytromycín, klindamycín, benzoylperoxid, PDT, smoothbeam laser; 3. protizápalový účinok má kyselina azelaová, adapalén, PDT a smoothbeam laser; 4. zvýšenú tvorbu mazu neovplyvňuje žiadny lokálne pôsobiaci prípravok používaný v liečbe akné okrem fotodynamickej liečby (PDT) a smoothbeam lasera. Z celkovo podávaných liekov je to izotretinoín a podávanie antiandrogénov, založené na supresii stimulácie pilosebaceózne jednotky a následnom potlačení tvorby mazu [18, 20, 21].

V súčasnosti, keď sa v spoločnosti prehnane zdôrazňuje vonkajší vzhľad, môžu mať aj mierne prejavy akné vážne psychosociálne následky, čo sa prejavuje uzavretosťou, pocitmi strachu, depresívnymi náladami pacienta. Moderná liečba akné je v súčasnosti

dostatočne účinná, ale len komplexný prístup a neraz aj psychoterapia, ako aj vhodné kozmetické prípravky v rámci indukčnej a udržiavacej liečby zabezpečia želaný efekt a trvalú remisiu.

Pacientov alebo ich rodičov treba upozorniť na potrebu pravidelnosti a dôslednosti v dodržiavaní liečebných postupov a na význam budovania si správneho systému životných hodnôt.

Striae distensae

Adolescenti pomerne často vyhľadávajú dermatológa pre esteticky rušivé **striae atrophicae**. Strie sú jazvy, ktoré vznikajú vtedy, keď sa pokožka priveľmi napína a pritom popraskávajú kožné vlákna v zamši. Klinicky ide o najprv modročervené, neskôr belavé a plytšie pruhovité kožné atrofie, nachádzajúce sa na miestach intenzívnejšieho ťahu kože. Prejavy sa vyskytujú v puberte (u 70 % dievčat a u 40 % chlapcov), v tehotnosti najmä od šiesteho mesiaca, pri morbus Cushing, po vnútornom alebo vonkajšom podávaní kortikosteroidov (steroidové strie). Strie vznikajú predovšetkým pri výkyvoch hmotnosti, sú bežné u športovcov, najmä kulturistov, u ktorých bývajú najmä nad bicepsmi.

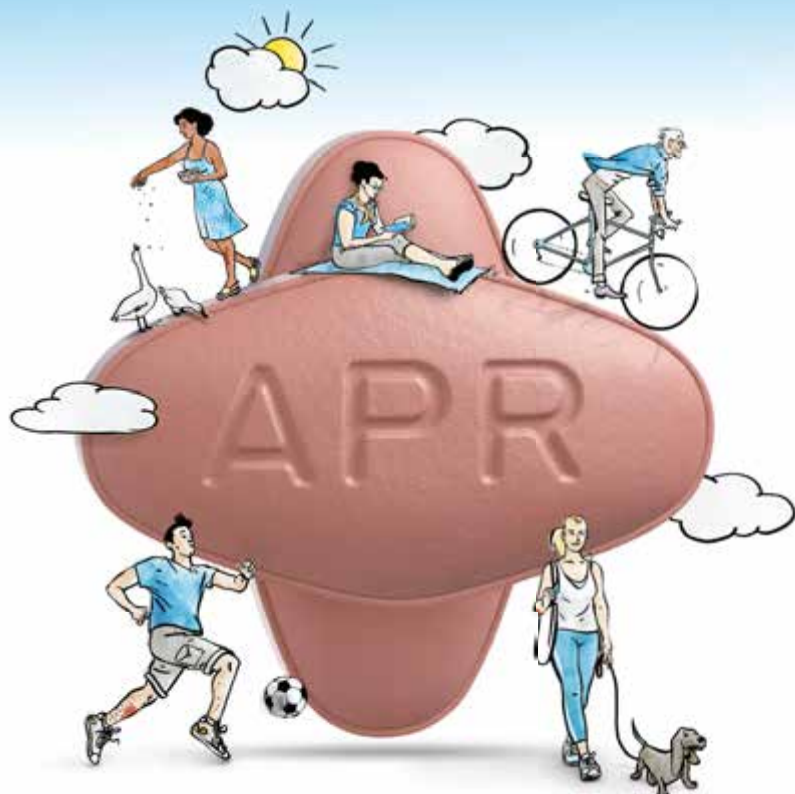
Ako uvádza Braun-Falco et al. [3], **pubertálne strie** sa nachádzajú spravidla v lumbosakrálnej oblasti, na stehnách, v trochanterovej a suprapatelárnej oblasti; **striae gravidarum** sa vyskytujú na bočných stranách brucha, bedrách, stehnách a na prsníkoch; **striae** pri **endokrinných poruchách** s rýchlo vznikajúcou adipozitou sa vytvárajú predovšetkým na bruchu, stehnách a axilárnych záhyboch a majú aj diagnostický význam. Typické sú rozdielne dlhé a široké, zväčša vrúbkované, paralelné a vejárovito sa rozbiehajúce atrofické pruhovité útvary, ktoré sú červenkasté, neskôr nadobúdajú belavejší alebo žltkastý odtieň a pri napnutí sa väčšmi lesknú. **Liečba** strií ako výsledného stavu neprichádza do úvahy, dôležitá je prevencia, ktorá u rizikových osôb a v rizikových lokalizáciách spočíva v sústavnej starostlivosti o pleť v zmysle jej hydratácie, jemných masáží, opatrného „štipkania“ na zlepšenie prekrvenia. Strie si možno dať odstrániť opakovanou laserovou terapiou tzv. CO₂ frakčným laserom či pomocou mezoterapie [22].

Literatúra

1. Barták, P. 2004. Etiologie akne. In Referátový výběr z Dermatovenerologie, sv. 46, špeciál II-2004, s. 2—4. ISSN 1213-9106.
2. Beylot, C., et al. 1979. Particular clinical features of psoriasis in infants and children. In Acta Derm. Venereol. (Stockh.), 106, 1979, Suppl. S 87–95.
3. Braun-Falco, O., et al. 2001. Dermatológia a venerológia. Martin: Vydavateľstvo Osveta 2001, s. 448. ISBN 80-8063-080-1.
4. Buchvald, D. 2009. Seboroická dermatitída. In Dermatológia pre prax, 3, 2009, č. 3, s. 98–101.
5. DeWaard-Van Der Spek, F., Oranje, A. 2000. Psoriasis. In Harper, J., et al. Textbook of pediatric dermatology. Blackwell Science, 2000, Vol. 1. 638 s.
6. Fabbrocini, G., et al. 2010. Epidemiology of skin cancer. Role of some environmental factor. In Cancers, 2, 2010, č. 4, p. 1 980–1 989.
7. Faergemann, J., et al. 2002. Efficacy of itraconazole in the prophylactic therapy of pityriasis (tinea) versicolor. In Archives of Dermatology, 2002, vol. 136, 1, s. 69–73.

8. Fetisovová, Ž. 2003. Profesionálne dermatózy. In Buchancová, J., et al. Pracovné lekárstvo a toxikológia. Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2003, s. 736—771. ISBN 80-8063-113-1.
9. Fetisovová, Ž., Ovšonková, A. 2009. Ochorenia kože a ošetrovateľská starostlivosť. In JURKO, A., et al. Pediatria a ošetrovateľská starostlivosť. Bratislava: Univerzita Komenského, 2009, s. 275--287. ISBN 978-80-223-2398-7.
10. Kresánek, J. Posudzovanie zdravotného stavu mladistvých. Levoča: Tlačiareň Polypress, s. r. o., 2002. 271 s. ISBN 80-88704-50-2.
11. Lee, E., Koo, J. Z. M. 2003. Psychological aspects of acne. In Psychocutaneous Medicine, 2003, p. 339--350.
12. Líšková, A. 2012. Aktuálne údaje o antibiotickej rezistencii v liečbe lokálnych infekcií. Abstrakty prednášok a posterov. Slovenská dermatovenerologická spoločnosť-- SDVS Odborná konferencia „13. SMRDÁCKE DNI 2012“, Smrdáky 14.--15.12. 2012, s. 7--8.
13. Martinásková, K., Danilla, T., Fetisovová, Ž., Minaríková, E. 2006. Psoriáza v detskom veku. In PÉČ, J., et al. Chronická ložisková psoriáza. Martin: Dali-BB, s. r. o., 2006, s. 91--97. ISBN 80-89090-21-4.
14. Nast, A., et al. European evidence -- based guidelines for the treatment of acne. In JEADV, 2012, 26 (Suppl 1), p. 1--29.
15. Nevalová, Z. 2010. Vulvárny choroby v tehotenstve. In Referátový výber z dermatovenerologie, roč. 49, č. 1/2007 s. 80--81. ISSN 1213-9106.
16. Poláková, K. 2012. Problematická a aknózná pleť v praxi dermatovenerológa. In MEDIKOM, roč. 2, č. 3, 2012, s. 51--54.
17. Reflection Paper: Formulations of choice for the pediatric population European Medicines Agency (EMA). London 23. June 2005, Comité for Medicinal Products for human use (CHMP).
18. Rulcová, J. 2004. Celkove aplikovaná liečba. In Referátový výber z Dermatovenerologie, sv. 46, II-2004, s. 16--24, ISSN 1213-9106.
19. Schachner, L., et al. 1983. A statistical analysis of pediatric dermatology. In Clinic Pediatr. Dermatol. 1, 1983. 157 s.
20. Simpson, R. C., et al. 2011. What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010-11. In Clin Exp Dermatol, 2011, Dec; 36 (8), p. 840--843.
21. Sochorová, R. 2012. Dnes už ani akné nemusí byť problém. In Derma revue, roč. X, č. 1, 2012a, s. 4--6.
22. Sochorová, R. 2012. Strie -- možno im predchádzať alebo ich odstrániť? In DERMA revue, X/2012 b, č. 1, s. XI--XII.
23. Tagami, H., et al. 2001. Environmental Effects on the Function of Stratum Corneum. In J. Invest Dermatol, 6, 2001, p. 87--94.
24. Volleková, A. 2012. Non-dermatofyty -- etiologické príčiny onychomykóz -- pôvodcovia onychomykóz. In Referátový výber z Dermatovenerologie, roč. 54, špeciál II/2012, s. 34--49, ISSN 1213-9106.
25. Vránová, J., et al. 2012. Riziko vzniku maligného melanomu v Českej republike. In Referátový výber z Dermatovenerologie, 54, 2/2012, s. 29--38.
26. Záhejský, J. 1979. The importance of surface active agents in Babycare products. In Goldschmidt informiert, 1/79, 1979, s. 24--27.
27. Záhejský, J. 1994. Cosmetics for children from the view of dermatology. In Eurocosmetics, 2, 1994, s. 34--36.
28. Záhejský, J. 2006. Zevní dermatologická terapie a kosmetika. Praha: Grada, 2006. 133 s. ISBN 80-247-1551-1.

Zvážte OTEZLU pre pacientov so stredne ťažkou ložiskovou psoriázou



-  **Preukázaný účinok na viaceré prejavy psoriázy¹**
-  **Pohodlné perorálne dávkovanie²**
-  **Bez potreby skríningu a laboratórneho sledovania²**

 **Otezla[®]**
(apremilast)^{30mg} tablety

Literatúra: 1. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Effi cacy and Safety Trial Evaluating the Eff ects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(1):37-49. 2. Otezla Súhrn charakteristických vlastností lieku, apríl 2020.

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Otezla 10 mg filmom obalené tablety
Otezla 20 mg filmom obalené tablety
Otezla 30 mg filmom obalené tablety

Zloženie: Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg, 20 mg alebo 30 mg apremilastu. Pomocná látka so známym účinkom: laktóza (vo forme monohydrátu laktózy). **Terapeutické indikácie*:** Psoriatická artritída - Otezla, samostatne alebo v kombinácii s antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) u dospelých pacientov, ktorí mali neadekvátnu odpoveď alebo boli intolerantní na inú systémovú terapiu vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralenu a ultrafialového-A žiarenia (PUVA). **Behcetova choroba** - Otezla je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s orálnymi vredmi súvisiacimi s Behcetovou chorobou (Behçet's disease, BD), ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka apremilastu je 30 mg dvakrát denne podaná perorálne približne v 12-hodinovom odstupe (ráno a večer), nezávisle od príjmu potravy. Vyžaduje sa začiatková titrácia ako je uvedené nižšie v tabuľke 1. Po začiatkovej titracii sa nevyžaduje retitraciia.

Tabuľka 1. Plán titrácie dávky

1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	5. deň	6. deň & ďalšie dni
DOP*	DOP	POP*	DOP	POP	DOP
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg
				20 mg	20 mg
				20 mg	30 mg
				30 mg	30 mg
				30 mg	30 mg

*DOP – ráno; *POP – večer

Počas pivočných štúdií bolo pozorované najväčšie zlepšenie v priebehu prvých 24 týždňov liečby PsA a PSOR a v priebehu prvých 12 týždňov liečby BD. Ak pacient nevykazuje žiadne známky liečebného prínosu po tomto časovom období, liečba sa má prehodnotiť. Reakcia pacienta na liečbu sa má hodnotiť v pravidelných intervaloch. **Pediatrická populácia** - Bezpečnosť a účinnosť apremilastu u detí vo veku 0 až 17 rokov neboli stanovené. **Pacienti s poruchou funkcie obličiek** - Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml za minútu odhadovaný pomocou vzorca podľa Cockcrofta a Gaulta). Pre počiatočnú titráciu dávky v tejto skupine sa odporúča, aby bol apremilast titrovaný iba podľa dopoludňajšieho plánu uvedeného v tabuľke 1 a aby boli popoludňajšie dávky vynechané. **Spôsob podávania:** Otezla je určená na

perorálne použitie. Filmom obalené tablety sa majú prehĺtať celé a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** V súvislosti s užívaním apremilastu boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady silnej hnačky, nevoľnosti a vracania. Väčšina sa vyskytla počas prvých týždňov liečby. Počas užívania apremilastu bolo pozorované zvýšené riziko výskytu psychických porúch, ako je nespavosť a depresia. Výskyt samovražedných myšlienok a správania, vrátane samovraždy, bol pozorovaný u pacientov s predchádzajúcim výskytom depresie aj bez neho. U pacientov, ktorí majú na začiatku liečby podváhu, sa má pravidelne monitorovať ich telesná hmotnosť. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. **Liekové a iné interakcie:** Súbežné podávanie silného enzýmového induktoru cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), rifampicínu, viedlo k zníženiu systémovej expozície apremilastu, čo môže mať za následok stratu účinnosti apremilastu. Preto sa používanie silných enzýmových induktorov CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný) s apremilastom neodporúča. Apremilast môže byť súbežne podávaný so silným CYP3A4 inhibítorom ako je ketokonazol, s metotrexátom a perorálnou antikoncepciou. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Apremilast má byť vylúčená pred začatím liečby. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú metódu antikoncepcie, aby zabránili otehotneniu počas liečby. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Apremilast nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky*:** **Veľmi časté** ($\geq 1/10$): infekcie horných dýchacích ciest^a, bolesť hlavy^a, hnačka, nauzea (^afrekvencia hlásená ako častá pri PsA a PSOR). **Časté** ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): bronchitída, nazofaryngitída, znížená chuť do jedla, insomnie, depresia, migrény, tenzná bolesť hlavy, kašeľ, vracanie, dyspepsia, časté pohyby čriev, bolesť v hornej časti brucha, gastroezofageálna refluxná choroba, bolesť chrbta, únava. **Menej časté** ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): precitlivenosť, samovražedné myšlienky a správanie, gastrointestinálne krvácanie, vyrážka, urtikária, úbytok hmotnosti. **Neznáme (z dostupných údajov):** angioedém. **Farmakoterapeutická skupina:** imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA32. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii*:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/1/14/981/001, EU/1/14/981/002. **Dátum revízie textu:** apríl 2020. **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. Pred predpísaním lieku si, prosím, prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Amgen Slovakia s.r.o., Sky Park Offices, Bottova 2A, 811 09 Bratislava, www.amgen.sk; tel.: +421 2 321 114 49.

* Všímajte si, prosím, zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku. SC-SVK-Otezla-00002-0121

Kawasakiho choroba, COVID-19, MIS-C a kožné prejavy: aktuálny pohľad na problematiku

Kawasaki Disease, COVID-19, MIS-C and Cutaneous Manifestations: a Current Perspective

Péčová, M.¹, Jurica, J.², Péč, M.J.², Hurtová, T.³, Mokáň, M.², Galajda, P.², Martinásková, K.⁴, Péč, J. jr.⁵

¹Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin, Onkologické centrum UNM

²I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

⁴Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica A. Reimana, Prešov

⁵Oddelenie invazívnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava

korešpondencia: pec5@uniba.sk

Súhrn

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) postihuje deti s menej závažnými príznakmi ako dospelých. Stále častejšie sú však hlásené závažné pediatrické prípady COVID-19, vrátane pacientov s Kawasakiho chorobou (KD) alebo multisystémovým zápalovým syndrómom (MIS-C), ktoré sa môžu prejavovať znakmi podobnými KD. MIS-C je závažný detský syndróm spojený s COVID-19, ktorý môže vykazovať znaky prekrývajúce sa s KD, KD šokovým syndrómom a syndrómom toxického šoku. MIS-C môže byť zápalové ochorenie odlišné od KD vyplývajúce z prehnanej imunitnej odpovede organizmu. Vysoká prevalencia mukokutánnych prejavov – okrem gastrointestinálnych a kardiovaskulárnych – bola zistená u pacientov s MIS-C. Najčastejšími mukokutánnymi prejavmi boli konjunktivitída a exantém, často popisované ako makulárne, papulárne alebo polymorfné. Tento článok sumarizuje súčasné poznatky v problematike Kawasakiho choroby v ére pandémie COVID-19.

Kľúčové slová: SARS-CoV-2, Kawasakiho choroba, multisystémový zápalový stav, deti

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) affects kids with less severe symptoms than adults. Severe paediatric cases of COVID-19, including patients with Kawasaki disease (KD) or multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), which may present with KD-like symptoms, are on the rise. MIS-C is a severe childhood syndrome associated with COVID-19 that may exhibit overlapping features of KD, KD shock syndrome, and toxic shock syndrome. MIS-C may be an inflammatory disease different from KD resulting from an exorbitant immune response. A high prevalence of mucocutaneous manifestations was observed in patients with MIS-C - conjunctivitis and rash.

Key words: SARS-CoV-2, Kawasaki disease, Multisystem Inflammatory Syndrome, children

Úvod

V roku 1967 Dr. Kawasaki prvýkrát opísal Kawasakiho chorobu (KD) ako akútny febrilný syndróm mukokutánnych lymfatických uzlín s vaskulitídou primárne postihujúci dojčatá a deti zvyčajne mladšie ako päť rokov. Etiopatogenéza KD zostáva nejasná, ale diskutuje sa pri nej o súhre dvoch príčin: genetickej náchylnosti a infekcie. Existujú dôkazy o familiárnej agregácii ochorenia [1, 2] a vyššej prevalencii v severovýchodnej Ázii, čo naznačuje genetickú predispozíciu vedúcu ku KD. V skutočnosti bolo u pacientov identifikovaných niekoľko bežných variantov spojených s náchylnosťou na KD [3, 4, 5]. Na druhej strane bolo navrhnutých niekoľko faktorov ako spúšťačov KD, vrátane infekcie. Z infekčných agens

podieľajúcich sa na etiológii KD sa uvažuje hlavne o baktériách ako *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Yersinia pseudotuberculosis* a vírusoch ako adenovírusy, enterovírusy, vírus Epstein-Barovej a koronavírus (New Havencoronavirus/HCoV-NH) [6, 7]. KD v zemepisných šírkach severnej pologule vykazuje sezónnosť od januára do marca. Taktiež deti mladšie ako šesť mesiacov, ktoré majú pasívny prenos materských imunoglobulínov, zriedkavo vyvinú KD. Tieto údaje silne naznačujú účasť infekcie na vzniku KD [5].

Od začiatku pandémie COVID-19 boli u detí pozorované prípady Kawasakiho choroby alebo Kawasaki-like choroby, ktorá pravdepodobne súvisí s infekciou SARS-CoV-2 [8, 9]. Spojenie infekcie

SARS-CoV-2 s KD sa nepovažuje za neočakávané, pretože vírusy sú považované za možné spúšťače KD [8]. Z prvých správ o Kawasakiho chorobe súvisiacej s COVID-19 sa však objavili zvláštne klinické prejavy, ktoré zobrazujú hyperzápalový syndróm s multiorgánovou dysfunkciou, časté postihnutie myokardu, možné príznaky syndrómu aktivácie makrofágov (MAS), znaky pripomínajúce atypickú KD, KD šokový syndróm alebo syndróm toxického šoku a výrazné gastrointestinálne, ale nie respiračné symptómy [9, 10]. Odvtedy sa opísalo neočakávane veľké množstvo prípadov prejavujúcich sa závažným multisystémovým zápalovým stavom (MIS-C), niekedy vykazujúcim znaky KD [10, 11].

Patofyziológia MIS-C je stále nejasná a na lepšie pochopenie patomechanizmov a terapeutických dôsledkov je dôležitý ďalší výskum. Predpokladá sa, že MIS-C je charakterizovaný cytokínovou búrkou zahrňajúcou vrodené a adaptívne imunitné bunky [12] a SARS-CoV-2 môže pôsobiť buď ako spúšťač alebo ako imunomodulačný faktor [13]. Možné mechanizmy zahrňajú rozpoznávanie vlastných antigénov protilátkou alebo T-bunkami, ktoré vedie k autoprotilátkam alebo autoreaktívnym T-bunkám, protilátkové alebo T-bunkové rozpoznávanie vírusových antigénov exprimovaných na infikovaných bunkách, tvorbu imunitných komplexov a aktiváciu hyperzápalovej reakcie [13]. Predpokladá sa aj úloha iných faktorov, ako je genetická predispozícia, dysfunkčný mikrobióm a nedostatok vitamínu D [13].

KD a MIS-C zdieľajú niekoľko spoločných symptómov, ako je exantém, lymfadenopatia, jahodový jazyk a zvýšenie zápalových biomarkerov. Avšak MIS-C v COVID-19 má niektoré unikátne rysy vrátane neskoršieho začiatku (prípady detí v tínedžerskom veku), vyššiu prevalenciu brušných symptómov a viac prípadov so systolickou dysfunkciou ľavej komory [14]. Pochopenie etiológie KD nám preto môže poskytnúť nové informácie o patogenéze MIS-C pri COVID-19, ako aj naopak. KD je akútny systémový vaskulitický syndróm postihujúci predovšetkým deti do 5 rokov, ktorý postihuje malé a stredne veľké cievy s predilekciou pre koronárne artérie. KD je zvyčajne samo miznúce ochorenie, ale rýchla liečba je základom prevencie srdcových následkov [15]. Patogénne mechanizmy sa spájajú s prehnanou imunologickou odpoveďou na environmentálne alebo infekčné spúšťače u geneticky vnímavých detí a predpokladá sa vírusová etiológia [16]. Pri absencii špecifických testov sa diagnostika KD opiera o jej klinické prejavy (15, 17). Ťažká forma KD, nazývaná KD šokový syndróm, je charakterizovaná hypotenziou/šokom počas akútnej fázy a je spojená s väčším rizikom srdcovej dysfunkcie, abnormalít koronárnych artérií a rezistenciou voči intravenóznym imunoglobulínom (IVIg), ako aj s výrazne zvýšenými zápalovými markermi [15]. MAS je zriedkavá život ohrozujúca komplikácia KD, spočívajúca v akútnej a rýchlo progredujúcej hyperzápalovej reakcii, ktorá je často spojená s refraktérnosťou na IVIg [15].

Klinické spektrum MIS-C často zahrňa nálezy pripomínajúce KD, najmä atypické formy. Napriek určitému klinickému prekryvaniu vykazujú MIS-C významné rozdiely, čo potvrdilo porovnanie s kohortami pacientov s KD v období pred pandémiou COVID-19. Napríklad sa zistilo, že pacienti s MIS-C alebo Kawasaki-like chorobou súvisiacou s COVID-19 majú vyšší vek, výraznú eleváciu zápalových markerov, vyššiu incidenciu gastrointestinálnych symptómov, dysfunkciu myokardu a šok [8, 10, 11, 12].

Slizničné a kožné nálezy podobné tým, ktoré sa pozorovali pri KD, najmä exantém a konjunktivitída, patrili medzi najčastejšie prejavy MIS-C. Konjunktivitída a vyrážka boli opísané v 52 %, resp. 56 % zo 662 prípadov MIS-C zahrnutých do systematického prehľadu, ktorý vykonal Ahmed et al. [18]. Podľa Abramsa et al. sa odhaduje, že kožné/mukokutánne postihnutie sa vyskytuje u takmer troch štvrtín pacientov s MIS-C (19) a u viac ako 80 % pacientov podľa Young et al. [20]. Správa Centra pre prevenciu a kontrolu chorôb o 570 prípadoch MIS-C dokumentovala prítomnosť kožného alebo mukokutánného postihnutia v 71 % prípadov, s exantémom a konjunktivitídou v 55 %, resp. 48 % prípadov [21].

KD aj MIS-C sú spojené s významnou cytokínovou búrkou, ktorá vedie k systémovému zápalu a môže vysvetliť dysfunkciu myokardu, ktorá sa u týchto pacientov často vyskytuje [22, 23, 24]. Navyše, zvýšená hladina feritínu u týchto pacientov je náhradným markerom MAS [25]. Zistilo sa, že vysoké hladiny feritínu sú spojené so závažným priebehom pri MIS-C spojenom so SARS-CoV-2 [22]. Slizničná biopsia pacientov s COVID-19 prejavujúcim sa hnačkou a bolesťou brucha imunochemicky preukázala prítomnosť SARS-CoV-2 v endotelových bunkách. Preukázala sa aj vaskulitída malých a stredných ciev, podobná tej, ktorá sa pozorovala u pacientov s KD [26]. Nedávno sa objavilo niekoľko správ o detekcii autoprotilátok u pacientov s MIS-C. Cieľové antigény pre autoprotilátky sú exprimované v slizničných a srdcových tkanivách, endotelových bunkách a molekulách cytokínov [27, 28]. Tieto autoantigény boli hlásené aj u pacientov s KD [29]. Neutrofile a monocyty exprimujúce Fcγ receptory sú zodpovedné za patogenézu ochorenia pravdepodobne tým, že sa zapájajú do tvorby autoprotilátok a vedú k tvorbe imunitných komplexov [27, 28]. Je známe, že ASC (bunky produkujúce protilátky) produkujúce IgG sa zvyšujú počas akútneho štádia KD a znižujú sa po podaní IVIg [30]. To opäť ukazuje, že autoprotilátky alebo protilátky proti SARS-CoV-2 môžu prispievať k patogenéze ochorenia pri MIS-C a KD. Presné patogenetické mechanizmy MIS-C po infekcii SARS-CoV-2 však stále zostávajú nejasné [31].

Záver

Multisystémový zápalový syndróm pri COVID-19 a spúšťače KD nie sú obmedzené na deti. Avšak niekoľko jedinečných symptómov týchto syndrómov vyžaduje prevalenciu u detí, čo naznačuje, že starnutie

mení imunitné prostredie a jeho reakcie v našom tele. Uvádza sa, že príznaky u detí s COVID-19 sú vo všeobecnosti menej závažné v porovnaní s dospelými. Na druhej strane prípady MIS-C infikovaných SARS-CoV-2 naznačujú, že u malého percenta pacientov sa objaví silná zápalová reakcia súvisiaca so SARS-CoV-2, ktorá vedie k multisystémovému zápalovému syndrómu. Genetická náchylnosť vedúca ku KD a MIS-C a faktory ovplyvnené starnutím je nutné ešte určiť. Na klinickej úrovni, vzhľadom na kritickú mortalitu u pacientov s KD v dôsledku dilatácie koronárnej artérie a tvorby aneuryzmy, by pacienti s MIS-C mali byť pozorne sledovaní kvôli týmto symptómom.

V pochopení záhadného klinického spektra COVID-19 sa dosahuje pokrok. U pacientov s COVID-19 bola popísaná široká škála kožných prejavov, ktorých patomechanizmy sú stále neznáme. Niektoré

z týchto prejavov môžu byť priamym dôsledkom cytopatického účinku SARS-CoV-2 v interakcii s kožou, zatiaľ čo iné môžu byť výsledkom aktivácie imunitného systému vyvolaného vírusom. Prítomnosť znakov pripomínajúcich KD pri MIS-C je zaujímavým aspektom a nemožno vylúčiť, že výskum by mohol nepriamo pomôcť lepšiemu pochopeniu samotnej KD. Okamžité rozpoznanie MIS-C je dôležité na kontrolu hyperzápalového stavu a prevenciu závažnej dysfunkcie orgánov a potenciálne smrteľných komplikácií. Kožné a slizničné prejavy sa môžu objaviť u časti pacientov s MIS-C a môžu byť dôležitým prvkom pre skoré podozrenie a rozpoznanie tohto syndrómu u febrilných detí a dospievajúcich počas obdobia tejto pandémie. Síce sa môže zdať, že klinická manifestácia KD a MIS-C sa môže prekrývať, pravdepodobne sa jedná o dve rozdielne entity.

Literatúra

1. Dergun M, Kao A, Hauger SB, Newburger JW, Burns JC. Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(9):876-881. doi:10.1001/archpedi.159.9.876.
2. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Clinical features of patients with Kawasaki disease whose parents had the same disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(12):1166-1169. doi:10.1001/archpedi.158.12.1166.
3. Onouchi Y, Fukazawa R, Yamamura K, et al. Variations in ORAI1 Gene Associated with Kawasaki Disease. *PLoS One.* 2016;11(1):e0145486. Published 2016 Jan 20. doi:10.1371/journal.pone.0145486.
4. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet.* 2012;44(5):517-521. Published 2012 Mar 25. doi:10.1038/ng.2220.
5. Ebina-Shibuya R, Namkoong H, Shibuya Y, Horita N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. *Int J Infect Dis.* 2020;97:371-373. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.014.
6. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2005;191(4):499-502. doi:10.1086/428291.
7. Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in cardiac and aortic tissues from chronic, active Epstein-Barr virus infection associated with Kawasaki disease-like coronary artery aneurysms. *J Pediatr.* 1993;123(1):90-92. doi:10.1016/s0022-3476(05)81546-X.
8. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771-1778. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
9. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020;10(6):537-540. doi:10.1542/hpeds.2020-0123
10. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson PK, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(11):e276-88.
11. Lawrensia S, Henrina J, Wijaya E, Suciadi LP, Saboe A, Cool CJ. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: a New Challenge amid the Pandemic [published online ahead of print, 2020 Oct 22]. *SN Compr Clin Med.* 2020;1-9. doi:10.1007/s42399-020-00602-8.
12. Brodsky NN, Ramaswamy A, Lucas CL. The Mystery of MIS-C Post-SARS-CoV-2 Infection. *Trends Microbiol.* 2020;28(12):956-958. doi:10.1016/j.tim.2020.10.004.
13. Carbajal R, Lorrot M, Levy Y, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children rose and fell with the first wave of the COVID-19 pandemic in France. *Acta Paediatr.* 2021;110(3):922-932. doi:10.1111/apa.15667.

14. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429-436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
15. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2019 Jul 30;140(5):e181-e184]. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e999. doi:10.1161/CIR.0000000000000484.
16. Rowley AH, Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Front Pediatr*. 2018;6:374. Published 2018 Dec 11. doi:10.3389/fped.2018.00374.
17. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):102. Published 2018 Aug 30. doi:10.1186/s13052-018-0536-3.
18. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100527.
19. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340-e346. doi:10.1097/INF.0000000000002888.
20. Young TK, Shaw KS, Shah JK, et al. Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol*. 2021;157(2):207-212. doi:10.1001/jamadermatol.2020.4779.
21. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020 [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Sep 04;69(35):1229]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074-1080. Published 2020 Aug 14. doi:10.15585/mmwr.mm6932e2.
22. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):999-1006. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217960.
23. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429-436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
24. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):69. Published 2020 Jun 1. doi:10.1186/s13613-020-00690-8.
25. Nasir A, Al Tatari H, Hamdan MA. Very high serum ferritin levels in three newborns with Kawasaki-like illness. *Paediatr Child Health*. 2012;17(4):201-204. doi:10.1093/pch/17.4.201.
26. Carnevale S, Beretta P, Morbini P. Direct endothelial damage and vasculitis due to SARS-CoV-2 in small bowel submucosa of COVID-19 patient with diarrhea. *J Med Virol*. 2021;93(1):61-63. doi:10.1002/jmv.26119.
27. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020;183(4):982-995.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.09.034.
28. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-981.e7. doi:10.1016/j.cell.2020.09.016.
29. Sakurai Y. Autoimmune Aspects of Kawasaki Disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(4):251-261. doi:10.18176/jiaci.0300.
30. Xu M, Jiang Y, Wang J, et al. Distinct variations of antibody secreting cells and memory B cells during the course of Kawasaki disease. *BMC Immunol*. 2019;20(1):16. Published 2019 Jun 3. doi:10.1186/s12865-019-0299-7.
31. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):19-32. doi:10.1007/s00296-020-04749-4.

Práca bola podporená Grantom Univerzity Komenského (UK/318/2022).

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 lekárske 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 (JAK)1. **Farmakoterapeutická skupina:** iné dermatologiká; liečivá na dermatitidy, 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 ≥ 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 udržiavanie 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 zvážiť dočasné prerušenie liečby, až kým epizóda neodizoluje, pred začiatkom liečby a počas liečby sa má realizovať skríning 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 očkovaní 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 substitučnej terapie, prípady, keď pacienti podstupujú veľký chirurgický zákrok alebo sú dlhšie imobilizovaní. Pred začiatkom liečby abrocitinibom sa majú 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 $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, ANC $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ alebo ktorí majú hodnotu hemoglobínu $< 10 \text{ g/dl}$. 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 modulatormi a silnými imunosupresivami, pretože nie je možné vylúčiť riziko aditívnej imunosupresie. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózy intolerance, 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 môže byť expozícia abrocitinibu a/alebo jeho aktívnych metabolitov ovplyvnené liekmi, ktoré inhibujú alebo indukujú tieto enzýmy a transportéry. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné účinky abrocitinibu v interakčných štúdiách s perorálnymi antikoncepčnými látkami. Pri súbežnom používaní abrocitinibu s dabigatranom sa musí postupovať s opatrnosťou. In vitro je abrocitinib induktorom enzýmov CYP2B6 a CYP1A2 a induktorom a inhibitorom 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 skrátená informácia o lieku je určená pre odbornú verejnosť. Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Pred podaním lieku sa oboznámiť s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum aktualizovania skrátenej informácie o lieku:** 26.4.2022 **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Europe MA EEE, 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

Prvé výsledky liečby pemphigus vulgaris rituximabom podľa aplikačných schém európskych guidelines

The First Results of the Treatment of Pemphigus vulgaris by Rituximab according to the Application Schemes of the European Guidelines

Péč, J.¹, Rajcigelová, T.¹, Ballová, A.¹, Adamicová, K.², Šuchaňová, K.³

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

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

³Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská zdravotnícka univerzita Bratislava

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú výsledky liečby prvých 10 pacientov s pemphigus vulgaris liečených podľa európskych guidelines rituximabom v dávke 1,0 g i.v. celkovo 2-krát. Druhá dávka rituximabu sa podáva po 14-tich dňoch od podania prvej dávky. V priebehu prvých dvoch mesiacov u všetkých pacientov kompletne regredovali prejavy pemfigu kože aj slizníc.

Autori hodnotia uvedenú liečbu ako veľmi dobrú. Ďalšiu tzv. udržiavaciu dávku 0,5 g alebo 2-krát 1,0 g rituximabu dostanú pacienti na základe ďalšieho vývoja ochorenia po nasledujúcich 6-tich mesiacoch. Klinické prejavy pemphigus vulgaris budú u všetkých takto liečených pacientov dlhodobo monitorované.

Kľúčové slová: pemphigus vulgaris, rituximab, európske guidelines

Abstract

The authors present the results of the first 10 patients with Pemphigus vulgaris treated according to the European Guidelines by Rituximab in the dose 1.0 g i.v., totalling 2x. The second dose of Rituximab is given 14 days following the first dose. During the first two months all the patients showed the complete regression of the manifestations of pemphigus of both the skin and mucous membranes.

The authors consider the given treatment as very good. The next, so-called sustainability dose 0.5 g or 2 x 1.0 g of Rituximab will be given to the patients on the basis of the next development after the following 6 months. Clinical manifestations of Pemphigus vulgaris in all the patients treated in this way will be monitored for a long time.

Key words: Pemphigus vulgaris, Rituximab, European Guidelines

Úvod

Bulózne ochorenia predstavujú širokú skupinu klinických jednotiek, ktorých charakteristickým znakom je tvorba vezikúl a búl na koži, ale aj slizniciach. Etiologicky sa jedná o autoimunitne podmienené neinfekčné dermatózy, ktorých diagnostika vychádza z klinického, histopatologického a imunologického vyšetrenia [1]. S ohľadom na klinický obraz, imunohistopatológiu a liečbu možno definovať dve základné skupiny ochorení, a to skupinu ochorení typu pemphigus a typu pemphigoid.

Ide o skupinu zriedkavých autoimunitných bulózných ochorení, ktoré postihujú kožu a sliznice. Vyznačujú sa chronickým priebehom s významnou

morbidity, pri neliečení či neadekvátnej liečbe aj mortalitou a v neposlednom rade významným poškodením kvality života [2]. Vznik typických prejavov je podmienený tvorbou autoprotílátok (zvyčajne triedy IgG) namierených proti rôznym proteínom dezmozómov tzv. adhéznym molekulám (dezmozogleínom), čo vedie k akantolyze a tvorbe vezikúl, búl, po ich perforácii k tvorbe erózií na koži, tiež na slizniciach. Na základe klinických a histopatologických charakteristík, ako aj na základe dôkazu špecifických antigénov, proti ktorým sa produkujú autoprotílátky, boli identifikované rôzne typy pemfigu. Tvorba autoprotílátok proti zložkám dezmozómov sa považuje za hlavný proces patogenézy pemfigu, kde okrem dôležitej úlohy humorálnej imunity dôležitú úlohu zohráva aj bunková imunita [3].

Pred začatím samotnej liečby sa odporúča vyšetriť krvný obraz diferenciál, hepatálne enzýmy, funkčné vyšetrenie obličiek, RTG pľúc, Mantoux a quantiferónový test, skriningové testy na hepatitídu typu B a C, HIV, tiež metodikou PCR SARS-CoV-2. Pre potenciálnu kardiotoxicitu je potrebné doplniť EKG a echokardiografiu. Ako potrebné sa ukazuje stanovenie východiskových hladín IgG, nakoľko pri nízkych sérových hladinách IgG je zvýšené riziko vzniku závažných infekcií vyvolaných rituximabom [4].

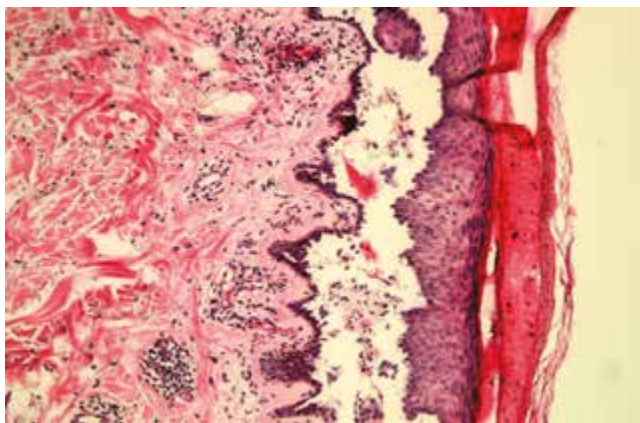
Prezentujeme prvé výsledky liečby pacientov s pemphigus vulgaris rituximabom liečebnou schémou podľa európskych guidelines (5).

Pred zahájením liečby pemphigus vulgaris a foliaceus rituximabom je vhodné vyplniť PDAI (*Pemphigus Disease Area Index*) skóre, ktorá popisuje rozsah postihnutia kože a slizníc pemfigom [6, 7], (Tabuľka č. 1).

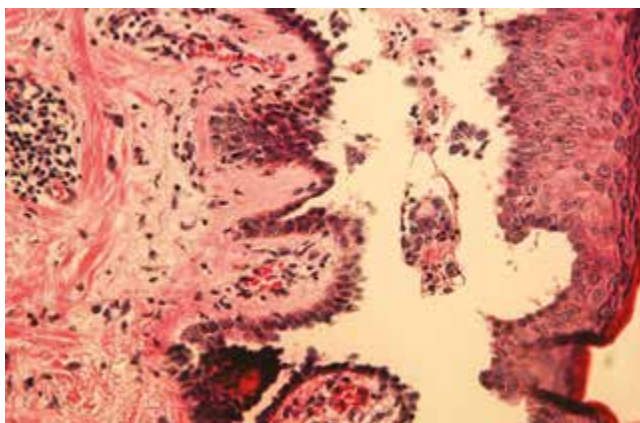
Klinický materiál a výsledky

Liečebnou schémou 1000 mg rituximabu aplikovaného v i.v. infúzii, druhý krát opakované o 14 dní, sme liečili 10 pacientov s pemphigus vulgaris. Vo všetkých prípadoch pred prvou aplikáciou rituximabu boli pacienti liečení bolusom metylprednisolónu v dávke 250 mg i.v. 3 dni, potom 125 mg i.v. 3 dni a následne 62,5 mg i.v. tri dni denne s následnou detrakciou metylprednisolónu podávaného perorálne. Pri podaní rituximabu ako premedikácia bola i.v. aplikácia 200 mg hydrokortizónu a 0,4 ml clexanu, pričom iba v deň podania rituximabu pacient neužíva kortikosteroid, ktorý užíva perorálne. Ku svojej pôvodnej perorálnej kortikosteroidnej liečbe sa vráti ihneď v nasledujúci deň. Počas podávania rituximabu (okrem dňa podania rituximabu) boli pacienti najčastejšie súčasne liečení metylprednisolónom 40 mg denne s postupnou detrakciou v priebehu nasledujúcich troch mesiacov. Všetci pacienti mali diagnostikovaný pemphigus vulgaris histologicky (Obr. 1, 2), aj priamou imunofluorescenciou, tiež vyšetrením a dokázanou pozitívitou protilátok triedy IgG proti adhéznym molekulám desmogleinu I a III metodikou ELISA (hodnotené semikvantitatívne na + až +++). Všetci pacienti mali v rámci referenčných hodnôt sérové hladiny IgG, hepatálne enzýmy, obličkové parametre aj hodnoty krvného obrazu diferenciál. Negatívny bol tiež quantiferónový test, HIV, C- vírus hepatitídy, rovnako ako aj PCR test na SARS-CoV-2. Bez patologických zmien bol aj nález RTG hrudníka rovnako ako ultrasonografia orgánov abdomenu. Pred zahájením liečby rituximabom bola aktivita ochorenia 120 bodov pre kožu, 10 bodov pre kapilícium a 120 bodov pre sliznice (Tabuľka č. 1).

Vo všetkých prípadoch v priebehu nasledujúcich 2 mesiacov došlo k úplnej redukcii prejavov pemphigus vulgaris na koži aj na slizniciach (Obr. 3).



Obr. 1 • Bulózne ochorenie kože typu pemphigus vulgaris. Ide o suprabazálny akantolytický plúzgier. V derme prevažne perivaskulárny nešpecifický lymfocytový zápalový infiltrát s prímiesou malého počtu eozinofilov (HE, obj. 20x)



Obr. 2 • Bulózne ochorenie kože typu pemphigus vulgaris – detail (HE, obj. 40x)



Obr. 3 • Klinický obraz prejavov pemphigus vulgaris u 28-ročnej pacientky (hmotnosť 62 kg, výška 178 cm) 6 mesiacov po liečbe rituximabom v dávke 2-krát 1000 mg i.v. v 14-dňovom intervale

Tabuľka č. 1 • Rozsah postihnutia kože a slizníc ochorením pemphigus vulgaris

PDAI Pemphigus Disease Area Index

KOŽA	Aktivita	Poškodenie
Lokalizácia	Erózie / vezikuly alebo buly / nový erytém	Pozápalové hyperpigmentácie / erytém sanovaných ložísk
	0: neprítomné 1: 1 – 3 lézie, len 1 >2 cm, žiadna >6 cm 2: 2 – 3 lézie, aspoň 2 >2 cm, žiadna > 6 cm 3: >3 lézie, žiadna >6 cm 5: >3 lézie, a/alebo aspoň 1 >6 cm 10: >3 lézie, a/alebo aspoň 1 >16 cm, alebo celá plocha	0: neprítomné 1: prítomné
Uši		
Nos		
Zvyšok tváre		
Krk		
Hrudník		
Brucho		
Chrbát + gluteá		
Ramená + predlaktia		
Ruky		
Stehná + predkolenia		
Nohy		
Genitál		
Celkové postihnutie kože	/ 120	/ 12
KAPILÍCIUM		
	Erózie / vezikuly alebo buly / nový erytém 0: neprítomné 1: v jednom kvadrante 2: v dvoch kvadrantoch 3: v troch kvadrantoch 5: celé kapilícium 10: aspoň 1 lézia >6 cm	Pozápalové hyperpigmentácie / erytém sanovaných ložísk 0: neprítomné 1: prítomné
Celkové postihnutie kapilícia	/ 10	/ 1
SLIZNICE		
Lokalizácia	Erózie / vezikuly alebo buly / nový erytém	
	0: neprítomné 1: jedna lézia 2: 2 – 3 lézie 5: >3 lézie alebo 2 lézie >2 cm 10: kompletné postihnutie	
Oči		
Nos		
Bukálna sliznica		
Tvrde podnebie		
Mäkké podnebie		
Horné gingívy		
Dolné gingívy		
Jazyk		
Spodina ústnej dutiny		
Sliznica pier		
Nosohltan		
Anogenitál		
Celkové postihnutie slizníc	/ 120	

Celkové skóre AKTIVITA
(koža + kapilícium + sliznice)

Celkové skóre POŠKODENIE
(koža + kapilícium)

PDAI (Pemphigus Disease Area Index) má celkové možné skóre v rozmedzí od 0 do 263, pričom 250 bodov predstavuje AKTIVITU ochorenia (120 bodov pre kožu, 10 bodov pre kapilícium a 120 bodov pre sliznice).

Rozsah PV podľa hodnoty aktivity PDAI:

mierne	0 – 15 bodov
významné	15 – 45 bodov
rozsiahle	>45 bodov

Diskusia

Aktuálne je v EÚ aj USA odporúčaný indukčný režim rituximabu pri liečbe pemphigus vulgaris. Skladá sa z dvoch 1 g i.v. aplikovaných infúzií podaných sodstupom 14 dní v kombinácii s adekvátnou detrakciou dávky glukokortikoidov (methylprednisolón). Následný udržiavací režim pozostáva z podania rituximabu v dávke 0,5 g v i.v. infúzii v 12. a 18. mesiaci a potom každých 6 mesiacov, ak je to potrebné na základe hodnotenia klinického nálezu a monitorovania protilátok triedy IgG proti adhéznym molekulám desmogleínu I, III. V prípade relapsu môžu pacienti dostať 1 g rituximabu, s pridaním glukokortikoidov do liečebného režimu. V prípade potreby ďalšie infúzie sa môžu podávať ≥ 16 týždňov po predchádzajúcej infúzii [5, 7]. V minulosti bola často pacientom s pemphigus vulgaris aplikovaná liečebná schéma prevzatá z onkohematológie pôvodne určená pre liečbu CD 20+ lymfómu, kedy sa podávalo 375 mg/m² každých 7 dní počas 4 týždňov liečby [8].

Pre riziko vzniku nežiaducich účinkov pred každou infúziou rituximabu sa ako premedikácia podáva antipyretikum a antihistaminikum (napr. paracetamol a bisulepín) a tiež hydrokortizon [9].

Liečba rituximabom je kontraindikovaná u pacientov s aktívnymi závažnými infekciami, závažným zlyhávaním srdca (trieda IV podľa New York Heart Association) a u pacientov ťažko imunosuprimovaných [5].

Liečebný efekt rituximabu u našich 10-tich pacientov s pemphigus vulgaris bol veľmi dobrý. Išlo však iba o krátku dobu (2 mesiace) sledovania ďalšieho vývoja pemfigu po ukončení liečby.

Záver

Ukazuje sa, že liečba rituximabom v iniciačnej dávke 2-krát 1,0 g podané v intravenózne infúzii v 14-dňovom intervale je účinná. Pacienti takto liečení však musia byť aj naďalej dlhodobo sledovaní. V prípade potreby podľa európskych guidelines liečby pemphigus vulgaris a foliaceus môžu byť s odstupom času aplikované ďalšie dávky rituximabu. Predpokladá sa, že uvedená liečebná schéma pemphigus vulgaris rituximabom na základe nových poznatkov bude ďalej upravená.

Literatúra

1. Laskaris SG. Pocket atlas of oral diseases, 2nd ed.; New York: Thieme, 2006. ISBN 1-58890-249-8.
2. Hsu DY, et al. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the U.S.A. *Brit J Dermatol* 2016; 174(6): 1290-1298. ISSN 0007-0963.
3. Amber K, et al. Autoreactive T cells in the immune pathogenesis of pemphigus vulgaris. *Experimental Dermatol* 2013; 22(11), 699-704. ISSN 09066705.
4. Bubna A. Rituximab in dermatology: Revisited. *Indian J Drugs in Dermatol* [online] 2020; 6(1) [cit. 2021-8-9]. ISSN 2455-3972. Dostupné z: <https://www.ijdd.in/text.asp?2020/6/1/5/287443>.
5. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by european academy of dermatology and venereology (EADV). *Guidelines JEADV* 2020;34:1900-1913.
6. Boulard C, Duvert Lehenbre S, Picard-Dahan C, Kern JS, Zambruno G, Feliciani C, Marinovic B, Vabres P, Borradori L, Prost-Squarcioni C, Labeille B, Richard MA, Ingen-Housz-Oro S, Houivet E, Werth VP, Murrell DF, Hertl M, Benichou J, Joly P. International Pemphigus Study Group. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol* 2016;175(1):142-149. doi: 10.1111/bjd.14405.
7. Šuchaňová K, Urbanček S, Péc J. Rituximab v liečbe pemphigus vulgaris. *LDVO* 2021;4: 11-15.
8. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Advanc Therapy* [online]. 2016; 33(6): 910-958 [cit. 2021-7-9]. ISSN 0741-238X. Dostupné z: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12325-016-0343-4.pdf>.
9. SPC. Mabthera 500 mg infúzny koncentrát [online]. 2019 [cit. 2021-08-12]. Dostupné z: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/mabthera-500-mg-infuzny-koncentrat-94688.html#10_0.

Bolestivý tumor planta pedis Painful Tumor of Planta Pedis

Adamicová, K.¹, Grajciarová, B.², Bobrovská, M.¹

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

²Klinika plastickej chirurgie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Súhrn

Autori na základe kazuistiky z vlastnej praxe dopĺňajú koncept nodulárnych bolestivých lézií kože o ďalšiu podkožnú tumoróznú léziu, ktorá sa prejavuje bolestivosťou a môže pôsobiť diferenciálnodiagnostické problémy. V príspevku uvádzajú základné informácie o ochorení nazývanom plantárna fibromatóza alebo morbus Ledderhose.

Kľúčové slová: bolestivý tumor plošky nohy, fibromatóza planty pedis

Abstract

Based on a case report from their own practice, the authors supplement the concept with another subcutaneous tumorous lesion, which is manifested by pain. In the post, they provide basic information about a disease called plantar fibromatosis, or Ledderhose disease.

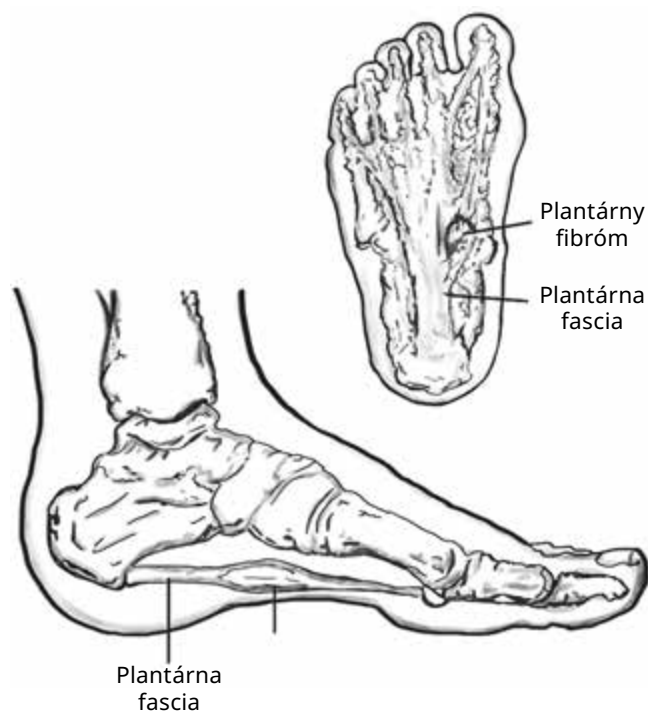
Key words: painful tumor of planta pedis, plantar fibromatosis

Úvod

Pred časom bol v tomto periodiku uverejnený článok „Ku klinicko-patologickej diagnostike bolestivých tumorov kože“ [1]. Do konceptu všeobecne uznávaných kožných lézií prejavujúcich sa bolestivosťou a označujúcich sa akronymom „LEND AN EGG“ a „ENGLAND“ [2] autori nezaraďujú pomerne často biopsicky diagnostikovaný nodule, klinikom označený ako bolestivý a lokalizovaný na planta pedis. Spravidla ide o léziu mäkkých tkanív, zasahujúcu do podkožia a dermy, označenú ako fibromatóza plantae pedis (Obr. 1).

Kazuistika

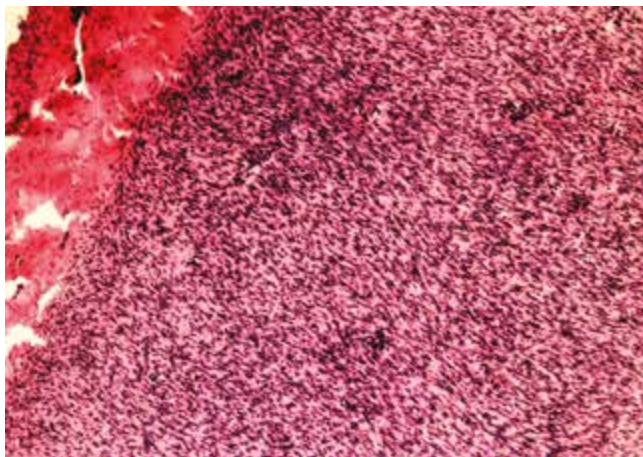
61-ročný muž, poslaný dermatovenerológom na Klinikum plastickej chirurgie Univerzitnej nemocnice Martin s diagnózou bolestivý plantárny nodule na ľavej končatine. V anamnéze pacient uvádzal polročné trvanie postupného narastania nodulu. Lézia bola chirurgicky odstránená *in toto* v lokálnej anestézii. Makroskopicky išlo o 2 cm tumor, ktorý mal súvislosť tak s plantárnou aponeurózou, ako aj s podkožím a dermou v danej lokalizácii.



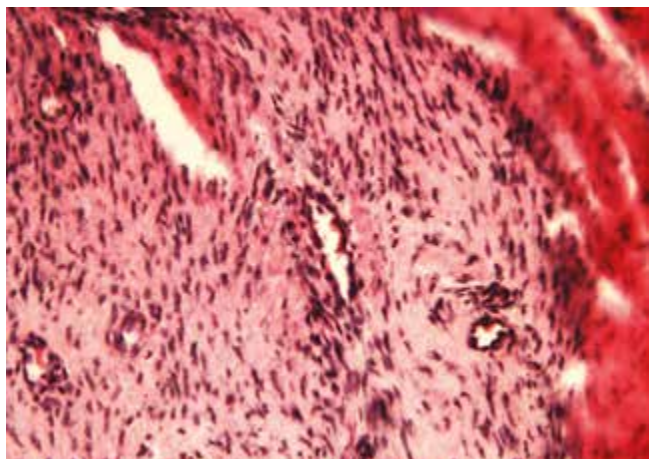
Obr. 1 • Anatomické znázornenie najčastejšej lokalizácie plantárnej fibromatózy (spracované podľa [5])

Histologicky sa materiál spracoval kompletne. Lézia proliferovala tak nodulárne (tlakovo) (Obr. 2), bez kapsuly, ako aj difúzne do okolitých štruktúr fibrózneho tkaniva (Obr. 3). Išlo o vretenobunkovú celulárnu léziu, bez atypií buniek či jadier (Obr. 4). Nekrózy sa nenašli, mitotická aktivita nebola výrazne zvýšená (MI 2/10HPF, bez atypických foriem). Tvorba kolagénu v lézii bola nenápadná, cievy málo prítomné (Obr. 5). Špeciálnym farbením sa dokázal mezenchýmový typ retikulínovej kostry a ložisková prítomnosť hemosiderínu (obr. 6). IHCH metódy exprimovali vimentín (100 % buniek; Obr.7), SMA (80 % buniek), protilátky beta katenín, S-100 proteín a CKAE1/AE3 boli negatívne. Proliferačná aktivita (MIB-1+) minimálna, cca 5 % jadier lezionálnych buniek (Obr. 8).

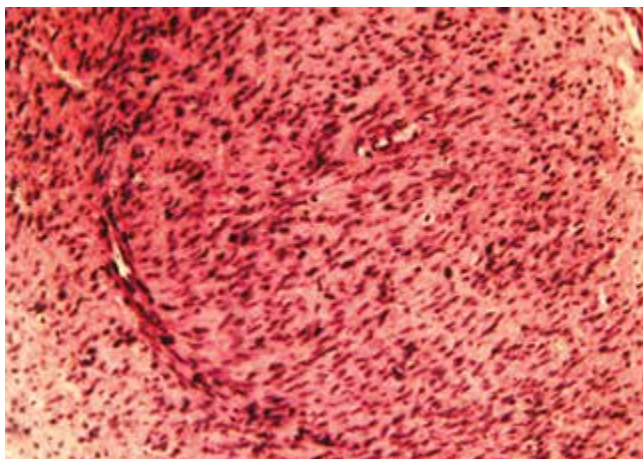
Záver: Nález bol uzatvorený ako plantárna fibromatóza (morbus Ledderhose).



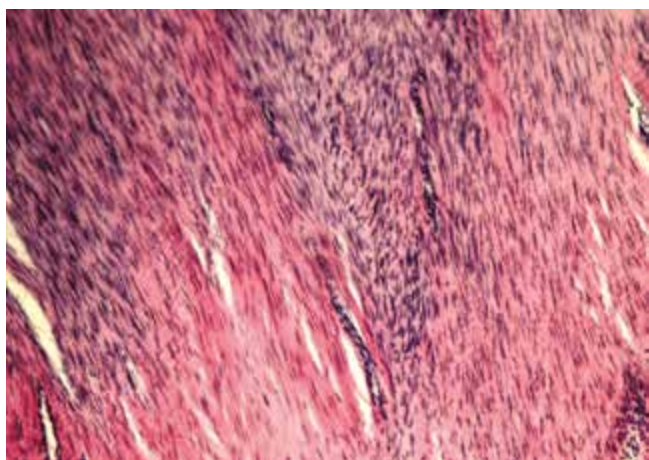
Obr. 4 • Výrazne celulárne časti fibromatózy, vľavo pruh kolagénového septa (HE, obj. 10x)



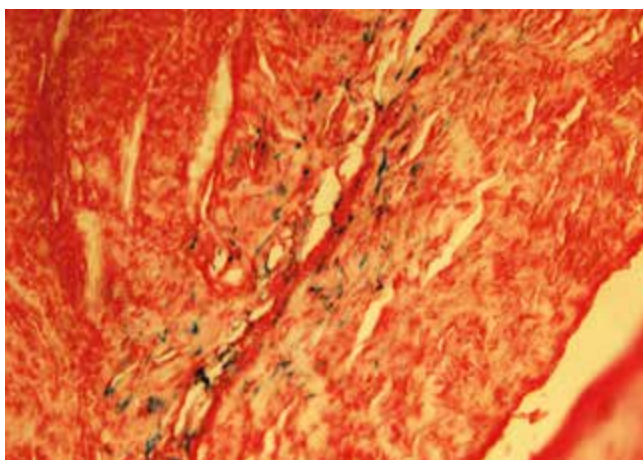
Obr. 2 • Plantárna fibromatóza. V periférii vpravo naznačený „tlakový“ typ proliferácie (HE, obj. 20x)



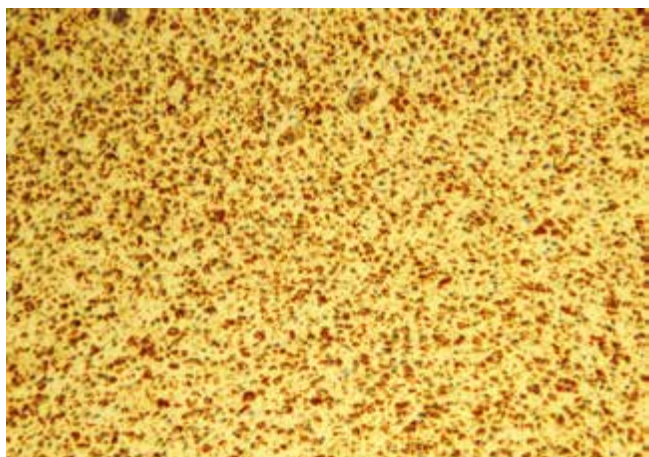
Obr. 5 • Cievky fibromatózneho tkaniva sú prítomné zväčša sporadicky (HE, obj. 20x)



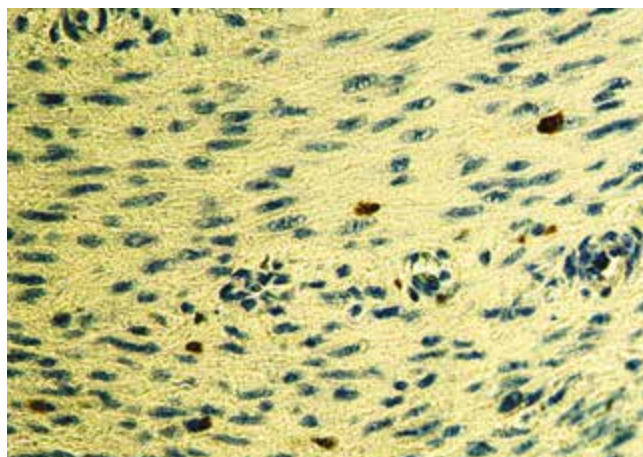
Obr. 3 • Plantárna fibromatóza. Ide o invazívny typ proliferácie (HE, obj. 10x)



Obr. 6 • V tkanive fibromatózy možno dokázať ložiská hemosiderínu (Pearlsova metóda, obj. 10x)



Obr. 7 • Fibromatóza je benígna lézia mezenchýmového pôvodu, čo sa dokazuje IHCH metódou s vimentínom (vimentín, obj. 10x)



Obr. 8 • Proliferačná aktivita zisťovaná proliferáčnym markerom MIB-1 je pri fibromatóze spravidla nízka (pozitíva – tmavohnedo zafarbené jadrá; MIB-1, obj. 20x)

Diskusia

Fibromatóza planta pedis (FPP), (synonymum – morbus Ledderhose), je benígny nodulárny proliferatívny proces plantárnej aponeurózy pozostávajúci z fibroblastov, myofibroblastov a fibrocytov, ktorý najčastejšie postihuje pacientov v strednom veku. Lézia sa nezriedka označuje ako bolesťivá [2].

Epidemiológia

Etiológia ani prevalencia ochorenia nie sú v súčasnosti známe. Okrem najpočetnejšej skupiny pacientov v strednom veku sú opísané aj prípady mladších pacientov [3]. U mužov je FPP častejšia ako u žien. Lokalizácia v rámci aponeurózy je najčastejšie v jej mediálnej alebo centrálnej časti. Niektoré práce opisujú ako možnú spoluúčasť na vzniku ochorenia dlhodobú terapiu fenobarbitalom pri epilepsii, fajčenie, abúzus alkoholu, diabetes mellitus a opakované traumy na plante [4]. Všeobecne uznávané sú aj predpoklady, ako je pohlavie muž, biela rasa, chronické ochorenia pečene a tendencia k fibrotizujúcim procesom [4].

Klinický obraz

FPP je najčastejšie 0,5 až 3 cm podkožný nodul/noduly, ktoré pomaly proliferujú a majú súvislosť s plantárnou aponeurózou. Spočiatku nebolia, ale postupne, ako nodul narastá, začne sa prejavovať bolesťou. FPP sa často vyskytuje s palmárnou alebo penilnou fibromatózou či s keloidmi. FPP iba zriedka spôsobuje kontraktúru, na rozdiel od palmárnej fibromatózy (morbus Dupuytren). Prognosticky sa horšie správajú bilaterálne FPP, resp. multinodulárne lézie a lézie pacientov s familiárnym výskytom [2].

Terapia

Spravidla ide o chirurgickú liečbu s kompletnou fasciektómiou, ktorá má nižšie percento recidív (0 – 50 %). Lokálne excízie majú percentá rekurencie

vyššie od 57 do 100 %. Tzv. široké excízie, ktoré recidivujú v 8 až 80 %, majú 2 až 3 cm okraj v nepostihnutom tkanive. Opisujú sa aj nechirurgické postupy liečby, napr. aplikácia steroidových injekcií, verapamilu, radiačná terapia, tamoxifén, kolagenáza, a to s rozličným úspechom terapie [5].

Makroskopický a histopatologický obraz lézie

Makroskopicky ide o 2 – 3 veľké noduly spojené s aponeurózou a podkožím až dermou, na reze so sivožltým tkanivom. Farba závisí od množstva prítomného kolagénu.

Histologický obraz závisí od štádia (fázy) ochorenia.

Proliferačná fáza je charakterizovaná hypercelulárnymi ložiskami uniformných zaoblených vretenobunkových formácií s jadrami bez abnormít a nie výraznými jadričkami. Kolagénu je skôr menej a prítomné sú aj cievy. Mnohojadrové bunky môžu, ale nemusia byť prítomné.

Aktívna fáza je tá, v ktorej sa formujú noduly.

Reziduálna fáza je charakteristická pre staršie lézie, ktoré obsahujú denznejší kolagén a sú menej celulárne. Niekedy možno detegovať aj chronický zápalový infiltrát, niekoľko typických mitóz a prítomnosť hemosiderínu [6, 7, 8].

Tabuľka č. 1 • Imunohistologický panel FPP

Protilátka pozit.	Poznámka	Protilátka negat.
Vimentín	100 % buniek	Keratíny
Actin-muscle specific	Rozličné množstvo	EMA
Smooth muscle actin	Rozličné množstvo	CD34
Dezmín	Zriedkavejšie	Beta katenín (50 %)
		S-100

Tabuľka č. 2 • Diferenciálna diagnostika FPP z klinického pohľadu

Bez nodulov	Nález nodulov
Kalkaneárna stresová fraktúra	Melanóm
Syndróm tarzálneho tunela	Kaposiho sarkóm
Plantárna fasciitída	Synoviálny sarkóm
	Benígne tumory, ako je neurilemóm, OTŠP, lipóm alebo ganglióm

Legenda: OTŠP – Obrovskobunkový tumor šlachových pošiev

Všetky uvedené lézie pri bioptickom hodnotení sú vylúčené alebo potvrdené histopatologickým nálezom.

Genetické údaje

Štandardné karyotypické analýzy odhaľujú klonálne chromozómové aberácie asi v 10 % prípadoch palmárnej fibromatózy. V ojedinelých prípadoch FPP, v aplikácii metódy analýzy FISH, sa vyskytli zmeny na chromozóme 7 alebo 8. V jednom prípade FPP bola zistená translokácia t(2;7)(p13;p13) [8].

Tabuľka č. 3 • Diferenciálna diagnostika FPP z pohľadu bioptického vyšetrenia

Podobná lézia	Rozdiely
Kalcifikujúci aponeurotický fibróm	Epiteloidné fibroblasty, palisádovanie v okolí prítomnej chrupky a ložísk kalcifikácie
Extraabdominálny – desmoidný typ fibromatózy	Častá pozitivita beta katenínu, zriedkavý výskyt na plante jedna väčšia masa tkaniva a infiltrácia svaloviny
Vretenobunkové sarkómy (fibrosarkóm synoviálny sarkóm /monofázická forma/, MPNST)	Na základe panelov IHCH detekcie

Legenda: MPNST – malignant peripheral nerve sheath tumor; IHCH – imunohistochemický

Záver

V príspevku autori upozorňujú na ďalšie rozšírenie diferenciálnodiagnostických možností pri klinickom hodnotení bolestivých lézií v oblasti planta pedis. Tieto lézie síce systémovo nezapadajú do sféry dermatológie,

ale svojou blízkosťou a zasahovaním do štruktúr kože, ako aj makroskopickým prejavom bolestivého podkožného nodulu umožňujú spresniť diagnózu už klinickým vyšetrením, čím pomôžu skrátiť trvanie liečby.

Literatúra

- Adamicová K, Péč J. Ku klinicko-patologickej diagnostike bolestivých tumorov kože. Liečba dermatovenerologických ochorení, 4/2021, 27–32.
- Steward BD, Nascimento AF. Soft tissue, Fibroblastic/myofibroblastic fibromatosis. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuefibromatosis.html>, 2022.
- Godette GA, O'Sullivan M, Menelaus MB. Plantar fibromatosis of the heel in children: a report of 14 cases. J Pediatr Orthop Jan-Feb 1997;17(1):16–17.
- Plantar fibromatosis (Ledderhose disease): <https://www.orthobullets.com/pathology/8061/plantar-fibromatosis-ledderhose-disease>, 2021.
- Carroll P, Henshaw RM, Garwood C. Plantar Fibromatosis: Pathophysiology. Surgical and Nonsurgical Therapies: An Evidence-Based Review SAGE journals. <https://doi.org/10.1177/1938640017751184>.
- Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. IV ed., Mosby Philadelphia 2001, 1622.
- Stanford School of Medicine: Differential diagnosis – Extra-abdominal Desmoid Fibromatosis – Surgical Pathology: https://surpathcriteria.stanford.edu/soft/extra-abdominal_desmoid_fibromatosis/differential_diagnosis, 2011, 5.
- Fletcher CDM, Bridge JA, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th Ed., WHO Lyon 2013, 468.

Pretrvávajúca úľava

PRE ŽIVOT BEZ ZASTÁVOK

1-6



janssen  Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

Viac ako 85% pacientov dosiahlo odpoveď PASI 90 aj po 5 rokoch liečby Tremfyou^{6#}

Literatúra: 1. SPC Tremfya®, 07/2022. 2. Blauvelt A, et al. J Am Acad Dermatol 2018;76(3):405–417. 3. Reich K, et al. J Am Acad Dermatol 2018;76(3):418–431. 4. Reich K, et al. Lancet 2019;394:831–839. 5. Langley R, et al. Br J Dermatol 2018;188(1):114–123. 6. Griffiths CEM, et al. Poster prezentovaný na Coastal Dermatology Symposium 2020.

V klinickom skúšaní VOYAGE 1 u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou viedla liečba Tremfyou k významným zlepšeniam v odpovedi PASI 90 v porovnaní s placebom a adalimumabom v 16. týždni (p<0,001) a v porovnaní s adalimumabom v 24. a 48. týždni (p<0,001). 5-ročná liečba a sledovanie dokončilo 76,9% (380 zo 494) pacientov randomizovaných na liečbu Tremfyou či na liečbu placebom, ktorí boli následne v 16. týždni prevedení na Tremfyou. V priebehu 5-ročnej kontinuálnej liečby Tremfyou bola preukázaná pretrvávajúca vysoká miera terapeuticko odpovede až do 252. týždňa. Odpoveď PASI 90 dosiahlo 86,6% pacientov podľa analýzy OBS, ako bolo pozorované. Zároveň neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné riziká.^{2,6}

Skrátaná informácia o lieku TREMFYA®

Názov lieku a lieková forma: Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere. **Účinná látka:** Každá naplnená injekčná striekačka, resp. každé naplnené injekčné pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku. **Indikácie*:** Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Tremfya samotná alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritidy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (DMARD) nebola dostatočná alebo ju netolerovali. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Dávkovanie a spôsob podávania*:** Ložisková psoriáza: Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov (q8w). Ukončenie liečby sa má zväziť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby. **Psoriatická artritída:** Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. U pacientov s vysokým rizikom poškodenia kĺbov možno podľa klinického úsudku zväziť dávku 100 mg každé 4 týždne (q4w). V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď ani po 24 týždňoch liečby, sa má zväziť ukončenie liečby. Tremfya je určená na subkutánne použitie. Podrobné informácie nájdete v SPC. **Špeciálne skupiny pacientov*:** Nie je potrebná úprava dávky u pacientov vo veku ≥ 65 rokov. O pacientoch vo veku ≥ 65 rokov, resp. ≥ 75 rokov sú dostupné obmedzené, resp. veľmi obmedzené informácie. Použitie Tremfy sa neskúmalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Bezpečnosť a účinnosť Tremfy u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. **Osobitné upozornenia*:** Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zoznamiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Guselkumab môže zvýšiť riziko infekcie. Pred začatím liečby sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulóza liečba sa má zväziť pred začatím liečby u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivitosti vrátane anafylaxie. Niektoré vážne reakcie z precitlivitosti sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivitosti, podávanie guselkumabu sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby sa má zväziť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným guselkumabom sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. Pred očakovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očakovaní. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou sa pozorovala zvýšená incidencia zvýšených hodnôt pečenejých enzýmov u pacientov liečených guselkumabom q4w v porovnaní s pacientmi liečenými guselkumabom q8w alebo placebom. Pri predpisovaní guselkumabu q4w pri psoriatickej artritíde sa odporúča vyhodnotenie pečenejých enzýmov na začiatku liečby a naďalej v rámci bežnej liečby pacienta. Ak sa pozoruje zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) a existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, liečba sa má

časne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevyučiní. * Podrobné informácie nájdete v SPC. **Nežiaduce účinky*:** Najčastejšou nežiaducou reakciou boli infekcie dýchacích ciest. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou boli do 24. týždňa v skupinách liečených guselkumabom častejšie hlásené nežiaduce udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz* (8,6 % v skupine s režimom q4w a 8,3 % v skupine s režimom q8w) ako v skupine s placebom (4,6 %) a takisto bola častejšie hlásená nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov v skupine liečenej guselkumabom (0,9 %) ako v skupine s placebom (0 %). Počas 1 roka boli nežiaduce udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz hlásené u 12,9 % pacientov v skupine s režimom q4w a u 11,7 % pacientov v skupine s režimom q8w a nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená u 0,9 % pacientov liečených guselkumabom (po 24. týždni nebola skupina s placebom). * Podrobné informácie nájdete v SPC. **Predávkovanie*:** V prípade predávkovania sa musí pacient sledovať, či sa u ňo neobjavia akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, a okamžite sa musí podať vhodná symptomatická liečba. **Interakcie:** Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450. Bezpečnosť a účinnosť guselkumabu v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa v štúdiách so psoriázou nehodnotili. **Fertilita, gravidita a laktácia*:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu Tremfy počas gravidity. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo nepoužívať liečbu Tremfyou so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. **Uplynie schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Tremfya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Balenie:** Tremfya je dostupná v baleniach obsahujúcich jednu naplnenú injekčnú striekačku a v multibaleniaci obsahujúcej 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky, alebo v balení obsahujúcom jedno naplnené injekčné pero a v multibaleniaci obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné perá. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C), chráňte pred mrazom a svetlom. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko. **Registračné čísla:** EU/1/17/1234/001, EU/1/17/1234/002, EU/1/17/1234/003, EU/1/17/1234/004. **Dátum poslednej revízie textu*:** 07/2022

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

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

Indolentná systémová mastocytóza – popis prípadu

Indolent Systemic Mastocytosis – a Case Report

Péč, J.¹, Vorčáková, K.¹, Adamicová, K.², Péč, M.³, Martinásková, K.⁴, Péčová, K.jr.⁵

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

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

⁴Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou J. A. Reimana Prešov

⁵Dermatovenerologická neštatná ambulancia Dermabene s.r.o., Turčianske Teplice

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad indolentnej systémovej mastocytózy, pôvodne klinicky klasifikovanej ako lichenoidná dermatitída s výrazným postihnutím kostnej drene s hladinou sérovej tryptázy 172,0 ng/ml, pri referenčných hodnotách laktodehydrogenázy, pečenej enzýmov aj eozinofilov. Autori z kostnej drene geneticky dokázali mutáciu KIT. Okrem základnej (bazálnej) liečby bola pacientka tri roky liečená interferónom alfa v dávke 6 MU 3-krát týždenne s.c. bez vplyvu na klinickú symptomatológiu indolentnej systémovej mastocytózy, ale so stabilizáciou hladín sérovej tryptázy. V súčasnosti sa pacientka pripravuje na liečbu omalizumabom, v prípade neadekvátnej liečebnej odpovede na liečbu midostaurinom. V prezentovanej kazuistike autori uvádzajú výsledky sledovania vývoja hladín biochemických parametrov za roky 2011 až 2022.

Kľúčové slová: indolentná systémová mastocytóza, biopsie kože, trepanobiopsie kostnej drene, biochémia, liečba

Abstract

The authors present a case report of indolent systemic mastocytosis which was originally classified as lichenoid dermatitis with a significant affection of the bone marrow with the level of serum tryptase 172.0 ng/ml with reference levels of lactate dehydrogenase, liver enzymes and also eosinophils. The authors genetically proved the KIT mutation using the bone marrow. Besides undergoing the basic treatment, for three years the patient was undergoing the interferon alpha treatment in the dose 6/MU 3x weekly s.c. without an influence on the clinical symptomatology of the indolent systemic mastocytosis but with the stabilisation of the serum tryptase levels. At present the patient is being prepared for the omalizumab treatment, in the case of inadequate response to the midostaurin treatment. In the presented case report the authors present the results of monitoring the levels of biochemical parameters for the period from the year 2011 up to 2022.

Key words: indolent systemic mastocytosis, skin biopsy, trepanobiopsy of the bone marrow, biochemistry, treatment

Úvod

Mastocytóza je zriedkavá hematologická neoplázia charakterizovaná heterogénnymi klinickými manifestáciami v závislosti od excesívnej proliferácie abnormálnych klonov mastocytov v rôznych kutánných a extrakutánných miestach ako kostná dreň, slezina, lymfatické uzliny a gastrointestinálny trakt [1]. Odhaduje sa, že prevalencia systémovej mastocytózy sa u dospelých pohybuje od 1:10 000 až po 1:100 000 prípadov ročne.

Klinické prejavy mastocytózy sú veľmi heterogénne od prejavov typicky limitovaných iba na kožu detí (kutánná mastocytóza) so spontánnou regresiou do

puberty, po difúzne extrakutánne postihnutie s viac agresívnymi prejavmi u dospelých pacientov, nazývané tiež systémová mastocytóza s multiorgánovou dysfunkciou a skráteným prežívaním [2].

Vďaka novým poznatkom molekulárnej genetiky systémovej mastocytózy sa zistilo, že až 90 % prípadov systémovej mastocytózy má mutácie v KIT génoch, diagnostikovali sa tiež ďalšie somatické mutácie génov SRSF2, ASXL1, RUNX1, EZH2. Strata funkcií exprimovaných génov SETD2 môže navodiť vznik agresívnych foriem systémovej mastocytózy [3].

Autori prezentujú prípad indolentnej systémovej mastocytózy ako diagnostický a liečebný problém.

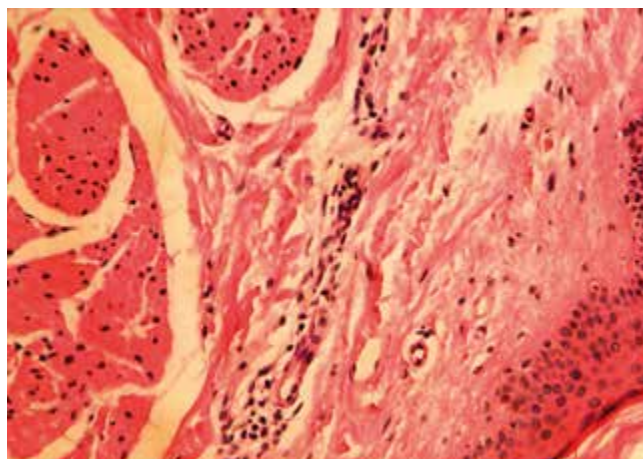
Kazuistika

62-ročná pacientka (hmotnosť 56 kg, výška 160 cm, BMI 21,88, povrch tela 1,58 m²), silná fajčiarka od 14 rokov veku (20 cigariet denne). Pracuje ako dojička kráv na farme. V minulosti bola liečená na hypertenziu, artrotické zmeny sakroiliakálnych zhybov, chondrosis intervertebralis L4, L5. Zmeny chrbtice pravdepodobne vznikli po autohavárii. Pacientka je sledovaná tiež pre trombocytózu a lymfocytózu. Alergické ochorenia neprekonala, mastocytózu má posledných 11 rokov. Najprv bolo ochorenie klinicky klasifikované ako lichenoidná dermatitída. Postupne sa na celom tele vrátane hrudníka, chrbta, brucha, horných aj dolných končatín vytvoril drobný makulopapulózny exantém s makulami veľkosti 2 – 3 mm husto rozosiатыmi po koži celého tela s tendenciou miestami splývať, farby červenohnedej (Obr. 1).

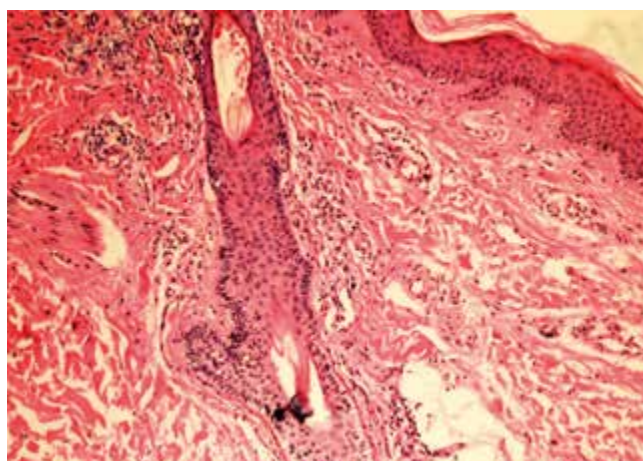
Prvé štyri biopsie z rôznych miest kože (spod prsníka a brucha, z pravého stehna a chrbta) vykonané postupne a vyšetrené histologicky aj imunologicky (PIF) zobrazili minimálnu perivaskulárnu superficiálnu dermatitídu necharakteristického obrazu, bez známok floridnej vaskulitídy, bez nálezu mastocytov. Nález PIF kože vykazoval negatívnu fluorescenciu IgA, IgM, C3, C4, albumín a fibrín bez nálezu depozitov v štruktúrach ciev a kože. Posledné dve biopsie (v poradí piata a šiesta) kože stehna a hrudníka nad klavikulou vľavo zobrazovali nález ľahko akantotickej epidermis, pod ktorou boli morfológicky nenápadné, prevažne perivaskulárne a periadnexálne lokalizované, miestami splývajúce zhľuky granulovaných aj degranulovaných mastocytov s profilom CHAE+, CD20-, CD5-, CD25 iba slabó +, a CD117+. Opísaný obraz zodpovedal klinicky známej indolentnej systémovej mastocytóze (Obr. 2, 3, 4). Trepanobiopsia kostnej drene odobratá pred 10 rokmi zobrazila obraz klinicky známej urticaria pigmentosa spĺňajúce kritériá myeloproliferatívneho ochorenia typu indolentnej systémovej mastocytózy s rozsahom infiltrácie kostnej drene asi 20 %. Následne bola kostná dreň 3-krát rebiopťizovaná aj v dôsledku liečby interferónom alfa. V kostnej dreni sa nachádzali známky ložiskovej paratrabeulárnej proliferácie patologických mastocytov s jemnou granulárnou pozitivitou CHAE a fenotypom CD117+, CD25+, CD2, ktoré sú sprevádzané prímiesou eozinofilov a hojných B- (CD20+) a T-lymfocytov (CD3+). Zostávajúca hemopoéza je tvorená proporcionálne zastúpenými prekursorami všetkých troch radov, ktorých maturácia je zachovaná. Erytropoéza je normoblastová, nakopená v drobných zhľukoch a pruhoch, zásoby Fe pigmentu sú miestami redukované. Megakaryocyty sú rozptýlené, prevažne stredne veľké s normo- alebo hypolobulizovanými a primiešanými nahými denznými jadrami bez známok myeloproliferácie. V interstíciu je difúzna retikulárna fibróza (MF1) akcentovaná v miestach infiltrácie (MF2). Opísaný obraz zodpovedá pretrvávajúcej infiltrácii klinicky známou verifikovanou myeloproliferáciou typu indolentnej systémovej mastocytózy s celkovým rozsahom infiltrátov približne 20 %



Obr. 1 • Drobný makulopapulózny exantém indolentnej systémovej mastocytózy



Obr. 2 • Biopsia kože histologickým obrazom nenápadnej perivaskulárnej celulizácie zápalovými bunkami (HE, obj. 20x)



Obr. 3 • Biopsia kože s histologickým obrazom bun-
kových perifolikulárných infiltrátov (HE, obj. 10x)

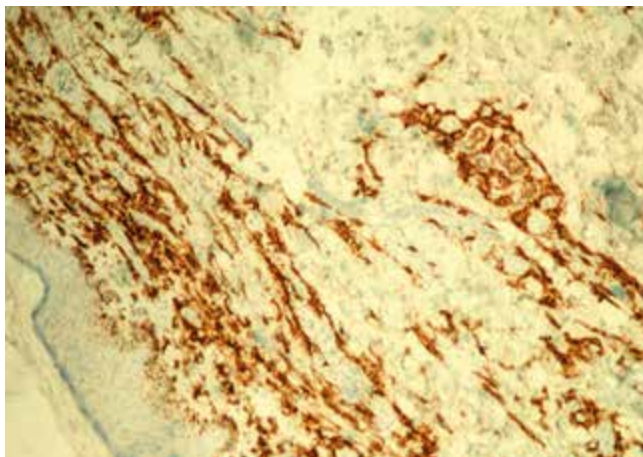
a podielom samotných mastocytov 10 % (Obr. 5, 6). V kostnej dreni bola detegovaná aktivita kódu 816 KIT (exprimovaná mutácia KIT D816V).

V priebehu uvedených 11 rokov bola celkove 6-krát vykonaná biopsia kože, z ktorých posledné 2 už vykazovali histologický obraz kutánnej indolentnej mastocytózy a 3-krát trepanobiopsia kostnej drene, ktorej histologický obraz bol vždy napriek liečbe interferónom alfa prakticky nezmenený. Ultrasonograficky neboli pozorované nijaké patologické zmeny na viscerálnych orgánoch (pečeň, slezina, obličky, nadobličky, pankreas). Ultrasonograficky nebola ani pozorovaná lymfadenopatia intraabdominálnych lymfatických uzlín. RTG hrudníka bolo bez akýchkoľvek chorobných zmien. Scintigrafia skeletu zobrazila vychytávanie rádiofarmaka v mieste kalvy, orbity a vo štvrtom rebre. Za celé sledované obdobie (11 rokov od diagnózy systémovej indolentnej mastocytózy) boli hladiny kália, nátria, chloridov, magnézia, sérového železa, ferritínu, transferínu, kalcia, fosforu v rámci referenčných hodnôt. V rámci referenčných hodnôt boli aj hepatálne enzýmy AST, GMT, ALP, ALT, tiež amylázy aj laktikodehydrogenáza, kreatinínfosfokináza, celkový aj konjugovaný bilirubín rovnako ako aj kreatinín, urea, kyselina močová, glukóza, imunoglobulíny IgA, IgM, reumatoidný faktor, ASLO, tiež C-reaktívny proteín. Negatívny bol aj moč vyšetrený chemicky. V periférnom krvnom obraze okrem trombocytózy a lymfocytózy boli v rámci referenčných hodnôt všetky parametre vrátane eozinofilov, monocytov. V norme boli aj parametre elektroforeogramu (ELFO) bielkovín, až na frakciu gama.

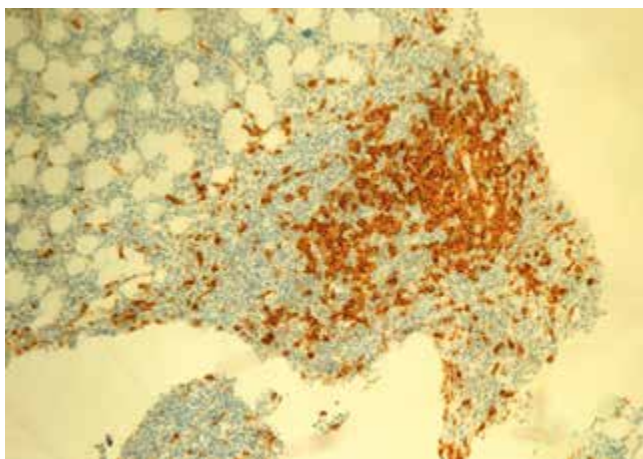
Zvýšené biochemické parametre a ich zmeny v priebehu 11 rokov vo vzťahu k liečbe a ďalšiemu vývoju indolentnej systémovej mastocytózy zobrazuje Tabuľka č. 1.

Tabuľka č.1 • Patologické biochemické parametre a porovnanie ich vývoja v rokoch 2011 až 2022

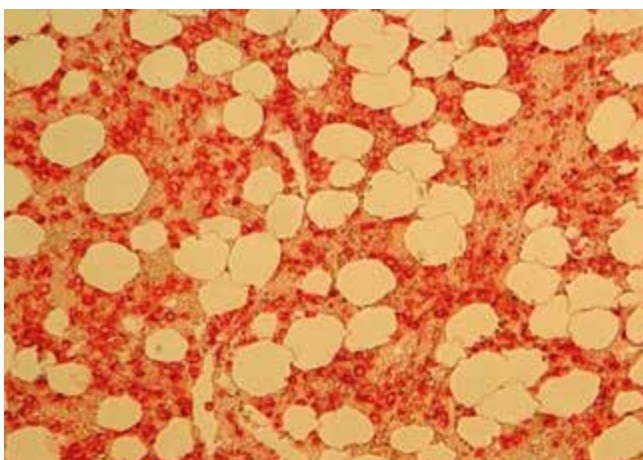
Parameter	Hodnota	Ref. hodnota	Jednotka
Imunoglobulín G	negat / 18,92	7,0 – 16,0	g/l
Kappa	negat / 46,29	3,30 – 19,40	mg/l
Lambda	negat / 46,96	5,71 – 26,30	mg/l
Kappa/lambda	– / 28,56	0,26 – 1,65	
Beta-2-mikroglobulín	negat / 3,73	0,80 – 1,80	mg/l
Interleukín 6	– / 7,93	0 – 6,4	ng/l
Sérová tryptáza	25,63 / 172,0	< 20,0	ng/ml
Imunoglobulín E	714,0 / 400,9	0 – 100,0	KU/l
Trombocyty	401 / 506	140 – 400	10 ⁹ /l
Lymfocyty	negat / 70,5	25 – 46	%
ELFO gama	negat / 22,6	7,1 – 19,5	%
FW	negat / 80		1 hodina



Obr. 4 • Biopsia kože imunohistochemicky s vizualizáciou mastocytov po aplikácii CD117 (obj. 10x)



Obr.5 • Kostná dreň s ložiskom CD117+ mastocytov (obj. 10x)



Obr. 6 • Kostná dreň s difúznou infiltráciou tkaniva mastocytmi pri použití chloracetátesterázy (CHAE, obj. 20x)

Pacientka bola najprv liečená fototerapiou UVB 311, následne antihistaminikami cetirizinom 20 mg denne, levocetirizinom, loratadinom a desloratadinom v dávke 15 mg až 20 mg denne, ďalej ketotifenom 2,0 mg denne, tiež busulepinom 2 – 4 mg vždy večer, krátkodobu metylprednisolonom 40 mg denne s následnou redukciou dávky. Nasledovalo trojročné podávanie interferónu alfa v dávke 6 MU s.c. 3-krát týždenne. Na tejto dávke interferónu sa hladina sérovej tryptázy držala v hodnotách do 60 ng/ml. Po ukončení liečby interferónom došlo k výraznému vzostupu hodnôt sérovej tryptázy (Tabuľka č.1).

Diskusia

Indolentná systémová mastocytóza patrí do skupiny systémových mastocytóz spolu s tlejúcou (*smoldering*) systémovou mastocytózou, systémovou mastocytózou s asociovanou hematologickou malignitou, agresívnou systémovou mastocytózou a s mastocytárnou leukémiou [4, 5]. Laboratórne testy vykazujú eozinofíliu, elevované hodnoty kyseliny močovej, alterované pečňové testy so zvýšenými hodnotami laktikodehydrogenázy a so zvýšenou hodnotou sérovej tryptázy, čo je najzákladnejší biochemický diagnostický parameter. Pre diagnostiku systémovej mastocytózy je kľúčovým bodom aspirácia reprezentatívnej vzorky kostnej drene, alebo biopsia extrakutánneho tkaniva infiltrovaného orgánu. Dôležitými diagnostickými metodikami sú tiež prietoková cytometria a imuno-histochemia [6]. U prezentovanej pacientky boli všetky uvedené biochemické parametre, až na hodnoty sérovej tryptázy, výsledku biopsie kostnej drene a pozitivity mutácie KIT, v rámci referenčných hodnôt.

Indolentná systémová mastocytóza a tlejúca systémová mastocytóza sú viac-menej spoločným variantom systémovej mastocytózy charakterizované pomalou progresiou klinického obrazu s priemerným životom pacientov zrovnateľným s priemerným životom všeobecnej populácie. Pacienti s tlejúcou systémovou mastocytózou v porovnaní s indolentnou mastocytózou majú vyšší vek, intenzívnejšiu mastocytárnú infiltráciu kostnej drene, vyššie hodnoty sérovej tryptázy a vyššiu pravdepodobnosť vzniku hepatosplenomegálie [7].

KIT proto-onkogén je lokalizovaný na dlhom ramene chromozómu 4 (4q11-4q13) a obsahuje 21 exonov. KIT kóduje receptor typu III tyrozín-kinázy. U systémovej mastocytózy v dôsledku KIT mutácie následne dochádza ku aktivácii receptora, s následnou mastocytárnou proliferáciou, dediferenciáciou mastocytov, prežívaním, migráciou a produkciou cytokínov. U typickej indolentnej systémovej mastocytózy má viac ako 90 % pacientov mutáciu v KIT géne, kde u D816V je nahradená kyselina asparágová valínom, z čoho rezultuje následná aktivácia mastocytov [5].

Symptomatológia systémovej mastocytózy navodená procesom aktivácie mastocytov a ich následnou degranuláciou za uvoľňovania mediátorov môže byť ovplyvnená blokovaním receptorov mastocytov (H1,

H2, tiež leukotriénových receptorov). Inhibíciu syntézy mediátorov navodí aspirín, uvoľňovanie mediátorov ovplyvní chromoglykát sodný cestou molekúl s anti IgE účinkom. Tiež sa odporúča kombinácia molekúl anti H1 s nesesatívnym účinkom (cetirizin, levocetirizin) s molekulami anti H1 so sedatívnym účinkom, ktoré by sa mali podávať predovšetkým večer pred spaním (diphenhydramin, alebo hydroxyzin). Blokádu receptorov H2 navodia inhibítory protónovej pumpy (ranitidin, cimetidin, famotidin), ktoré tiež ovplyvňujú gastrointestinálnu symptomatológiu [8].

V liečbe mastocytózy sa môže využívať omalizumab, liečbu ktorým pre zvýšené hodnoty celkových IgE (400,0 KU) a tiež pozitivitu sérovej tryptázy (ešte nedosahujúcich hladiny nad 200 ng/ml), a ktorý je plne indikovaný. Omalizumab je rekombinantná DNA, odvodená humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1 κ) cielená na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE), v dôsledku čoho predchádza interakcii IgE s vysoko afinitným IgE receptorom (Fc ϵ RI, Fc ϵ RII), v dôsledku čoho sa prerušuje kaskáda alergických pochodov [9,10]. Molekuly IgE sa vysoko, ale aj nízko afinitne viažu na receptory pre Fc región IgE (Fc ϵ RI a Fc ϵ RII) na povrchu tkanivových mastocytov a cirkulujúcich bazofilov. Omalizumab svojim účinkom teda znižuje hladiny cirkulujúcich IgE väzbou na konštantný región (Ce3) IgE molekuly, v dôsledku čoho nedochádza k interakcii voľného IgE s vysoko a nízko afinitnými receptormi (Fc ϵ RI a Fc ϵ RII) [8]. Redukciou hladín voľných IgE omalizumab znižuje reguláciu exprese Fc ϵ RI na bunkách zápalu, ako aj *in vivo* expresiu Fc ϵ RI na dendritických bunkách, čo ďalej navodzuje redukcii tvorby alergén prezentujúcich T buniek, ako je blokovanie Th2 cesty alergie [8, 9]. Omalizumab teda znižuje uvoľňovanie proinflamačných mediátorov a redukuje alergický zápal, čiastočne znižuje aktiváciu a senzitivitu mastocytov, ako aj eozinofilov a redukuje infiltráciu eozinofilov v miestach zápalu. V klinickej praxi sa používa v liečbe chronickej spontánnej urtikárie a astmy a tiež ako „off label“ liečba mastocytózy [9].

Ďalším liekom používaným v liečbe systémovej mastocytózy sú interferóny alfa, ktorými bola liečená aj prezentovaná pacientka, a ktoré pravdepodobne udržiavali dlhodobu hladinu sérovej tryptázy 60,0 ng/ml, avšak bez ovplyvnenia klinickej symptomatológie pacientky. Interferón alfa má vplyv na klinickú aktivitu systémovej mastocytózy, zlepšuje symptomatológiu degranuláciou mastocytov, poklesom mastocytárných infiltrátov kostnej drene, liečebne ovplyvňuje ascites/hepatosplenomegáliu, cytopéniu aj osteoporózu. Účinok interferónov (INF) na mastocyty je v centre súčasného výskumu. Bolo pozorované, že INF ako imunomodulátory môžu redukovať produkciu IgE, a tým aj proliferáciu mastocytov. Interferóny alfa inhibujú uvoľňovanie histamínu z mastocytov, po ich predchádzajúcej antigénnej stimulácii. Interferóny gama cez supresiu CD34+ buniek kostnej drene suprimujú rast a pomnožovanie mastocytov a INF

alfa 2b v obraze magnetickej rezonancie redukoval počty mastocytárných infiltrátov kostnej drene a kože u pacientov s urticaria pigmentosa a systémovou mastocytózou. Z uvedených dôvodov vyplýva, že podávanie interferónov (INF alfa 2b a INF alfa 2a) v liečbe mastocytózy môže mať veľmi dobrý liečebný efekt, a sú preto v plnom rozsahu indikované [10, 11].

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

Kauzálna antineoplastická liečba systémovej mastocytózy inhibítorami proteínkináz malými molekulami inhibítorami kináz zameranými na KIT receptory ovplyvňujúcimi mutácie KIT D816V. Táto liečba vychádza z klinického obrazu a histológie systémovej mastocytózy.

Midostaurín (PKC412) sa používa v liečbe agresívnej systémovej mastocytózy, systémovej mastocytózy asociovanou s hematologickou neopláziou, mastocytárnou leukémiou. Midostaurín inhibuje viaceré receptory tyrozínkinázy, vrátane FLT3 a KIT kinázy, čím indukuje zastavenie bunkového cyklu a apoptózu v leukemických bunkách exprimujúcich uvedené mutantné receptory [5]. „In vitro“ štúdie naznačujú, že midostaurín inhibuje D816V mutantné KIT receptory. Midostaurín interferuje s aberantnou KIT D816V sprostredkovanou signalizáciou a inhibuje proliferáciu a prežívanie mastocytov a uvoľňovanie

histamínu. Okrem toho midostaurín inhibuje niekoľko ďalších receptorov tyrozínkinázy ako je receptor pre rastový faktor ovplyvnený trombocytmí (PDGFR) alebo receptor 2 pre vaskulárny endoteliálny faktor (VEGFR2), ako aj členov skupiny serín/treonínkináz – proteínkinázy C (PKC). Midostaurín sa viaže na katalytické domény týchto kináz a inhibuje mitogénnu signalizáciu príslušných rastových faktorov v bunkách, čo vedie k zastaveniu ich rastu. Najčastejšími vedľajšími účinkami liečby midostaurínom sú nauzea, zvracanie, hnačka a cytopénia. Midostaurín v kombinácii s chemoterapeutikami (cytarabín, doxorubicín, idarubicín a daunorubicín) môže viesť k synergetickej inhibícii rastu bunkových línii akútnej myeloidnej leukémie s expresiou FLT3-ITD.

Ďalšou molekulou v liečbe systémovej mastocytózy je avapritinib (BLUE-285) patrí do druhej generácie inhibítorov KIT D816V [5] a tiež tých ktoré majú multikinázovú aktivitu, v dôsledku čoho účinne pôsobí proti mutácii KIT D816V s následnou redukciou symptómov systémovej mastocytózy, redukciou mastocytárných infiltrátov kostnej drene, výrazným znížením hladín sérovej tryptázy, liečbou hypersplenizmu a tiež výrazne znižuje záťaž mutovanej alely KIT D816V. Ďalšími molekulami z ktorých niektoré sú v štádiu klinických štúdií, sú sarilumab, ktorý pôsobí cestou väzby a následnej inhibície receptora interleukínu 6, ďalej sú to imatinib a nilotinib, ripretinib (DCC-2618), bezuclastinib (PLX9486), obalox a cladribin [10, 11, 12, 13, 14].

Záver

Systémová mastocytóza, v našom prípade indolentná systémová mastocytóza si pri správnej diagnostike a optimálnej liečbe vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu hematológa, gastroenterológa, alergológa, dermatológa a tiež odborníkov ďalších medicínskych odborov podľa aktuálneho nálezu, resp. komplikácii pacientov [15, 16].

Literatúra

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-2405.
2. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. A systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: Survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; 113:5727-5736.
3. Martelli M, Monaldi C, De Santis S, et al. Recent Advances in the Molecular Biology of Systemic Mastocytosis: Implication for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Int J Mol Sci* 2020;21:3987.
4. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment (Review). *Blood* 2017;129(11): 1420-1427.
5. Nicolosi M, Patriarca A, Andorno A, et al. Precision Medicine in Systemic Mastocytosis. *Medicina* 2021; 57: 1135. <https://doi.org/10.3390/medicina57111135>.
6. Escribano L, Diaz-Augustin B, López A, et al. Immunophenotypic analysis of mast cells in mastocytosis: When and how to do it. Proposals of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA). *Cytom Part B Clin Cytom* 2004; 58B: 1-8.
7. Tefferi A, Shah S, Reichard KK, et al. Smoldering mastocytosis: Survival comparisons with indolent and aggressive mastocytosis. *Am J Hematol* 2019; 94: E1-E2.

8. Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A, et al. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: A systemic review. *Clin Exp Allergy* 2020; 50: 654-661.
9. Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(2): 171-180.
10. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358: 958-965.
11. Fierlbeck G, Rassner G. Treatment of condylomata acuminata with subcutaneous applied recombinant gamma-interferon. *Z Hautkr* 1987;62: 1280-1287.
12. Buonomo A, Nucera E, Criscuolo M. Treatment of Indolent and Advanced Systemic Mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2022; 14; e2022040.
13. Akin C, Arock M, Valen P. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of indolent systemic mastocytosis: Are we there yet? *J Allergy Clin Immunol* 2022 149; 6: 1912-1918.
14. Razavi HM, Krikler S. Diagnosis of indolent systemic mastocytosis in a patient with „seborrheic keratosis“. *Hematol Transfus Cell Ther* 2022; 44(1): 140-141.
15. Valent P, Akin C, Gleixner KV, et al. Multidisciplinary Challenges in Mastocytosis and How to Address with Personalized Medicine Approaches. *Int J Mol Sci* 2019;20:2976.
16. Zanotti R, Bonifacio M, Isolan C, et al. A Multidisciplinary Diagnostic Approach Reveals a Higher Prevalence of Indolent systemic mastocytosis: 15-Years' Experience of the GISM Network. *Cancers* 2021; 13, 6380. <https://doi.org/10.3390/cancers13246380>.

Liečba atopickej dermatitídy inhibítorom Janusových kináz (JAK) baricitinibom

Vážení čitatelia,

rád by som Vás informoval o novej možnosti liečby atopickej dermatitídy na Slovensku.

Od 1.8.2022 je u nás hradená liečba atopickej dermatitídy prvým liekom zo skupiny JAK inhibítorov – baricitinibom (Olumiant). Baricitinib je inhibítor Janusových kináz (JAK1 a JAK2) a predstavuje modernú cielenú liečbu atopickej dermatitídy, ktorej mechanizmus účinku spočíva v inhibícii bunkovej signálnej dráhy JAK/STAT.

Indikácia:¹

Baricitinib je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Indikačné obmedzenie platné od 1.8.2022:²

Baricitinib môže predpísať dermatovenerológ u pacientov so závažnou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu a na liečbu cyklosporínom majú zdokumentovanú intoleranciu, neúčinnosť alebo je pre nich táto liečba nevhodná.

Úspešnosť terapie sa vyhodnotí po 16 a po 24 týždňoch od začatia liečby a ďalej najmenej každých 24 týždňov. Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v týchto prípadoch:

- nedosiahnutie najmenej EASI-50 v týždni 16,
- nedosiahnutie najmenej EASI-75 v týždni 24,
- v prípade výskytu nezvládnuteľných nežiaducich účinkov,
- pri nedostatočnej adherencii na terapiu,
- pri poklese účinnosti pod EASI-50 pri dvoch po sebe nasledujúcich kontrolách.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Dávkovanie:¹

Oporúčaná dávka baricitinibu je 4 mg raz denne. Baricitinib sa môže používať s lokálnymi kortikosteroidmi alebo aj bez nich. Účinnosť baricitinibu sa môže zvýšiť jeho podávaním s lokálnymi kortikosteroidmi. Môžu sa použiť lokálne inhibítory kalcineurínu, ale mali by byť vyhradené iba pre citlivé časti tela ako je tvár, krk, intertriginózne oblasti a oblasť genitálií.

Prof. MUDr. Juraj Pěč, CSc.
Dermatovenerologická klinika,
Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

Referencie:

1. SPC Olumiant, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>
2. Rozhodnutie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky zo dňa 15.5.2022: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Requestor/DecisionDetails/7747>

Enstilar®

kalcipotriol + betametazón
DERMÁLNA PENA

Inovatívna
dermálna pena

Efektívna terapia psoriázy

Vysoká účinnosť^{1,2} • Rýchly nástup účinku³
• Pohodlná aplikácia

Skrátaná informácia o lieku

Názov lieku: Enstilar 50 mikrogramov/g + 0,5 mg/g. **Lieková forma:** dermálna pena. **Zloženie:** 50 mikrogramov kalcipotriolu (vo forme monohydrátu) a 0,5 mg betametazónu (vo forme dipropionátu v 1 g dermálnej peny). **Terapeutické indikácie:** Lokálna liečba ložiskovej psoriázy (psoriasis vulgaris) u dospelých. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Raz denne na postihnutú oblasť. Odporúčaná dĺžka liečby je 4 týždne. Pacienti, ktorí odpovedali na 4-týždňovú liečbu Enstilarom používaným raz denne, sú vhodní na dlhodobú udržiavaciu liečbu. Enstilar sa má aplikovať dvakrát týždenne – v dvoch dňoch, ktoré nenasledujú po sebe – na oblasti, ktoré už boli postihnuté ložiskovou psoriázou. Medzi jednotlivými aplikáciami majú byť 2–3 dni bez liečby Enstilarom. Denná maximálna dávka nemá presiahnuť 15 g. Celková liečená plocha povrchu tela nemá prekročiť 30 %. Bezpečnosť a účinnosť u pacientov so závažnou nedostatkovou psoriázou alebo závažnými poruchami funkcie pečene neboli hodnotené. Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. Pred použitím sa má nádoba niekoľko sekúnd pretrepávať. Nádoba sa má pri aplikácii držať najmenej 3 cm od kože. Ak sa používa na vlasatú časť hlavy, Enstilar sa má nastriekať do dlane a končekmi prstov potom naniesť na postihnuté oblasti vlasatej časti hlavy. Ihneď po použití lieku sa neodporúča sprchovať alebo kúpať. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Erytrodermická a pustulózná psoriáza, pacienti so známymi poruchami metabolizmu vápnika (kvôli obsahu kalcipotriolu). Kvôli obsahu kortikosteroidu je liek kontraindikovaný vtedy, ak sa objaví v liečenej oblasti: vírusové lézie kože (napr. herpes alebo ovčie kiahne), mykotické alebo bakteriálne infekcie kože, parazitické infekcie, kožné prejavy súvisiace s tuberkulózou, periorálna dermatitída, atrofická koža, atrofické strie, krehkosť ciev kože, ichtyóza, akné vulgaris, akné rosacea, rosacea, vredy a rany. **Osobitné upozornenia:** Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytujú v súvislosti s liečbou systémovými kortikosteroidmi, ako je adrenokortikálna supresia alebo zhoršená glykemická kontrola diabetes mellitus, sa z dôvodu systémovej absorpcie môžu objaviť aj počas lokálnej liečby kortikosteroidmi. Treba sa vyhnúť nanášaniu pod okluzívne obväzy, na veľké plochy poškodené kože alebo na sliznice, alebo do záhybov kože. Kvôli obsahu kalcipotriolu v lieku sa môže vyskytnúť hyperkalcémia. Enstilar obsahuje silno účinný steroid (skupina III), preto je treba sa vyhnúť súbežnej liečbe toho istého miesta inými steroidmi. Nepoužívať na tvár a pohlavné orgány. Po každom použití si treba umýť ruky. Po ukončení liečby riziko vzniku „rebound“ účinkov. Pri dlhodobom používaní kortikosteroidov sa môže zvýšiť riziko vzniku lokálnych a systémových nežiaducich reakcií. Odporúča sa obmedzenie nadmernej expozície prírodnému alebo umelému slnečnému svetlu. Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovej a lokálnej aplikácii kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi. Obsahuje pomocnú látku butylhydroxytoluén (E321), ktorá môže vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc. **Tehotenstvo a dojčenie:** U tehotných žien nie je dostatok údajov. Počas tehotenstva sa má používať len v prípade, ak možný prínos preukáže svoju opodstatnenosť oproti možnému riziku. Pri predpisovaní lieku žene počas dojčenia sa má postupovať s opatrnosťou. Počas dojčenia sa nemá liek používať v oblasti prs. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie nežiaduce reakcie: reakcie v mieste podania. Menej časté: folikulitída, precitlivenosť, hyperkalcémia, hipopigmentácia kože, „rebound“ účinkov, svrbenie, podráždenie a bolesť v mieste podania. **Varovanie:** Mimoriadne horľavý aerosól. **Nádoba pod tlakom:** Pri prehriatí môže prasknúť. Chráňte pred slnečným žiarením. Nevystavujte teplotám prevyšujúcim 50 °C. Ani po použití neprepichujte, ani nezapaľujte. Nestreikajte v blízkosti otvoreného ohňa alebo iného zdroja vznietenia. Uchovávajte mimo dosahu iskiev, otvoreného ohňa alebo iného zdroja vznietenia. Zákaz fajčenia. **Veľkosť balenia:** 60 g. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registračné číslo:** 46/0286/16-S. Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. **Dátum revízie textu:** 12/2020. **Pred predpísaním lieku si prečítajte úplnú verziu súhrnu charakteristických vlastností lieku.**

Referencie:

1. Koo J et al. J Dermatolog Treat. 2016 Mar; 27(2): 120-127 | 2. Lebwohl MG et al. J Clin Aesthet Dermatol; in press; | 3. Leonardi C et al. J Drugs Dermatol 2015; 14: 1468-1477

Reklama na liečivý prípravok

LEO®

LEO Pharma s.r.o., organizačná zložka, Karpat'ské námestie 10A, Bratislava 831 06

Úspešná zmena liečby v rámci skupiny blokátorov interleukínu 17

MUDr. Kristína Šuchanová

Dermatovenerologická klinika SZU, Banská Bystrica

Kazuistika opisuje prípad pacienta s psoriasis vulgaris, u ktorého prechod z liečby secukinumabom na brodalumab priniesol zlepšenie stavu a takmer kompletne zhojenie všetkých ložísk.

Anamnéza

Šesťdesiatpäťročný muž má psoriasis vulgaris v anamnéze od roku 1996. V súčasnosti sú psoriatické erytematózno-skvamózne povlaky viditeľné generalizovane na celom tele a splývajú do rozsiahlych ložísk. Prejavy psoriázy sú prítomné aj na tvári, vo vlasoch a na čele.

Pacient sa ďalej lieči s hypertenziou a od roku 2020 pre fibriláciu siení. Zistená u neho bola hyperglykémia nalačno. V minulosti prekonal operáciu úžínového syndrómu n. ulnaris a operáciu slabínovej prietrže. Ide o obézneho pacienta v starobnom dôchodku, ktorý stále pracuje ako vodič. Pravidelne užíva metoprolol, trandolapril, pantoprazol a Warfarin. V rodinnej anamnéze má diabetes mellitus 2. typu u matky a ischemickú chorobu srdca u otca.

CT vyšetrenie v roku 2019 ukázalo v prednom mediastíne parakardiálne suspektnú lymfatickú uzlinu. Zhodný nález bol zistený pri röntgene hrudníka v roku 2020. Z pľúcneho hľadiska nebola zistená kontraindikácia biologickej liečby psoriázy.

Predchádzajúca terapia

Pacient v rámci liečby psoriázy absolvoval klasickú terapiu (cyklosporín, acitretín, metotrexát), fototerapiu (UVB 311 nm) a biologickú liečbu (secukinumab). Pri topickej liečbe používal glukokortikoidy, keratolytiká a emolenciá. Nedostatočný efekt klasickej liečby a výskyt nežiaducich účinkov v podobe hypertenzie a hyperlipidémie bol dôvodom jej ukončenia. V období 2016 – 2017 bol pacient zaradený do klinickej štúdie so secukinumabom. Pri tejto liečbe došlo k regresii psoriázy, no tri mesiace po ukončení štúdie a vysadení liečby došlo k relapsu ochorenia. Po niekoľkých mesiacoch pacient mohol na základe schválenia úhrady zdravotnou poisťovňou pokračovať v tej istej terapii s dobrým efektom. Na začiatku roku 2021 sa pacientovi vytvorili nové psoriatické ložiská takmer po celom tele, preto bol secukinumab nahradený brodalumabom.

Aktuálna terapia

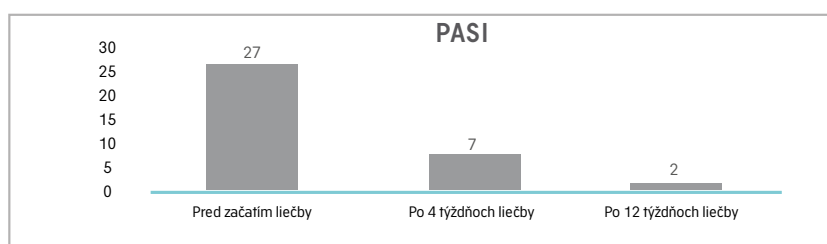
Prvé podanie brodalumabu (prípravok Kyntheum®) prebehlo v máji 2021, keď hodnota PASI¹ dosahovala 27,00 (hlava 3; trup 10; ruky 6; nohy 8). Dávkovanie bolo nastavené v súlade s SPC. Klinická odpoveď na liečbu brodalumabom bola u pacienta s generalizáciou prejavov psoriázy veľmi rýchla.

Zhodnotenie terapie

Prvá kontrola po 4 týždňoch liečby preukázala sanáciu ložísk a celkový klinický nález bol výrazne lepší než pri začatí terapie. Došlo k zmierneniu prejavov zápalu, infiltrácia bola kompletne redukovaná a deskvamácia iba minimálna (obr. 4, 5). Pri liečbe neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky. Hodnota PASI¹ poklesla na 7,00 (hlava 1; trup 3; ruky 1; nohy 2). Pacient bol s účinnosťou veľmi spokojný a lekár ohodnotil účinnosť, bezpečnosť a compliance najvyšším stupňom.

Druhá kontrola po 12 týždňoch terapie preukázala ďalšie zlepšenie PASI¹ na hodnotu 2,00 (trup 1; nohy 1) a lekár konštatoval výborný efekt terapie. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce účinky. Psoriatické ložiská boli takmer kompletne sanované, prejavili sa u nich iba sklony k hyperpigmentácii (obr. 6, 7, 8). Pacient bol s účinnosťou liečby aj naďalej maximálne spokojný.

Kazuistika ukazuje, že zmena biologickej liečby na brodalumab prináša rýchlu klinickú odpoveď. U pacienta s generalizovanými prejavmi psoriázy sa po 12 týždňoch liečby blížila PASI¹ odpoveď k 100. Terapia, ktorá bola znášaná bez akýchkoľvek nežiaducich účinkov, bola hodnotená ako úspešná.



Graf 1. Skóre PASI¹ počas liečby



Vznik nových rozsiahlych ložísk takmer po celom tele bol dôvodom na zmenu prechádzajúcej liečby



Brodalumab už po mesiaci od nasadenia výrazne zredukoval infiltráciu a minimalizoval deskvamáciu



Po 12 týždňoch liečby brodalumabom došlo k takmer kompletnému vyhojeniu ložísk



Skrátená informácia o 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. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Názov lieku: Kyntheum 210 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke. **Zloženie:** Naplnená injekčná striekačka obsahuje 210 mg brodalumabu v 1,5 ml roztoku. 1 ml roztoku obsahuje 140 mg brodalumabu. Brodalumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka produkovaná v bunkách ovárij čínskeho škrečka. **Terapeutické indikácie:** Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú vhodní na systémovú liečbu. **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka je 210 mg podaná subkutánnou injekciou v 0., 1. a 2. týždni, s následnou dávkou 210 mg každé 2 týždne. U pacientov, u ktorých sa neobjavila žiadna odpoveď ani po 12 až 16 týždňoch liečby, sa má zvážiť prerušenie liečby. U niektorých pacientov s prvotnou čiastočnou odpoveďou môže nastať zlepšenie počas pokračovania liečby dlhšie ako 16 týždňov. **Spôsob podávania:** Subkutánne podanie. Každá naplnená injekčná striekačka je určená len na jedno použitie. Kyntheum by sa nemal podávať do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, sčervenená, stvrdnutá, hrubá, šupinatá alebo postihnutá psoriázou. Injekčnou striekačkou sa nesmie triasť. Ak lekár rozhodne, môžu si pacienti po riadnom zaškolení v technike podávania subkutánnej injekcie podávať injekciu s liekom sami. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Aktivná Crohnova choroba. Klinicky významné aktívne infekcie. **Osobitné upozornenia:** S cieľom zlepšiť sledovanie biologických liekov sa má jasne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Pri predpisovaní lieku pacientom s anamnézou Crohnovej choroby je potrebná opatrnosť. Ak u pacientov dôjde k rozvoju aktívnej Crohnovej choroby, liečba sa má natrvalo ukončiť. Boli hlásené samovražedné myšlienky a správanie vrátane dokonanej samovraždy. Väčšina pacientov so samovražedným správaním mala v anamnéze depresiu a/alebo samovražedné myšlienky, či správanie. Nebola zistená príčina súvislosť medzi liečbou a zvýšeným rizikom výskytu samovražedných myšlienok a správania. Ak má pacient nové alebo zhoršujúce sa symptómy depresie a/alebo sa uňho identifikujú samovražedné myšlienky či samovražedné správanie, liečbu sa odporúča prerušiť. Liek môže zvyšovať riziko infekcií. Pri zvažovaní použitia lieku u pacientov s chronickou infekciou alebo anamnézou rekurentnej infekcie je potrebná opatrnosť. Počas 12-týždňového placebom kontrolovaného klinického skúšania u pacientov so psoriázou bol pozorovaný pokles počtu neutrofilov (ANC), ktorý bol vo všeobecnosti prechodný a reverzibilný. Zriedkavo bol pozorovaný stupeň 3 a 4. Žiaden z poklesov na stupeň 3 alebo 4 ANC u pacientov so psoriázou nebol spojený s vážnou infekciou. Pred začatím liečby sa pacientom odporúča podstúpiť všetky očkovania v súlade s národnými smernicami týkajúcimi sa imunizácie. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o odpovedi na očkovanie živými vakcínami, o riziku infekcie ani o prenose infekcie po podaní živých vakcín pacientom liečených liekom Kyntheum. Očkovanie dočiat živými vakcínami po expozícii lieku Kyntheum počas tretieho trimestra je nutné prekonzultovať s lekárom. **Liekové a iné interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súčasne s liekom Kyntheum. **Tehotenstvo a dojčenie:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až 12 týždňov po liečbe. Brodalumab sa môže preniesť z matky na vyvíjajúci sa plod. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku počas tehotenstva. Brodalumab je monoklonálna protilátka a predpokladá sa, že sa vyskytne v prvom mlieku a následne v nízkych koncentráciách. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom Kyntheum, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. **Nežiaduce účinky:** Medzi najčastejšie hlásené patrí bolesť kĺbov, bolesť hlavy, únava, hnačka, nevoľnosť, orofaryngeálna bolesť, chrípka, plesňové infekcie, neutropénia, reakcie v mieste podania (vrátane erytému, bolesti, svrbenia, krvnej podliatiny a krvácania v mieste podania). **Veľkosti balenia:** jednotlivé balenia obsahujúce 2 naplnené injekčné striekačky a spoločné balenia obsahujúce 6 (3 balenia po 2) naplnených injekčných striekačkách. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK 2750 Ballerup, Dánsko. **Registračné čísla:** EU/1/16/1155/001, EU/1/16/1155/002. **Viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.** **Dátum revízie textu:** február 2020. **Pred predpísaním lieku si prečítajte úplnú verziu súhrnu charakteristických vlastností lieku.**

¹ Psoriasis Area and Severity Index (Index rozsahu a závažnosti psoriázy)



Ako je pre Adama
dôležité PASI* 100?

kyntheum®

Brodalumab

ČISTÉ SEBAVEDOMIE

Kyntheum® (brodalumab) je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú vhodní na systémovú liečbu.¹

Rýchly nástup účinku²

Vysoká miera zhojenia³

Dlhodobý účinok³

*PASI, index rozsahu a závažnosti psoriázy.

Skrátená informácia o 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. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Názov lieku: Kyntheum 210 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke. **Zloženie:** Naplnená injekčná striekačka obsahuje 210 mg brodalumabu v 1,5 ml roztoku. 1 ml roztoku obsahuje 140 mg brodalumabu. Brodalumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka produkovaná v bunkách ovárií čínskeho škrečka. **Terapeutické indikácie:** Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú vhodní na systémovú liečbu. **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka je 210 mg podaná subkutánnou injekciou v 0., 1. a 2. týždni, s následnou dávkou 210 mg každé 2 týždne. U pacientov, u ktorých sa neobjavila žiadna odpoveď ani po 12 až 16 týždňoch liečby, sa má zvážiť prerušenie liečby. U niektorých pacientov s prvotnou čiastočnou odpoveďou môže nastať zlepšenie počas pokračovania liečby dlhšie ako 16 týždňov. **Spôsob podávania:** Subkutánne podanie. Každá naplnená injekčná striekačka je určená len na jedno použitie. Kyntheum by sa nemal podávať do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, sčervenená, stvrdnutá, hrubá, šupinatá alebo postihnutá psoriázou. Injekčnou striekačkou sa nesmie triasť. Ak lekár rozhodne, môžu si pacienti po riadnom zaškolení v technike podávania subkutánnej injekcie podávať injekciu s liekom sami. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Aktívna Crohnova choroba. Klinicky významné aktívne infekcie. **Osobitné upozornenia:** S cieľom zlepšiť sledovateľnosť biologických liekov sa má zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Pri liečbe inhibítorom IL-17 boli hlásené nové prípady alebo zhoršenia zápalového ochorenia čriev (vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy). Kyntheum sa preto neodporúča u pacientov so zápalovým ochorením čreva. Boli hlásené samovražedné myšlienky a správanie vrátane dokonanej samovraždy. Väčšina pacientov so samovražedným správaním mala v anamnéze depresiu a/alebo samovražedné myšlienky, či správanie. Nebola zistená príčinná súvislosť medzi liečbou a zvýšeným rizikom výskytu samovražedných myšlienok a správania. Ak má pacient nové alebo zhoršujúce sa symptómy depresie a/alebo sa urýchlo identifikujú samovražedné myšlienky či samovražedné správanie, liečbu sa odporúča prerušiť. Po uvedení lieku na trh boli nahlásené zriedkavé prípady anafylaktických reakcií. V prípade ich výskytu, prípadne inej závažnej alergickej reakcie, sa má ukončiť podávanie lieku Kyntheum a začať vhodná liečba. Liek môže zvyšovať riziko infekcií. Pri zvažovaní použitia lieku u pacientov s chronickou infekciou alebo anamnézou rekurentnej infekcie je potrebná opatrnosť. Pred začatím liečby sa pacientom odporúča podstúpiť všetky očkovania v súlade s národnými smernicami týkajúcimi sa imunizácie. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o odpovedi na očkovanie živými vakcínami, o riziku infekcie ani o prenose infekcie po podaní živých vakcín pacientom liečených liekom Kyntheum. Očkovanie dojčiat živými vakcínami po expozícii lieku Kyntheum počas tretieho trimestra je nutné prekonzultovať s lekárom. **Liekové a iné interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súčasne s liekom Kyntheum. **Tehotenstvo a dojčenie:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až 12 týždňov po liečbe. Brodalumab sa môže preniesť z matky na vyvíjajúci sa plod. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku počas tehotenstva. Brodalumab je monoklonálna protilátka a predpokladá sa, že sa vyskytne v prvom mlieku a následne v nízkych koncentráciách. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom Kyntheum, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. **Nežiaduce účinky:** Medzi najčastejšie hlásené patrí bolesť kĺbov, bolesť hlavy, únava, hnačka, nevoľnosť, orofaryngeálna bolesť, chrípka, plesňové infekcie, neutropénia, reakcie v mieste podania (vrátane erytému, bolesti, svrbenia, krvnej podliatiny a krvácania v mieste podania). **Veľkosti balenia:** jednotlivé balenia obsahujúce 2 naplnené injekčné striekačky a spoločné balenia obsahujúce 6 (3 balenia po 2) naplnených injekčných striekačiek. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registračné čísla:** EU/1/16/1155/001, EU/1/16/1155/002. Viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. **Dátum revízie textu:** Júl 2020. **Pred predpísaním lieku si prečítajte úplnú verziu súhrnu charakteristických vlastností lieku.**

Referencie: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku, Júl 2020. 2. Blauvelt A, et al. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). 3. Lebwohl M, et al. N Engl J Med 2015;373:1318–28.

LEO®

LEO Pharma s.r.o., organizačná zložka, Karpatské námestie 10A, 831 06 Bratislava

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 prvý krát citované v texte, a ku každej tabuľke a grafu doplňte stručný popis. Vysvetlivky umiestnite naspodok tabuľky, nie v záhlaví. Zároveň vysvetlite všetky skratky, ktoré boli v každej tabuľke alebo grafe použité. Overté si, či sú každá tabuľka a graf citované v texte. Súbor nazvite podobne ako text: („Horakova_Crohn_tabuľky.doc“).

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

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

Dodržujte prosím zadané technické parametre, vyhnite sa tak nevyhnutnému dopĺňovaniu informácií.

Legendy k obrazovým prílohám dodávajte ako samostatný súbor MS Word, pomenujte analogicky ako text („Horakova_Crohn_legendy.doc.“). Pokiaľ boli k popisu častí obrázku použité symboly, šípky, číslice alebo písmená, vysvetlite ich v legende.

Používajte len štandardné skratky. Vyvarujte sa skratkám v nadpise, v súhrne a v kľúčových slovách. Plný názov musí predchádzať prvému použitiu skratky – s výnimkou štandardnej skratky mernej jednotky. Používajte jednotné skratky vychádzajúce zo slovenských alebo anglických názvov.

Každé cudzojazyčné slovo (okrem latinského) musí byť vysvetlené slovensky, príp. latinsky.

Príprava rukopisu

Text pôvodnej práce sa rozdeľuje do oddielov: úvod, materiál a metodika, výsledky, diskusia. Pri dlhých článkoch môžu byť na sprehľadnenie použité podnadpisy (predovšetkým v oddieloch Výsledky a Diskusia). Iné typy článkov, ako napr. editoriál, prehľadný referát, krátke oznámenia a kazuistiky vyžadujú iné členenie.

Názov

Musí byť výstižný a stručný, optimálne v rozsahu 5 – 6 slov. Ak ide o kazuistiku, je vhodné to uviesť v názve.

Titulná strana

Titulná strana musí obsahovať (1) stručný a výstižný názov článku, (2) skratku krstného mena a priezviska autora alebo autorov, (3) názov a sídlo pracoviska, odkiaľ práca pochádza (na prvé miesto uvádzajte lekársku fakultu, potom FN), (4) meno a adresu autora zodpovedného za korešpondenciu týkajúcu sa rukopisu (vrátane e-mailovej adresy), (5) uvedenie zdrojov podpory formou poskytnutých grantov, prístrojového vybavenia alebo liekov a poďakovanie súkromným osobám.

Súhrn a kľúčové slová

Druhá strana má obsahovať súhrn (nie dlhší ako 150 slov pri neštruktúrovanom súhrne a 250 slov pri štruktúrovanom 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. Štruktúrovaný súhrn musí obsahovať nasledujúce súčasti: Cieľ, Súbor a metodika, Výsledky, Závery. Pod súhrnom autor uvedie 3 – 10 kľúčových slov alebo krátkych slovných spojení. Redakcia uvíta, ak autori poskytnú i kvalitnú anglickú verziu súhrnu. Pokiaľ sa v abstrakte vyskytujú špecializované a neobvyklé výrazy, je vhodné uviesť v slovenskej verzii abstraktu, v zátvorke anglický termín (pokiaľ je autorovi známy). V súhrne ani v kľúčových slovách nepoužívajte skratky.

Text článku

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

Literatúra

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

Články v časopisoch**Štandardný článok v časopise**

1. Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996, 124(11): s. 980-983.
- Viac ako 3 autori – uveďte prvých 3 autorov, nasledovaných et al.
2. Parkin DM, Clayton D, Black RJ et al. Childhood – leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996, 73(8): s. 1006-1012.

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie**Osoba/y ako autor/i**

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál**Časopisecký článok v elektronickom formáte**

8. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis/serialonline/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.

Vstúpte za hranice MOŽNOSTÍ



Zlepšenie kožných príznakov



Úľava od kožnej bolesti



Úľava od svrbenia



Zlepšenie spánku

Skrátená informácia o lieku:

Olumiant 2 mg a 4 mg filmom obalené tablety. **Účinná látka:** baricitinib. **Indikácie:** stredne ťažká až ťažká aktívna reumatoidná artritída u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne reagovali na jedno alebo viac chorôb modifikujúcich antireumatiká, alebo ktorí ich netolerujú. Baricitinib sa môže použiť v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom. Stredne ťažká až ťažká atopická dermatitída u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Ťažká ložisková alopecia u dospelých pacientov*. **Kontraindikácie:** precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Osobitné upozornenia:** užívanie baricitinibu sa neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu < 30 ml/min a pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov s aktívnymi, chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami sa majú pred začiatkom liečby dôkladne zvážiť riziká aj prínos liečby baricitinibom. Ak sa objaví infekcia, pacienta je potrebné dôkladne sledovať a ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu, liečba baricitinibom sa má dočasne prerušiť. U pacientov, u ktorých boli počas štandardnej liečby pozorované hodnoty ANC < 1 x 10⁹ buniek/l, ALT < 0,5 x 10⁹ buniek/l alebo hladina hemoglobínu < 8 g/dl, sa nemá začať s liečbou, alebo sa má liečba dočasne prerušiť. Ak sa u pacienta objaví herpes zoster, liečba baricitinibom sa má dočasne prerušiť až do vyčistenia epizódy. Skríning na vírusovú hepatitídu sa má uskutočniť pred začiatkom liečby baricitinibom. Ak sa zistí HBV DNA, je potrebné poradiť sa s hepatológom, aby sa zistilo, či je prerušenie liečby odôvodnené. Neodporúča sa očkovanie živými, oslabenými vakcínami v priebehu alebo bezprostredne pred liečbou baricitinibom. Pred začatím liečby baricitinibom sa odporúča, aby všetkým pacientom boli poskytnuté aktuálne informácie o imunizácii v súlade so súčasnými očkovacími pravidlami. Lipidové parametre sa majú hodnotiť približne 12 týždňov po začatí liečby baricitinibom a následne sa pacienti majú liečiť v súlade s medzinárodnými klinickými smernicami pre hyperlipidémiu. U pacientov liečených baricitinibom bolo hlásené od dávky závislé zvýšenie aktivity ALT a AST. Ak sa počas štandardnej liečby pacienta pozoruje zvýšenie ALT alebo AST a existuje podozrenie na liekom spôsobené poškodenie pečene, liečba baricitinibom sa má dočasne prerušiť. U pacientov užívajúcich baricitinib boli hlásené prípady hlboké žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE). Baricitinib sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi HŽT / PE, akými sú vyšší vek, obezita, anamnéza HŽT / PE alebo u pacientov podstupujúcich operáciu a imobilizáciu. Ak sa vyskytnú klinické príznaky HŽT / PE, liečba baricitinibom sa má ukončiť, pacientov je treba okamžite vyšetriť a nasadiť vhodnú liečbu. Z post marketingových sledovaní boli hlásené prípady precitlivenosti na liek súvisiace s podaním baricitinibu. Ak sa vyskytnú akékoľvek závažné alergické alebo anafylaktické reakcie, liečba baricitinibom sa má okamžite ukončiť. Baricitinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s divertikulovou chorobou. Pacientov, u ktorých sa nanovo vyskytli abdominálne prejavy a príznaky, je potrebné urýchlene vyšetriť. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených baricitinibom boli zvýšený LDL cholesterol, infekcie horných dýchacích ciest, bolesť hlavy, herpes simplex a infekcie močových ciest. Závažná forma pneumónie a herpesu zoster sa vyskytovala menej často u pacientov s reumatoidnou artritídou. Ďalšie nežiaduce reakcie (časté a menej časté): gastroenteritída, folikulitída*, trombocytóza, nevoľnosť, bolesť brucha, zvýšené ALT, vyrážka, akné, zvýšená kreatinínofosfokináza, neutropénia, opuch tváre, urtikária, hypertriglyceridémia, hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia, divertikulitída, zvýšené AST, zvýšenie hmotnosti. **Interakcie:** kombinácia s biologickými DMARD, biologickými imunomodulátormi ani s inými JAK inhibítormi sa neodporúča, pretože nemožno vylúčiť riziko ďalšej imunosupresie. Údaje o užívaní baricitinibu so silnými imunosupresivami pri reumatoidnej artritíde (napr. azatioprinom, takrolimom, cyklosporínom) sú obmedzené a pri užívaní týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť. Pri atopicko-dermatitíde a ložiskovej alopecii sa kombinácia s cyklosporínom či s inými účinnými imunosupresivami ešte neskúmala a ani sa neodporúča. **Dostupné liekové formy:** filmom obalená tableta, 2 mg alebo 4 mg baricitinibu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** 4 mg perorálne raz denne s jedlom alebo bez jedla. Dávka 2 mg raz denne je vhodná pre pacientov vo veku > 75 rokov a môže byť vhodná aj pre pacientov s chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze, je odporúčaná u pacientov s klírensom kreatinínu od 30 do 60 ml/min a u pacientov liečených inhibítormi OAT3 so silným inhibičným potenciálom. **Gravidita a laktácia:** Baricitinib je počas gravidity kontraindikovaný. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a najmenej 1 týždeň po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Baricitinib sa nemá užívať počas dojčenia. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko. **Registračné číslo:** Olumiant 2 mg filmom obalené tablety EU/1/16/1170/001-008, Olumiant 4 mg filmom obalené tablety EU/1/16/1170/009-016. **Doba použiteľnosti:** 3 roky. **Podmienky uchovávania:** žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. **Dátum poslednej revízie textu:** jún 2022. *Všimnite si, prosím, zmeny v informácii o lieku. **Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Liek je v indikácii stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy hrazený z verejného zdravotného poistenia. Od 1. 8. 2022 je liek v indikácii ťažkej atopickej dermatitídy hrazený z verejného zdravotného poistenia.** Pred predpisovaním sa prosím zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Podrobné informácie o lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>, alebo na adrese: Eli Lilly Slovakia s.r.o., **Svätoplukova II. 18892/2 A**, 821 08 Bratislava - mestská časť Ružinov, tel.: +421 2 2066 3111

Referencia: SPC Olumiant

Dátum schválenia materiálu: 09/2022

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

PP-BA-SK-0253

Lilly

Skyrizi® (rizankizumab)

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



Psoriáza (PsO)¹

- Vysoká účinnosť PASI 90/100
- Overená bezpečnosť
- Účinnosť na nechty
- Účinnosť na dlane a plosky
- Účinnosť vo vlasovej 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: Sskyri 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere*, Sskyri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke*, Sskyri 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Zloženie:** Sskyri 150 mg injekčný roztok: 150 mg rizankizumabu v 1 ml roztoku*, Sskyri 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:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Infekcie: rizankizumab môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neodzní alebo nie je adekvátne liečená. Tuberkulóza: pacienti majú byť pred začatím liečby vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Pacienti, ktorí dostávajú rizankizumab, majú byť monitorovaní na prejavy a symptómy aktívnej TBC. Pred začatím liečby rizankizumabom má byť zväzovaná 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. Precitlivosť: 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 pečenejmi 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. **Používanie u gravidít 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 zvažovaní rozhodnutia o ukončení/nezatčení liečby rizankizumabom. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie horných dýchacích ciest; časté: infekcie tinea, bolesť hlavy, pruritus, únava, reakcie v mieste vpichu. **Balenie:** Sskyri 150 mg: 1 naplnené pero alebo 1 naplnená injekčná striekačka, Sskyri 75 mg: 2 naplnené injekčné striekačky. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko. **Registračné číslo:** Sskyri 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere: EU/1/19/1361/002, Sskyri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/001, Sskyri 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 predpisovaním lieku sa oboznámte, prosím, so Súhrnom charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na vyzhľadanie u miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: AbbVie s.r.o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, tel. č.: +421 2 50 500 777 alebo na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <https://www.sukl.sk/>.

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

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

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

* 4 udržiavacie dávky ročne