

2 / 2024

ISSN 1339-5297



www.ldvo.sk

12. ročník

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

Liečba

DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine



Liečba DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení

2 / 2024
Ročník 12
ISSN 1339-5297
www.ldvo.sk

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

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.

MUDr. Tatiana Hurtová, PhD.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

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.

MUDr. Táňa Rajcigelová, 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@ldvo.sk, www.ldvo.sk

Návrh obálky, grafická úprava:

BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, www.beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

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

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

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

Dátum vydania: Jún 2024

©2024, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Vážení čitatelia,

druhé číslo časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“ je predovšetkým zamerané na nové poznatky a nové molekuly liečby ďalších ochorení, ako je alopecia areata. Liečbou anti-JAK sa získali vynikajúce liečebné výsledky s rastom vlasov aj v prípadoch totálnej alopecie, za významného vplyvu na kvalitu života takto postihnutých pacientov. Nakoľko alopecia areata je často spojená so súčasným výskytom atopickej dermatitídy, molekuly anti-JAK sú vysoko efektívne pri liečbe oboch ochorení. Okrem najnovších poznatkov etiológie a liečby alopecia areata sa na základe úspešných klinických štúdií do liečby atopickej dermatitídy, psoriázy, hidradenitis suppurativa zavádzajú ďalšie molekuly, mnohé z nich z kategórie biologík, čím sa rozširujú možnosti výberu molekúl aj v prípadoch, kde bola predchádzajúca liečba menej účinná až neúčinná.

V článku o intraepiteliálnej neoplázii vulvy sa autori podrobne zaoberajú novou klasifikáciou, terminológiou a tiež modernou liečbou takýchto ochorení, často vznikajúcich v podmienkach lichen sclerosus a HPV infekcie genitoanálnej oblasti.

V repetitórii sa prof. MUDr. Katarína Adamicová, PhD zaoberá problematikou fibrózneho histiocytómu, považovaného za benígnu mezenchymálny nádor, ktorý má pôvod v podkoží, resp. hlbších mäkkých tkanivách, a na rozdiel od superficiálnej formy benígneho fibrózneho histiocytómu môže výnimočne aj metastázovať.

Už iba niekoľko dní zostáva do konca školského roku, kedy si študenti budú môcť oddýchnuť a načerpať nové sily. Na toto obdobie sa tešia aj ich rodičia, pre ktorých bude možné užívať si radosti z dovolenky.

Dovoľujeme si upozorniť, že aj v tomto roku sa v letných mesiacoch očakávajú horúčavy s novými teplotnými rekordmi. Preto nesmieme podceňiť pitný režim a tiež fotoprotekciu. Nesmieme zabudnúť aj na úskalia infekčných ochorení predovšetkým po poštípaní kliešťom, nakoľko už teraz v niektorých regiónoch Slovenska je zvýšený výskyt závažných prípadov kliešťovej encefalitídy a boreliózy.

Zaželajme si preto pekné leto s načerpaním nových síl tak, aby sme sa na jeseň z dovoleníek vrátili plní nových zážitkov, bez akejkoľvek ujmy na zdraví.

za redakčnú radu

Juraj Pěč, šéfredaktor

OBSAH

3	Alopecia areata, liečba baricitinibom Alopecia areata, the treatment with baricitinib Slížková, B.
6	Intraepiteliálna neoplázia vulvy, prehľad Intraepithelial neoplasia of the vulva, a review Brányik, K. jr., Rajcigelová, T., Pěčová, K. jr., Pěč, J., Adamicová, K.
11	Liečba hidradenitis suppurativa, stručný prehľad The treatment of hidradenitis suppurativa, a short review Pěč, J., Pěčová, K. jr., Vorčáková, K.
19	Repetitóriium: Fibrózny histiocytóm (hlboký variant) Adamicová, K.

Alopecia areata, liečba baricitinibom

Alopecia areata, the treatment with baricitinib

Slížková, B.

Klinika dermatovenerológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou, Trnava

korešpondencia: barbora.slizkova@gmail.com

Súhrn

Alopecia areata je ochorenie s významnou a rastúcou prevalenciou so značným dopadom na kvalitu života, dokonca až 4 z 10 pacientov má suicídne sklony. Autorka uvádza základné charakteristiky tohto ochorenia, klasifikáciu závažnosti, aktuálne možnosti liečby a tiež kazuistiku pacientky, úspešne liečenej baricitinibom.

Kľúčové slová: alopecia areata, SALT, baricitinib

Abstract

Alopecia areata is a disease with a significant and growing prevalence with a significant impact on the quality of life, even up to 4 out of 10 patients have suicidal tendencies. The author presents the basic characteristics of this disease, classification of severity, current treatment options and also a case report of a patient successfully treated with baricitinib.

Key words: alopecia areata, SALT, baricitinib

Úvod

Alopecia areata (ďalej AA) je zápalové autoimunitné ochorenie, pri ktorom dochádza k ložiskovému vypadávaniu vlasov, pričom deflúvium je reverzibilné. Typicky sa prejavuje tvorbou okrúhlych ložísk vypadaných vlasov v kapiliciu, podobné prejavy sa môžu vyskytnúť kdekoľvek na tele [1]. Alopecia areata postihuje 3,8 % populácie, rovnako mužov a ženy; prevalencia vzniku AA v priebehu rokov narastá [2]. Častejšie postihuje deti a mladých dospelých. Alopecia areata môže mať obraz solitárneho ložiska eventuálne viacerých ložísk, klinický obraz môže prebiehať aj ako tzv. ophiasis, kedy sa ložiská deflúvia vyskytujú okcipitálne. Ophiasis sa považuje za nepriaznivý prognostický znak. Pri postihnutí celého kapilícia hovoríme o alopecia totalis. Ako alopecia universalis sa označuje stav, kedy dochádza k strate ochlpenia na celom tele [1]. U pacientov s AA sa pozoruje častejší výskyt aj iných autoimunitných ochorení (ochorenia štítnej žľazy – autoimunitná tyreoiditída, IBD, vitiligo, atopická dermatitída, psoriáza a ďalšie). Zmeny na nechtoch nie sú taktiež raritné, vyskytujú sa častejšie pri závažnejších formách AA. Alopecia areata nie je len ochorenie kože, na pacienta má dopad aj psychosociálny, aj ekonomický [3]. Etiopatogenéza ochorenia nie je stále úplne objasnená. Do veľkej miery má vplyv genetická predispozícia. Pozoruje sa asociácia s alelami HLA-DQB1, HLA-B18 a HLA-A2. Ide o autoimunitný zápal vlasového folikulu, na ktorom sa podieľajú cytokíny IFN- γ , IL-2, IL-7, IL-15 a CD8+ a CD4+ T bunky, kedy dochádza k predčasnému ukončeniu anagénnej a katagénnej fázy rastu

vlasov, k apoptóze buniek vlasových folikulov. V patogenéze AA je kľúčovou signálnou dráhou JAK-STAT. Častým spúšťačom ochorenia bývajú stres alebo infekty [4, 5].

Diagnostika AA

Diagnostika sa opiera o klinický obraz, anamnézu, využíva sa taktiež trakčný test, ktorého pozitivita značí pravdepodobnú progresiu ochorenia. Pri trichoskopickom vyšetrení vidíme zachované ústia vlasových folikulov, tzv. „yellow dots“, „black dots“, výkričníkovité a kuželovité vlasy, nové rastúce velusové vlasy. Pri mikroskopickom vyšetrení pozorujeme dystrofické vlasy so zahrotenými koncami. Nepriaznivým prognostickým faktorom sú výkričníkovité, peladové a kadaverózne vlasy. V diagnostike ochorenia môžeme doplniť odber vzorky kože za účelom histologického vyšetrenia. V laboratórnych odberoch je vhodné doplniť parametre metabolizmu železa, hormóny štítnej žľazy, antinukleárne protilátky, sérológiu na syfilis. V diferenciálnej diagnostike je potrebné myslieť na skoré štádium jazviacich alopecií, alopeciu specifika pri sekundárnom syfilise, nezápalovú formu tinea capitis, trichotilomániu a podobne [2].

Klasifikácia závažnosti AA

Závažnosť AA určujeme pomocou SALT skóre (Severity of Alopecia Areata Tool), kde SALT 100 predstavuje 100 % stratu vlasov, SALT 0 žiadnu stratu

vlasov. SALT do 20 znamená miernu formu AA, 21 – 49 stredne závažnú, pri SALT nad 50 ide o závažnú formu ochorenia. Pri hodnotení efektu liečby hovoríme napríklad o SALT 50, teda zlepšení o 50 %, eventuálne SALT 100, teda zlepšení o 100 % [6].

Možnosti liečby AA

Manažment pacienta by mal byť komplexný, pre výrazný psychosociálny dopad je častokrát dôležitá aj psychoterapeutická podpora. Farmakologickú liečbu môžeme rozdeliť na systémovú a lokálnu. Topická liečba zahŕňa použitie potných silných kortikoidov: odporúčaná dávka je 2-krát denne (vždy ráno a večer) po dobu 3 mesiacov. Ďalšou možnosťou je intralezionálna aplikácia kortikosteroidov každé 4 týždne po dobu pol roka. Pri takejto liečbe ako najčastejší vedľajší účinok sa môže pozorovať atrofia kože a vlasového folikulu. Terapiu AA je možné doplniť o rôznu podpornú liečbu [7, 8]. Pri systémovej liečbe je k dispozícii systémove použítie kortikosteroidov a JAK inhibítorov – baricitinib a ritilectinib [9, 10]. Pri použití systémových kortikosteroidov sa najlepšie výsledky dosahujú použitím intravenózných bolusov, avšak recidíva ochorenia po vysadení tejto liečby je častá [7]. Z JAK inhibítorov je u nás dostupný baricitinib. Realizovaná štúdia BRAVE AA1/AA2 dokázala, že pri liečbe baricitinibom až 4 z 10 pacientov na dávke 4 mg/deň dosiahli terapeutickú odpoveď, rovnaký počet pacientov dosiahol úplné alebo takmer úplné zarastanie obočia. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky boli pozorované nekomplikované infekcie dýchacieho a močového systému, s ľahkým priebehom. Je potrebné povedať, že boli rôzne druhy responderov s včasnou, postupnou alebo neskorou odpoveďou. Nastáva otázka ako dlho má liečba pokračovať; v štúdiu BRAVE AA1 až 80 – 90 % pacientov po vysadení lieku stratilo terapeutickú odpoveď v priebehu roka [9]. Baricitinib je indikovaný na liečbu ťažkej AA, teda pri SALT nad 50 [6].

Opis prípadu

30-ročná pacientka (hmotnosť 60 kg, výška 160 cm, BMI 23,44) s atopickou dermatitídou od raného detstva a s prvými prejavmi AA asi vo veku 21 rokov. V tom čase pacientka spozorovala tvorbu diskretných alopetických ložísk, ktoré spontánne zarastali. Počas tehotenstva však došlo k zhoršeniu AA. Pacientka bola najprv liečená v spádovej dermatologickej ambulancii intralezionálne aplikovanými depotnými kortikosteroidmi, mezoterapiou, lokálne aplikovanými kortikosteroidnými externami, mentolovými prípravkami, avšak bez liečebného efektu. Pacientka dokonca vysadila lepok, aj keď celiakia sa gastroenterológom nepotvrdila. Okrem gastroenterológie bola vyšetrená aj endokrinológom, tiež gynekológom, všetko s fyziologickým nálezom. Nosí dioptrické okuliare do diaľky, na očné vyšetrenia chodí pravidelne. Pre progresiu atopickej dermatitídy bola



Obr. 1 • Alopecia areata pred zahájením liečby baricitinibom



Obr. 2 • Liečba baricitinibom v 45. týždni



Obr. 3 • Kompletná sanácia alopetických ložísk v 55. týždni liečby baricitinibom

zahájená aj liečba cyklosporínom zo začiatku v dennej dávke 3 mg/kg hmotnosti, s postupnou detrakciou dennej dávky cyklosporínu na 2 mg/kg hmotnosti v trvaní 6 mesiacov. Pôvodné alopetické ložiská

začali zarastať, avšak stále s pretrvávajúcou novotvorbou alopetických ložísk. Ako vedľajší účinok liečby cyklosporínom sa na tvári vytvorila hypertrichóza a došlo k zhoršeniu migrenózných stavov, preto liečba cyklosporínom bola ukončená. Po vysadení cyklosporínu došlo k ďalšej progresii AA, aj atopickej dermatitídy. Pre AA a atopickú dermatitídu a aj na základe výsledkov z pľúcneho vyšetrenia bola zahájená liečba baricitinibom. Pred začatím liečby baricitinibom pacientka popisovala v kapilíciu pálenie a pruritus. Od piateho týždňa liečby bola pozorovaná novotvorba velusových vlasov. V 10. týždni začali rásť aj nové terminálne vlasy. Od 15. týždňa liečby baricitinibom úplne ustúpili subjektívne ťažkosti. V kapilíciu postupne pribúdali terminálne vlasy. Od 45. týždňa gravidity v kapilíciu dominovala tvorba terminálnych vlasov. Ložiská boli prítomné iba v okcipitálnej oblasti, pre potenciovanie účinku

baricitinibom bola terapia doplnená o intravenóznou liečbu metylprednizolónom spočiatku v maximálnej dennej dávke 250 mg s prechodom na perorálnu liečbu, s postupnou detrakciou metylprednizolónu až do vysadenia kortikosteroidnej liečby. Aktuálne po roku liečby baricitinibom boli v kapilíciu všetky alopetické ložiská prakticky kompletne zarastené (Obr. 1, 2, 3). Liečbu pacientka toleruje dobre, biochemicky bez výraznejších odchýlok od referenčných hodnôt. V úvode liečby boli u pacientky pozorované prejavy acné papulopustulosa, reagujúce na lokálnu liečbu.

Záver

S príchodom nových molekúl sa viaceré ochorenia stávajú ľahšie manažovateľné, a medzi také patrí aj AA s veľkým dopadom na kvalitu života pacienta.

Literatúra

1. Prost Y, Bodemer Ch. Alopecia areata. 1783-1790 In Harper J, Oranje A, Prose N. Text book of pediatric dermatology. 2th ed. Blackwel; 2006: 2251pp.
2. Cotsaleris G, Botchkarev VA. Disorders of the hair and nails. 960-972. In Fitzpatrics Dermatology in general medicine. 8th ed. Mc Graw Hill 2008; 3600pp.
3. Muntyanu A, et al. The burden of alopecia areata: A scoping review focusing on quality of life mental health and work productivity. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2023; 37:1490-1520.
4. Goldsmith LA, Otberg N, Shapiro J. Alopecia areata at a glans. 991-994. In Fitzpatrics dermatology in general medicine. 8th ed., Mc Graw Hill 2008; 3600 pp.
5. Alkhalifal A, et al. Alopecia areata update. Part I., Clinical picture, histopathology and pathogenesis. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 177-188.
6. Mesinkovska Atanaskova N, et al. Visualizing Severity of Alopecia TOOL (SALT) scores in the clinical setting using patient images from clinical trial. JEADV; 2023; 39: 1-8.
7. Alikhalif A, et al. Alopecia areata update Part II. Treatment. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 191-202.
8. Rudnicka L, et al. European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2024; 00: 1-8.
9. Freitas E, Guttma-Yassky E, Torres T. Baricitinib for the treatment of alopecia areata. Drugs 2023; 83: 761-770.
10. De Greef A, Thirion R, Ghislain PD , Baeck M. Real-life effectiveness and tolerance of baricitinib for the treatment of severe alopecia areata with 1-year follow-up data. Dermatol Ther (Heidelb) 2023; 13: 2869-2877.

Intraepiteliálna neoplázia vulvy, prehľad Intraepithelial neoplasia of the vulva, a review

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

¹Gynekologicko-pôrodnické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou Sv. Lukáša, a.s., Galanta
²Klinika dermatovenerológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin
³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin
korešpondencia: karolbranyik69@gmail.com

Súhrn

Autori sa zaoberajú problematikou intraepiteliálnej neoplázie vulvy (VIN) a možného prechodu do spinocelulárneho karcinómu. Uvádzajú nový pohľad na terminológiu a klasifikáciu uvedených lézií, ich klinický obraz, diagnostiku. Pred zahájením liečby je potrebná biopsia s následným histologickým vyšetrením. Najvhodnejšia liečba sa volí po zhodnotení klinického a histologického obrazu lézií, ich rozsahu, počtu lézií, ako aj možnosti ich vzniku na základe HPV infekcie, ale aj iných dermatóz, napríklad lichen sclerosus, chronickej inflamácie, a podobne.

Kľúčové slová: HPV, vulva, intraepiteliálna neoplázia

Abstract

The authors deal with the issue of intraepithelial neoplasia of the vulva and its possible transition to squamous cell carcinoma. They present a new perspective on the terminology and classification of the mentioned lesions, their clinical picture, diagnosis. A biopsy with subsequent histological examination is required before starting treatment. The most appropriate treatment is chosen after evaluating the clinical and histological picture of the lesions, their extent, the number of lesions, as well as the possibility of their occurrence on the basis of HPV infection, but also other dermatoses, for example, lichen sclerosus, chronic inflammation, etc.

Key words: HPV, vulva, intraepithelial neoplasia

Úvod

Posúdenie klinického spektra lézií vulvy je komplikované, nakoľko etiologicky sa na ich vzniku môže podieľať široké spektrum rôznych infekcií, dermatóz, hormonálnych vplyvov a systémových ochorení. Uvedené etiologické agens môžu navodiť vznik vulvárnej intraepiteliálnej neoplázie až invazívny karcinóm. Preto nie je vždy možné rozlíšiť rôzne vulvárne lézie iba na báze makroskopického klinického obrazu. Na rozlíšenie vulvárnych lézií však nie vždy je potrebná histológia [1]. Vo všeobecnosti platí pravidlo, že biopsiu je potrebné realizovať v prípadoch neefektívnej liečby takýchto lézií s podozrením na premaligné zmeny [1].

Terminológia a klasifikácia vulvárnej intraepiteliálnej neoplázie

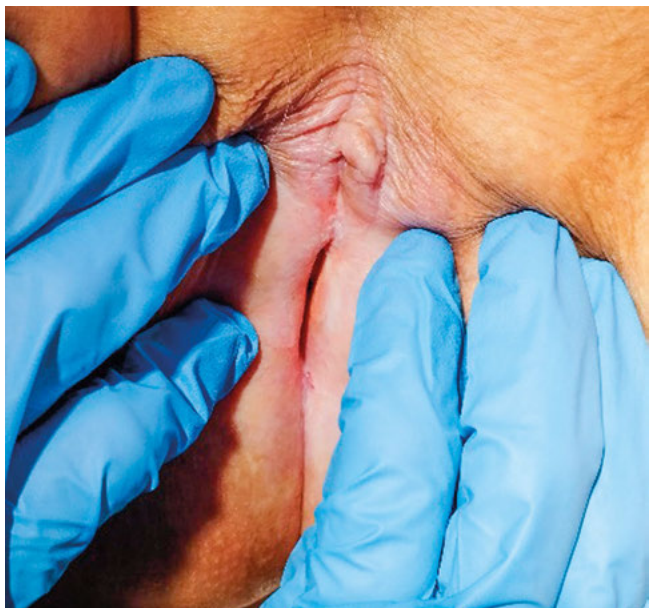
Nová koncepcia intraepiteliálnej neoplázie vulvy bola akceptovaná v poslednom desaťročí. Intraepiteliálna a invazívna vulvárna neoplázia (VIN) predstavuje skupinu ochorení s heterogénnym

klinickým obrazom. Na základe „Medzinárodnej spoločnosti pre štúdium vulvovaginálnych ochorení“ sú dve skupiny VIN a vulvárneho karcinómu (SCC) a to:

- 1. skupina VIN a tiež SCC vo vzťahu ku HPV-16 a iným vysoko rizikovým HPV infekciám, ako sú HPV-33, HPV-18, HPV-31, označované aj termínom ako intraepiteliálne lézie vysokého stupňa spinocelulárnej transformácie (vH-SIL);
- 2. skupina lézií VIN a SCC HPV negatívnych [2].

Pre obraz lézií VIN HPV pozitívnych je charakteristická bazaloidná a verukózna morfológia. Intraepiteliálna neoplázia vulvy s léziou nízkeho stupňa spinocelulárnej transformácie, označovaná aj ako LSIL (vL-SIL), zahŕňa VIN1, klinicky najčastejšie ploché kondylómy, kde HPV predstavuje subklinickú formu infekcie.

HPV negatívne spinocelulárne lézie (tiež dVIN) sa vyvíjajú z už existujúcich foriem lichen sclerosus, typické pre ženy vo veku 60 – 80 rokov (Obr. 1, 2). Vznikajú pravdepodobne na báze chronickej infekcie, ischemického a oxidačného stresu a mutácii génu



Obr. 1 • Lichen sclerosus, sklerotizácia celej vulvy u 69-ročnej pacientky



Obr. 2 • Lichen sclerosus, sklerotizácia vulvy postihujúca až introitus vaginae u 79-ročnej pacientky

p53. Vznikajú asi u 2,6 % žien s lichen sclerosus a v priemere po 3,3 rokoch môžu prejsť do vzniku invazívneho spinocelulárneho karcinómu vulvy. Vznik spinocelulárneho karcinómu vulvy je vyšší u žien s lichen sclerosus a VIN, ako u žien iba s lichen sclerosus.

Lézie intraepiteliálnej neoplázie vulvy vysokého stupňa spinocelulárnej transformácie (HSIL) predstavuje VIN2 a VIN3. Incidencia vulvárnej intraepiteliálnej neoplázie je podstatne nižšia ako incidencia výskytu cervikálnej intraepiteliálnej neoplázie.

U starších pacientiek s VIN a neliečenej HPV infekcie často ide o asociáciu s lichen sclerosus. Nediferencované VIN sa nachádzajú u žien vo veku mladších ako 45 rokov a až vo viac ako 84 % prípadov sú HPV pozitívne [3]. Lézie vulvy sú viac ložiskové a postihujú aj nižšie časti genitálneho traktu. Nediferencované VIN lézie môžu byť mnohožiskové postihujúce celý genitoanálny trakt, perianálne miesta a análny kanál. Tieto lézie sú takmer pravidelne HPV-16 DNA pozitívne [3].

Anatómia a histológia vulvy

Vulva predstavuje externý genitálny orgán ženy, ale aj externé tkanivo orificium urethrae externum, perinea a perianálnej oblasti [4]. Vzhľad lézií závisí od štruktúry tkaniva, vyžadujúcich si poznatky histológie kože vulvy postihnutého miesta. Mons pubis, laterálne časti labia majora pokrýva ochlpená koža. Vnútorne časti labia majora, labia minora a klitoris pokrýva neochlpená koža. Vestibulum vagíny je pokryté nekeratinizujúcim spinocelulárnym epitelom a obsahuje žliazky sekretujúce hlien. Vulva reaguje na sexuálne hormóny a hormonálne aktivity počas puberty, pohlavný styk, tehotenstvo, menopauzu

a postmenopauzálnu periódu [5]. Od poznania týchto cyklických hormonálnych vplyvov závisí diagnóza a liečba ochorení vulvy [1].

Diagnostika intraepiteliálnej neoplázie vulvy

Prejavy intraepiteliálnej neoplázie vulvy sú rozdielne. Napriek tomu, že veľa prípadov intraepiteliálnej neoplázie vulvy je bez subjektívnych ťažkostí, dominantným prejavom je pruritus. Pruritus však pre takého lézie nie je špecifický, nakoľko sa pozoruje u viacerých ochorení vulvy [6]. Cytológia vulvárnych lézií zobrazuje cervikálne a vulvárne atypie (zhrubnutá keratinová vrstva krytá epitelom so subepiteliálnou celulizáciou), je menej priekazná, a preto vyšetřovať cytológiu vulvy sa neodporúča. Neodporúča sa ani odber materiálu kyretážou [7]. Vhodnejšou metodikou je vyšetřenie vulvoskopiou, ktorá nie je kolposkopickým vyšetřením vulvy. Okrem gynekológov môžu toto vyšetřenie vykonávať aj v problematike erudovaní praktickí lekári [8].

Vo väčšine prípadov signifikantných vulvárnych lézií sú tieto dobre rozpoznateľné voľným zrakom. Na diagnózu VIN je potrebná kolposkopia súčasne s vyšetřením cervixu uteru aj celého genitálneho traktu a anusu. Pre exaktnú diagnózu je však potrebná biopsia správne zvoleného miesta vulvy a následné histologické vyšetřenie buniek všetkých epiteliálnych vrstiev. Na vizualizáciu subklinických lézií je potrebné použiť 3 % kyselinu octovú s následnou cieleňou biopsiou [9].

Klinický obraz

Intenzita symptómov vulvárnej intraepiteliálnej neoplázie koreluje so závažnosťou lézií. Asi 30 % z nich je asymptomatických. Symptomatológia

je nešpecifická – ako svrbenie, bolesť vulvy, dyspareúnia, pálenie, krvácanie, pocit suchosti [10].

Intraepiteliálnych neoplázií vulvy s léziami nízkeho stupňa spinocelulárnej transformácie je asymptomatických asi 30 %. Väčšinou ide o multifokálne ložiská. Ako rizikové faktory vzniku sa udávajú anamnestické údaje výskytu anogenitálnych spinocelulárnych lézií, nikotinizmus, imunosupresia, prítomnosť vysoko rizikovej HPV-16 infekcie, ďalej prítomnosť symptómov ako intermitentný pruritus, iritácia, bolesť, psychosexuálne problémy. Klinický obraz lézií je variabilný (pálenie, erytém, opalescencia alebo ich pigmentácia, makuly alebo papuly, dobre ohraničené okraje, nepravidelnosť ložísk). Ich lokalizácia je blízko intoitu vagíny s rizikom invázie v 5 % prípadov a časom invázie 41 mesiacov. Vyskytuje sa častá recidíva s histologicky verifikovaným spinocelulárnym karcinómom.

Pre intraepiteliálne neoplázie vulvy s léziou vysokého stupňa spinocelulárnej transformácie (označovaná aj ako dVIN) sú charakteristické tieto údaje: vek 60 – 80 rokov, relatívny prechod do VIN 5 %, ložisko unifokálne, rizikové faktory – lichen sclerosus (Obr. 1, 2), chronický zápal, HPV infekcia v menej ako 15 % prípadov, symptomatológia – svrbenie, bolesť, suchosť, dyspareúnia, krvácanie, lokalizácia v mieste vestibulárnej mukózy, lesklý povrch, extenzívne červené ložisko, hrubé okraje ložiska na sliznici. Ložiská sú extenzívne depigmentované, v lokalizácii na koži makulopapulózne voskovitého vzhľadu, erytematózne leukoplakického (Obr. 3), riziko invázie v 35 %, invázia za 23 mesiacov, recidíva menej častá ako u vH-SIL (15 – 50 %), histológia – verukózný bazaloidný karcinóm [10, 11, 12, 13, 14].

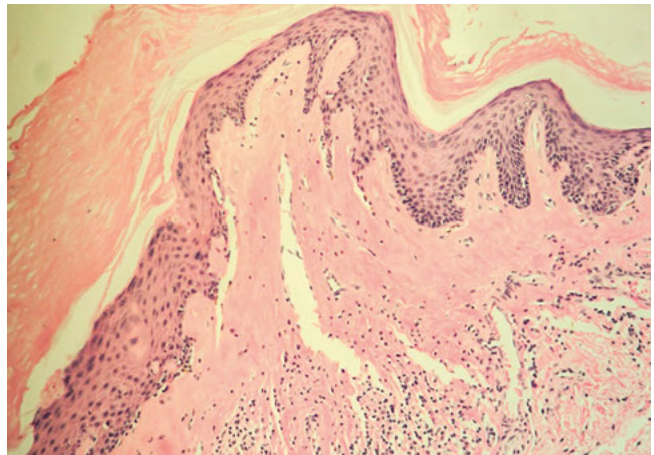
Liečba

Pre rizikovosť liečby ako aj vzniku recidív intraepiteliálnych lézií vulvy sú dôležité lézie VIN s vysokým stupňom bunkovej transformácie, vek pacientiek nad 50 rokov, imunosupresia a mnohopočetnosť ložísk. Mnohopočetné lézie predstavujú väčšiu dilemu liečby ako unifokálne [15]. Liečba lézií VIN si vyžaduje charakteristickú špecifikáciu – ich počet, lokalizáciu, viacpočetnosť lézií, možné známky invázie. U pacientky je potrebné uviesť jej vek, celkové zdravie, spoľahlivosť pacientky absolvovať ďalšie kontrolné vyšetrenia, tiež dostupnosť a dispozícia liekov a odborné lekárske vedomosti ošetrojúceho personálu.

Klasická chirurgická excízia lézií vysokého stupňa VIN je prvou voľbou liečby, v prípadoch multifokálnych lézií je to vulvektómia [15]. Pred chirurgickou liečbou za účelom posúdenia stupňa invázie je potrebná biopsia a histologické vyšetrenie [16]. Ako alternatívu chirurgickej liečby u lézií vH-SIL je možné použiť CO₂ laser, ktorý môže byť tiež alternatívou

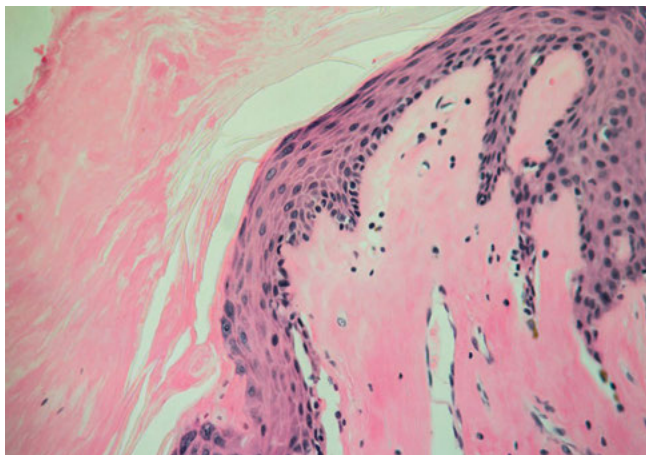


Obr. 3 • Histologicky verifikovaná leukoplakia v teréne lichen sclerosus u 56-ročnej pacientky

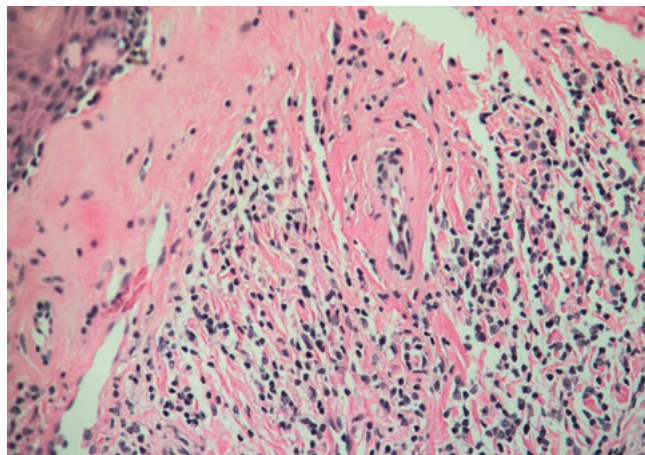


Obr. 4 • Lichen sclerosus. Časť sliznice krytej vrstevnatým dlaždicovým epitelom, na povrchu s výrazne hrubou a kompaktnou ortokeratózou. Pod DEJ je sklerotizovaný a hyalinizovaný kolagén hornej časti slizničného spojiva, čo je typické pre lichen sclerosus. Pod vrstvou hyalinizovaného spojiva je riedky nešpecifický lymfocytový zápalový infiltrát (HE, 10x)

aplikácie imiquimodu. Táto liečba sa neodporúča u lézií dVIN. Lokálna liečba imiquimodom eradikuje lézie HPV pozitívne, odporúča sa aplikovať na externé genitálne alebo perianálne HPV pozitívne lézie, nie však u VIN. Odporúča sa aplikovať imiquimod 3x týždenne po dobu 12 – 20 týždňov, pričom po každých 4 – 6 týždňoch liečby sa odporúča vulvoskopické vyšetrenie ako zhodnotenie nálezu a úspešnosti liečby. V prípade lokálnej reakcie na aplikovaný imiquimod sa odporúča túto liečbu kombinovať s perorálnou liečbou



Obr. 5 • Lichen sclerosus. Detail na hyperortokeratózu, atrofický epitel a hyalinizovanú hornú časť slizničného spojiva (HE, obj. 20x)



Obr. 6 • Lichen sclerosus. Periféria lézie so spodnou časťou epitelu, so zachytenými dvoma Civatteho telieskami, pruhom hyalinizovaného slizničného spojiva a hustejšieho prevažne lymfocytového zápalového infiltrátu v hlbšej časti slizničného spojiva (HE, obj. 40x)

nesteroidnými antireumatikami, alebo lokálnou liečbou kyselinou hyalurónovou, alebo slabými estrogénmi [17]. Lokálna liečba 1 % krémom cidofovir a imiquimod aplikované 3x týždenne, ale maximálne 12 týždňov, sa skúša podávať u lézii VIN3. Cidofovir je nukleotidový analóg cytozínu, ktorý inhibuje vírusovú replikáciu inhibíciou vírusovej DNA polymerázy, pričom efektívne blokuje syntézu DNA infikovaných buniek [18]. Ďalšou možnou liečbou intraepiteliálnej neoplázie vulvy je fotodynamická liečba, v prípadoch vH-SIL vakcinoterapia.

Pacientky s VIN je potrebné po liečbe ďalej sledovať. V prípadoch vH-SIL je to obdobie každých 6 – 12 mesiacov, u pacientiek s dVIN je to každých 6 mesiacov [13].

Literatúra

1. Kesić V, Vieira-Baptista P, Stockdale CK. Early diagnostics of vulvar intraepithelial neoplasia. *Cancers* 2022; 14: 1822. <https://doi.org/10.3390/cancers14071822>.
2. Gross G. Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasia, p 89-122. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. *Human papillomavirus Bench to Bedside*. Karger Basel-Freiburg, (Switzerland); 2014; 45: 271.
3. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 1626-1636.
4. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, Haefner DS, Neil S. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD vulvar oncology subcommittee. *J Reprod Med* 2005; 40: 807-810.
5. Farage MA, Maibach HI. Morphology and physiological changes of genital skin and mucosa. *Curr Probl Dermatol* 2011; 40: 9-19.
6. Wolber L, Prieske K, Mendling W, Schmalfeldt B, Tietz HJ, Jaeger A. Vulvar pruritus-causes, diagnosis and therapeutic approach. *Dtsch Arztebl* 2020; 116: 126-133.
7. Einden LCGVD, Grefte JMM, Avoort IAMVD, Vedder JEM, van Kempen L, Massuger LFAG, De Hullu. Cytology of the vulva: feasibility and preliminary results of a new brush. *Br J Cancer* 2011; 106: 269-273.
8. Micheletti L, Preti M, La Monica F. La vulvosopia, no debe ser destinada como el examen colposcópico de la vulva. *Arch Med Actual Tracto Genit Inf* 2011; 3: 29-34.

Záver

Lézie dVIN sa vyskytujú u starších žien ako solitárne lézie vznikajúce na báze lichen sclerosus s väčšou tendenciou vzniku vážnej invázie. Voľbou liečby je v takýchto prípadoch chirurgická excízia. Lézie vH-SIL sa spájajú s HPV infekciou, postihujúce mladšie ženy, s preferenciou vzniku multifokálnych lézií s menšou afinitou vzniku invazívneho karcinómu. Alternatívnou liečbou u mladých žien ku chirurgickej, ak táto nie je nevyhnutná, je lokálna aplikácia imiquimodu a cidofoviru. Pred liečbou na potvrdenie stavu je potrebné vykonať biopsiu s následným histologickým vyšetrením (Obr. 4, 5, 6).

9. Lebreton M, Carton I, Brousse S, Lavue V, Body G, Levéque. Vulvar intraepithelial neoplasia: classification, epidemiology, diagnosis and management. *J Gynecol Obstet Human Reproduct* 2020; 49: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.1011801>.
10. Monsonégo J, Breugelmans JG, Bouce S, Lafuna A, Bénard S, Rémy V. Incidence, prise en charge et cout des condylomas acuminés anogenitaux chez les femmes consultant leur gynécoque en France. *Gynécologie Obs Fertil* 2007; 35: 107-113.
11. Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti I. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 1051-1062.
12. Allbritton JI. Neoplasms vulvar: Benign and malignant. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017; 44: 339-352.
13. van der Meljden WI, Boffa MJ, Ter Harmsel WA, Kirtsching G, Lewis FM, Moyal-Barracco M. European guideline for the management of vulvar conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 925-941.
14. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology* 2016; 48: 291-302.
15. Hillemans P, Wang X, Staehle S, Michels W, Dannecker C. Evaluation of laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Onkol* 2006; 100: 271-275.
16. Kaufman RH. Intraepithelial neoplasia of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 8-21.
17. Terlouw A, Kleinjan A, Beckmann I, Heijmans-Antonissen C, van Seters M, Santegoets LAM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs do not interfere with imiquimod treatment for usual type vulvar intraepithelial neoplasia. *In J Cancer* 2011; 128: 2463-2469.
18. Tristram A, Hurt CN, Madden T, Powell N, Man S, Hibbitts S. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RT3VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1361-1368.

Liečba hidradenitis suppurativa, stručný prehľad

The treatment of hidradenitis suppurativa, a short review

Péč, J., Péčová, K. jr., Vorčáková, K.

Klinika dermatovenerológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: juraj.pec@uniba.sk

Súhrn

Autori uvádzajú stručný prehľad liečby hidradenitis suppurativa. Vďaka novým poznatkom etiopatogenézy hidradenitis suppurativa, kde dôležitú úlohu zohrávajú viaceré interleukíny, ako aj tumor nekrotizujúci faktor alfa, sa v liečbe stále častejšie využívajú biologiká, molekuly známe z liečby iných dermatologických ochorení, predovšetkým psoriázy, ktoré blokujú resp. neutralizujú účinok interleukínov či už v sére alebo priamo na receptore bunky.

Napriek uvedeným pokrokom v liečbe hidradenitis suppurativa sa stále využívajú tradičné liečebné metódy, ako sú podávanie antibiotík alebo radikálna chirurgická liečba bez sutúry operačného poľa, ponechaná na sekundárne hojenie operačnej rany.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, tradičná konvenčná liečba, biologická a chirurgická terapia

Abstract

The authors give a brief overview of the treatment of hidradenitis suppurativa. Thanks to the new knowledge of the etiopathogenesis of hidradenitis suppurativa, where several interleukins play an important role, as well as tumor necrotizing factor alpha, biologics, molecules known from the treatment of other dermatological diseases, especially psoriasis, are increasingly used in therapy, which block or neutralize the action of interleukins either in serum or directly on the cell receptor.

Despite the aforementioned advances in the treatment of hidradenitis suppurativa, traditional treatment methods are still used, such as the administration of antibiotics and also radical surgical treatment without suturing the operating field, left for secondary healing of the operating wound.

Key words: hidradenitis suppurativa, traditional conventional treatment, biological and surgical therapy

Úvod

Na druhom kongrese „Hidradenitis suppurativa Foundation“ (San Francisco, 2009), bola prijatá definícia, podľa ktorej hidradenitis suppurativa (ďalej HS) je ochorenie s tvorbou recidivujúcich, bolestivých, hlbokých, okrúhlych nodozít končiacich v abscesoch, alebo sínusových traktoch s hnisaním a s tvorbou hypertrofických jaziev, situovaných do miest výskytu apokrinných potných žliaz. Podľa závažnosti je HS rozdelená do troch štádií podľa Hurley klasifikácie [1] (Obr. 1, 2, 3). Najťažšie formy ochorenia (štádium Hurley III) často sprevádzajú závažné komorbidity. Na základe štúdie Huanga a Kirchofa [2], zo všetkých pacientov liečených na HS malo štádium Hurley I 24,4 % pacientov, štádium Hurley II 56,0 % a štádium Hurley III 19,5 % pacientov. Za jeden zo spúšťačov ochorenia sa považujú tabakizmus a obezita.

Liečba HS

Liečba HS je postavená na troch líniách: prvou je edukácia pacienta so zreteľom na závažnosť a rozsah ochorenia, druhá je zameraná na adrešnú medikáciu



Obr. 1 • Primárne lézie HS – prítomné sú iba subkutánne nodozity (Hurley I)



Obr. 2 • Sekundárne lézie HS – sínusové traktý a supurácia (Hurley II)



Obr. 3 • Terciálne lézie HS, fibrotizácia, jazviace povrazce, v nich fistulácia (Hurley III)

zápalového procesu a tretia línia predstavuje chirurgickú intervenciu fistúl, nudozít, a zjazveného tkaniva [3]. Kontrola ochorenia si často vyžaduje kombináciu všetkých troch línií liečby HS [4].

Názory na liečbu HS sa v posledných desiatich rokoch zásadne zmenili a v poslednom období boli kolektívom expertov krajín EÚ (Wayne Gulliver, Christos C. Zouboulis, Errol Prens, Gregor B.E. Jemec, Thrasivoulos Tzellos) zakomponované do európskych smerníc pre liečbu HS: Liečba ochorení hidradenitis suppurativa/acne inversa: „Európske doporučené postupy“ vo svetle medicíny založenej na dôkazoch, uverejnené v časopise *Rev Endocr Metab Disord* 2016, ktoré priamo nadväzujú na Európske smernice S1 pre liečbu hidradenitis suppurativa autorov C.C. Zouboulis, N. Desai, L. Emtestam, R.E. Hunger, D. Ioannides, I. Juhasz, J. Lapins, L. Matusiak, E.P. Prens, J. Revuz, S. Schneider-Burrus, J.C. Szepietowski, H.H. van der Zee, G.B.E. Jemec, publikovaných v *JEADV* 2015.

Autori hodnotili liečebné postupy zamerané na úľavu bolestí a ošetrenia rán (Tab. 1). Podľa úrovne dôkazov stupňa odporúčenia a so zreteľom na všetky aspekty liečby HS autori spracovali algoritmus pre postup pri liečbe HS.

Edukácia pacienta

Nevyhnutnou súčasťou pred začatím akejkoľvek liečebnej stratégie HS, bez ohľadu na závažnosť ochorenia, je edukácia. Pacienta by sme mali informovať o samotnom ochorení, upozorniť ho, že HS nie je infekčným ochorením, nevzniklo z malhygieny, má žiaľ atribút chronicity a treba rátať s obdobiami remisie a exacerbácie. Pri nastavení na systémovú liečbu predstaviť pacientovi čo od nej očakávame, a taktiež pokiaľ je indikovaná, oboznámiť pacienta s nevyhnutnosťou operačnej intervencie.

Medzi základnými odporúčeniami by mala byť, ak nie je BMI v norme, redukcia hmotnosti, a pokiaľ je pacient fajčiarom zanechanie fajčenia. Tu

je samozrejme nutné správne načasovanie liečby. Ak má pacient stále výraznú aktivitu ochorenia, silnú supuráciu a tvorbu bolestivých abscesov, bude pre neho určite ťažko realizovateľné redukovať hmotnosť a prestať fajčiť.

Kvôli charakteru ochorenia je nutné pri tvorbe bolestivých lézií doplniť i analgetickú liečbu, a pri supurácii fistúl voliť vhodný ošetrovací materiál, sekundárne absorpčné krytia, umožňujúce pacientom bežné každodenné fungovanie.

Diéta

Mnohí pacienti riešia otázku dietetických opatrení s vplyvom na priebeh ochorenia. Vplyv stravovacích návykov je jasný predovšetkým v zmysle redukcie hmotnosti. Na základe niektorých odborných publikácií môže byť pre pacienta prínosom diéta s vylúčením kvasníc v strave (pekárenské výrobky, pivo).

Lokálna liečba HS

Výrazná redukcia nudozít, pustúl a abscesov pre antibakteriálne, keratolytické a antiinflamačné účinky bola pozorovaná po lokálnej aplikácii klindamycínu a tiež 15 % rezorcinolového krému [5]. Využitie kyseliny fusidovej, adapalenu, kyseliny azelainovej či kortikosteroidných extern v liečbe HS nebolo v odbornej literatúre publikované. Z našich skúseností sú lokálne prípravky z rady retinoidov, či benzoyl peroxid pacientmi zle tolerované, až odmietané, a preto v aplikácii na predilakčné miesta HS ich neodporúčame.

Orálne antibiotiká

V dôsledku biofilmov osídľujúcich sínusové traktý HS lézií systémovo podávané antibiotiká patria medzi primárnu liečbu HS, nakoľko podporujú antimikrobiálny a antiinflamačný liečebný efekt [6].

Tab. 1 • Hodnotenie úrovne dôkazov a stupňa odporúčenia

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

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

²Hodnotené v kazuistikách.

³Niekoľko prospektívnych, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdií (PIONEER I a II).

Veľa odborníkov zaoberajúcich sa problematikou HS predpokladá, že baktérie sú dôležitým faktorom patogenézy HS. Patomechanizmy vzniku HS spájajúce sa s folikulárnou oklúziou kombinovanou s hyperkeratinizáciou spôsobuje dilatáciu folikulov s perifolikulárnym zápalom a bakteriálnou infekciou

ako sekundárnym faktorom [7, 8, 9]. Bakteriálna superinfekcia pravdepodobne spúšťa kaskádu patogén-asociovaných molekúl, ktoré vedú ku stimulácii inflamazómov. Táto stimulácia podporuje dozrievanie účinných pro-inflamačných cytokínov (napr. IL-1beta) a navodzuje ďalšiu hojnú produkciu

cytokínov, od ktorých závisí migrácia fagocytov, v konečnej fáze vedúcej k bunkovej pyróptóze – vysokej zápalovej forme smrti buniek rezultujúcej excesívnou produkciou hnisu a jazvenia [9]. Z povrchu lézií boli kultivačne izolované aeróbne grampozitívne a gramnegatívne baktérie, ako napríklad *Streptococcus viridans*, hemolytické streptokoky B, C, mikroaerofilné streptokoky, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus coagulasa* negatívny, enterococci (skupina enterococcus species), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Proteus species*, ale aj *Lactobacillus species* a pod., z anaeróbnej bakteriálnej flóry *Peptostreptococcus species*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides corrodens*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides species*, *Prevotella species*, koryneformné baktérie a podobne. Najčastejšie boli izolované koaguláza-negatívne stafylokoky, nasledoval *Staphylococcus aureus* a až potom baktérie tzv. črevnej flóry, ako *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Pantoea agglomerans* [9]. Naopak, aspiračnými technikami obsahu z hlbších častí lézií HS bolo až 51 % vzoriek kultivačne negatívnych, čo potvrdzuje teóriu folikulárneho epitelu v etiopatogenéze HS a bakteriálnu mikroflóru považuje iba za sekundárnu kolonizáciu. Lapins a spol. [7, 8] kultivačne najčastejšie izolovali aspoň z jednej z troch odberových rovín lézií HS *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus species*, *Propionibacterium acnes* [10].

Na druhej strane, napriek poznatkom osídlenia lézií HS baktériami, viacerí odborníkov zaoberajúcich sa uvedenou problematikou nepovažuje baktérie za základný patogenetický agens HS, ale iba za sekundárnych kolonizátorov lézií. Ak však zväžeme všetky uvedené okolnosti, cielená, ale aj necielená antibiotická liečba HS, nezriedka v kombinácii až troch prípravkov, je mimoriadne potrebná.

Na základe hodnotenia PGA lekárom sa odporúča podávať ako prvá línia tetracyklín 500 mg orálne 2-krát denne (na Slovensku je dostupný doxycyklín 200 mg 1-krát denne) po dobu 4 mesiacov v prípadoch rozsiahlejších prejavov HS Hurley I, alebo miernych prejavov Hurley II, predovšetkým pri absencii hlbokých zápalových lézií – abscesov. U pacientov so stredne závažnou až závažnou formou HS podľa PGA (Hurley II) [11, 12] ako liečba prvej línie sa odporúča klindamycín 300 mg 2-krát denne ako monoterapia, alebo v kombinácii s rifampicínom 600 mg 1-krát denne 10 – 12, niekedy až 16 týždňov, tiež klindamycín plus ofloxacin, trimethoprim (sulfamethoxazol, dapson, a etarpenem). V podmienkach Slovenska platí monoterapia klindamycín 2-krát 300 mg, resp. kombinácia klindamycín 2-krát 300 mg metronidazol v dávke 750 mg denne 12 týždňov. V prípade neefektívnosti alebo vzniku rezistencie musí byť antibiotická liečba ukončená. V takýchto prípadoch alternatívnou liečbou je biologická liečba.

Hormonálna liečba HS

Anti-androgénna liečba, ako estrogény (cyproteron acetát alebo ethinylestradiol a noregestrel, spironolakton, finasteril a metformin) môžu zlepšiť priebeh HS u žien, hlavne u pacientiek s poruchami cyklu a s anamnestickým zhoršením viazaným na menštruačný cyklus [13]. Quinlan a spol. [14] vyhodnotili ako vysoko efektívnu liečbu HS podávaním spironolaktonu 100 mg resp. 50 mg denne.

Retinoidy (isotretinoin, acitretín)

Predpokladá sa, že isotretinoin a acitretín sú v ľudskom organizme metabolizované na molekuly viažuce sa na nukleárne RAR receptory (RAR alfa, -beta -gama). RAR alfa je výrazne exprimovaný v zdravej koži (keratinocyty, melanocyty, Langerhansove bunky, fibroblasty). Jadrové receptory pre retinoidy patria do rodiny jadrových receptorov pre kortikosteroidy, hormóny štítnej žľazy a vitamínu D3.

V terapii sa využíva ich vplyv na keratinizáciu, protizápalový, antiproliferatívny, antisebaceózný, imunomodulačný účinok, účinok na komponenty intercelulárnej matrix buniek dermis, na embryogenézu a morfogénézu, účinok na angiogénézu, kortikoidový antagonizmus, chemoprolaxiu nádorov, zlepšenie glukózovej tolerancie.

Pre známy teratogénny účinok sú kontraindikáciou pre gravidné ženy, môže byť potencionálna požívaním alkoholu. Toxicita orálne podávaných retinoidov je podobná hypervitaminóze A (cheilitída s epistaxou, suchosť kože, vypadávanie vlasov, konjunktivitída). Známe sú aj ďalšie vedľajšie účinky systémovej liečby retinoidmi.

Isotretinoin sa využíva predovšetkým v liečbe akné a vzhľadom na etiopatogenetické súvislosti aj u HS. V prípade liečby HS sa isotretinoin podáva už v I. štádiu ochorenia klasifikácie podľa Hurley, teda ako tzv. prvolíniové lieky v dávke až 1mg/kg hmotnosti denne až po dobu 15 mesiacov. Práve u lézií I. štádia, teda keď ešte neprebíha tvorba sínusových traktov môže isotretinoin v monoterapii navodiť úplnú supresiu a predĺžiť remisiu ochorenia. Na druhej strane je treba podotknúť, že úspešnosť tejto liečby je nepotvrdená [15].

Úspech liečby HS je popísaný aj pri podávaní acitretínu v monoterapii v rozdielnych dávkach (od 0,25 mg/kg hmotnosti denne až po 0,88 mg/kg hmotnosti denne 8 – 12 mesiacov).

Colchicin

Účinnosť colchicinu v liečbe neutrofilných autoinflamačných ochorení bola podnetom na jeho možné využitie aj v liečbe HS, kde sa však zdá byť neefektívny.

Cyklosporín

Pôsobí na T lymfocyty a následne inhibuje produkciu TNF alfa a IL-2. V dávke 2 – 6 mg/kg/deň bol skúšaný u 5 pacientov počas 4 – 16 týždňov

so signifikantnou odpoveďou u troch a s miernou odpoveďou u zostávajúcich 2 pacientov s HS. Ide však iba o údaje veľmi malého súboru pacientov s HS.

Kortikosteroidy

V rámci imunosupresívnej liečby HS majú systémové kortikosteroidy v klinických štúdiách len okrajové miesto. Prednisolon je však výbornou voľbou na rýchle zvládnutie akútnej exacerbácie ochorenia, eventuálne i v rámci inej terapie. Intraleziálna aplikácia triamcinolonu acetonidu v dávke 2 – 5 mg/ml resp. 5 – 10 mg/ml je často používanou terapiou pri rezistentných noduloch HS. Umožní rýchlu redukciu inflamácie akútnych prejavov a má svoje miesto ako monoterapia ľahkej formy HS, alebo ako doplnková v rámci systémovej liečby u ťažších foriem ochorenia [16].

Metformin

Metformin je v súčasnosti diskutovaným liekom vo viacerých dermatologických indikáciách. Metformin zlepšuje využitiu glukózy, popisujú sa u neho aj anti-androgénne vlastnosti. Nakoľko metabolický syndróm a androgénna nerovnováha sú prítomnými faktormi u HS, možná účinnosť a následne indikácia metformínu je opodstatnená.

Verdolini a spol. [17] popisujú liečebný efekt a zlepšenie dermatologického indexu kvality života u pacientov s HS. Väčšina pacientov zahrnutých v tejto štúdiu boli ženy s nadváhou až obezitou. V mnohých európskych centrách zameraných na liečbu HS pri prítomnosti metabolického syndrómu u pacienta je zavedenie metformínu v dávke 2-krát 500 mg paušálnou liečbou [17].

Dapson

Yazdanyar a spol. [18] udávajú signifikantné zlepšenie u 12 z 24 pacientov s HS liečených dapsonom, mierne zlepšenie u 7 pacientov a ostatní boli bez terapeutického odozvy. Po ukončení liečby sa však následne u všetkých pacientov HS reaktivovala. Indikácia dapsonu má svoje miesto v liečbe ľahkej a stredne ťažkej formy HS po zlyhaní prolongovanej antibiotickej schémy [18].

Zink glukonát

Zink glukonát má protizápalový účinok. Účinkuje cestou inhibície chemotaxie polymorfonukleárných leukocytov. Na dávke 90 mg/kg bol sledovaný efekt u 26 pacientov v štádiu ľahkej a stredne ťažkej formy HS [19]. Kompletná remisia bola pozorovaná u 8 pacientov, čiastočná u 14, štyria pacienti ukončili liečbu pre GIT ťažkosť. Liečbu možno odporučiť ako udržiavaciu u ľahkej a stredne ťažkej formy HS.

Chirurgická liečba

Incízia a drenáž abscesu je len symptomatickou liečebnou metódou, uľaví pacientovi, ale treba zdôrazniť, že neovplyvní priebeh ochorenia.

U stredne ťažkej a ťažkej forme HS sú chirurgické techniky neodmysliteľnou súčasťou liečby, ktorá v niektorých prípadoch, napr. u dlhodobo lokalizovaných foriem, môže priniesť dlhodobú remisiu ochorenia. Najúspešnejšia pri stredne ťažkej forme HS je široká excízia so sekundárnym hojením a deroofting. U ťažkej formy HS sa odporúča široká excízia s ponechaním sekundárneho hojenia rany alebo následné využitie „skin graft“.

Pri en bloc širokej excízii ložísk HS terapeutický úspech závisel skôr na rozsahu realizovanej excízie, ako na zvolenom spôsobe hojenia rany [20]. Pri menšom rozsahu postihnutej plochy je možná primárna sutúra rany (66 % úspešnosť) [21]. Ponechanie rany po radikálnej excízii bez rekonštrukcie k sekundárnemu hojeniu vykazuje dobré až vynikajúce výsledky aj s odstupom rokov. Následne môže byť použitá i podtlaková liečba, avšak z vlastnej skúsenosti vieme, že vzhľadom na lokalizácie HS je prakticky ťažko aplikovateľná a funkčná. V klinickej praxi sú využívané i rekonštrukcie rany pomocou kožných štepov, ako sú fascio-kutánne alebo muskulo-kutánne lalokové plastiky (Obr. 4, 5, 6). Najčastejšou komplikáciou radikálnych chirurgických zákrokov sú samozrejme jazvy, možná kontraktúra a sťažaná hybnosť [4].

Deroofing

Technicky jednoduchá chirurgická technika prevedená v lokálnej anestéze spočíva v unroofingu, teda elektrokoaguláciou znesení (otvorení) povrchovej steny a debridementu abscesov a sínusových traktov. U pacientov so stredne ťažkou HS sa udáva 83 % remisia v nasledujúcich 34 mesiacoch po operácii. Výkon je indikovaný u pacientov s HS Hurley I a začínajúcim Hurley II štádiom.

Iné liečebné metódy

Nd: YAG laserová liečba

V prospektívnej, randomizovanej a kontrolovanej štúdiu na 22 pacientov so stredne ťažkou a ťažkou HS bolo realizované ošetrenie Nd: YAG laserom (1064 nm neodim - doped ytrium aluminium garnet laser) v rozmedzí 3 mesiacoch. Výsledkom bolo len mierne zlepšenie HS.

PDT- fotodynamická liečba

Fotodynamická liečba bola popísaná v liečbe HS v troch malých štúdiách, v štandardných liečebných postupoch nie je odporúčaná.

Aplikácia botulotoxínu

Vzhľadom na málo dôkazov aplikácia botulotoxínu je hodnotená iba ako experimentálna možnosť liečby HS.

Biologická liečba hidradenitis suppurativa

V rámci hľadania etiológie a patogenézy HS sa toto ochorenie začalo asociovať aj s Krohnovou chorobou, čo sa odrazilo i v ďalšom uvažovaní o možných liečebných možnostiach. U obidvoch ochorení je predpokladaný podobný patologický imunitný mechanizmus, u obidvoch sú zvýšené hladiny TNF alfa a neutrofilná chemotaxia. Práve vďaka pacientom s Krohnovou chorobou v koincidencii s HS bola zaznamenaná efektívnosť liečby anti-TNF alfa molekulou. V rámci dermatológie sme naučení pracovať s biologickou liečbou u diagnózy psoriáza, avšak HS svojím charakterom a liečbou má bližšie ku Krohnovej chorobe, a preto pri monoterapeutickej liečbe, resp. pri kombinácii s inou supresiou nesmieme k HS pristupovať ako ku psoriáze. Väčšie štúdie o kombinácii biologík s inou konzervatívnou liečbou HS neexistujú, poznatky z takejto liečby sa uverejňujú iba ako kazuistiky.

Liečba HS infliximabom

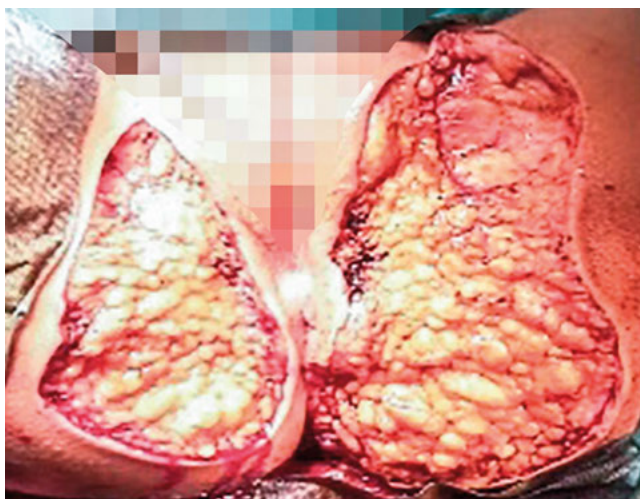
Infliximab je jednou z možností systémovej liečby HS druhej línie [23, 24]. V dávkovaní 5 mg/kg bol hodnotený v randomizovanej, placebom kontrolovanej, cross-over štúdií. Štúdia potvrdila viac ako 50 % zlepšenie klinických prejavov HS. Infliximab podávaný v dávke 5 mg/kg v týždni 0, 2, 6 a následne každých 8 týždňov sa odporúča u pacientov so stredne závažnou až ťažkou formou HS ako liečba ďalšej línie, ak zlyhá adalimumab. Moriarty a spol. [25] poukázali pri uvedenom dávkovaní na zhoršenie klinického obrazu HS po 4 týždňoch od podania infliximabu. Vo svojej štúdií intenzifikovali liečebnú schému a namiesto každých 8 týždňov podávali infliximab každé 4 týždne, s výrazným zlepšením HS v súbore 11 pacientov.

Liečba HS adalimumabom

Vďaka najrozsiahlejšej štúdií PIONEER sledujúcej terapeutický efekt adalimumabu v liečbe HS sa adalimumab stal liečbou prvej línie u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou HS, pokiaľ netolerovali alebo nereagovali na orálne podávané antibiotiká. Trojfázová randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrovaná medzinárodná štúdia (PIONEER I n = 307 pacientov, PIONEER II n = 326 pacientov) [26] zahŕňala dospelých pacientov s trvaním HS viac ako 1 rok, s postihom viac ako jednej anatomickej lokalizácie a aspoň jednej z lokalizácií HS, kde lézie boli klasifikované ako stredne ťažká až ťažká forma ochorenia. Pacienti predtým absolvovali antibiotickú liečbu, ktorú buď netolerovali, alebo bola



Obr. 4 • Postihnutá jedna predilekčná lokalita HS po skludnení zápalu antibiotikami, indikované chirurgické riešenie



Obr. 5 • Chirurgická intervencia jednej predilekčnej lokality HS



Obr. 6 • Hojenie per secundam po radikálnej chirurgickej excízii lézie HS

bez efektu. Po 16. týždňoch liečby bolo HiSCR dosiahnuté v štúdiu POINEER II u 58,9 % pacientov. Na základe jej výsledkov je v súčasnosti adalimumab jedinou schválenou systémovou biologickou liečbou v indikácii HS. Ostatné systémové lieky žiaľ nie sú explicitne zafinancované v SPC pre liečbu HS. Adalimumab sa odporúča ako liečba prvej línie u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou formou HS, pokiaľ netolerovali alebo nereagovali na orálne podávané antibiotiká [27]. Odporúčané dávkovanie adalimumabu v liečbe HS je 160 mg v týždni 0, 80 mg v týždni 2 a počínajúc týždňom 4 následne každý týždeň 40 mg s.c. Pokiaľ v 16. týždni nedôjde ku klinickej odpovedi (hodnotený HiSCR), je potrebné liečbu adalimumabom ukončiť.

Iné rady biologík

Etanercept sa v liečbe HS javí ako neúčinný. V prospektívnej randomizovanej, zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu v dávkovaní 50 mg 2-krát týždenne bolo liečených 20 pacientov bez signifikantného zlepšenia po 3 mesiacoch liečby.

Zopár malých štúdií bolo publikovaných i na liečebný efekt antagonistu receptora IL-1 beta – anakinra. V najnovšej z nich, kde je zahrnutých 20 pacientov HiSCR v 12. týždni liečby dosiahlo 100 u 77 % pacientov. Inhibitor IL-12/23 ustekinumab taktiež vo viacerých menších štúdiách preukázal určitú efektívnosť v liečbe HS [28].

Liečba HS sekukinumabom

Na základe posledných výskumov v etiopatogenéze hidradenitis suppurativa zohráva dôležitú úlohu interleukín IL-17T-helper 17 (Th-17). V liečbe HS sa ukazuje sekukinumab – inhibitor IL-17A, cielený špeciálne na tento interleukín blokujúci aj jeho receptor, účinný. Sekukinumab (úplne humánna monoklonálna protilátka) sa teda selektívne viaže na IL-17A a úplne neutralizuje jeho bioaktivitu, pričom nemá vplyv na IL-17F [29]. V roku 2023 Kimball a spol. [30]

uverejnili prvé výsledky štúdie SUNSHINE a SUNRISE, hodnotené po roku liečby HS sekukinumabom ako vysoko efektívne a bezpečné. Sekukinumab výrazne zlepšil klinickú symptomatológiu lézií HS u pacientov po stránke biologickej liečby naivných ako aj u pacientov v predchádzajúcom období už liečených biologikami [31]. Uvedené poznatky viedli ku registrácii sekukinumabu na liečbu HS v Európskej únii a USA.

Liečba HS bimekizumabom

Bimekizumab je monoklonálna IgG1 monoklonálna protilátka, ktorá u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou HS selektívne inhibuje IL-17F a IL-17A. Na základe uvedených poznatkov bola zriadená 48-týždňová štúdia BE HEARD I a II dvojito zaslepená, kontrolovaná placebo, multicentrická, na liečbu stredne ťažkej až ťažkej formy HS [32].

V súčasnosti prebiehajú alebo sa pripravujú štúdie liečby HS ďalšími biologikami, ako sú guselkumab, risankizumab a tildrakizumab [33].

Podporná liečba HS

Podporná liečba HS môže byť kombinovaná s ktoroukoľvek formou systémovej liečby vrátane biologickej. Najčastejšie sa udáva užívanie vitamínov a minerálov, ako sú okrem už uvedeného zinku aj podávanie železa, predovšetkým u sideropenickej anémie a anémie sprevádzajúcej chronické ochorenia, ďalej podávanie vitamínu D, vitamínu A a tiež vitamínu B12 [34].

Záver

Možnosti liečby HS novými molekulami v dôsledku pomerne rýchlo získavanými poznatkami etiopatogenézy HS napredujú míľovými krokmi. Očakáva sa, že moderná liečba bude stále účinnejšia a bezpečná.

Literatúra

- Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: Roenigh RK, Roenigh HH (eds). Dermatologic surgery. Marcel Dekker, New York; 1989: 729-739.
- Huang CM, Kirchhof MG. Hidradenitis suppurativa from a patient perspective including symptoms and self-treatment. J Cutan Med Surg 2021; 25: 591-597.
- Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization – systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: 19-31.
- Rathod U, Prasad PN, Patel B, et al. (August 18, 2023) Hidradenitis suppurativa: A literature review comparing current therapeutic modalities. Cureus 15(8): e43695, DOI 10:7759/cureus, 43695.
- Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules of hidradenitis suppurativa. Clin Exp Dermatol 2010; 35: 36-40.
- Ingram JR. Hidradenitis suppurativa: an update. Clin Med (Lond) 2016; 16: 70-73.
- Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. Br J Dermatol 1999; 140: 90-95.

8. Lapins J, Asman B, Gustafsson A. Neutrophil-related host response in hidradenitis suppurativa. A pilot study in patients with inactive disease. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 96-99.
9. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Bacteriology of hidradenitis suppurativa – which antibiotics are the treatment of choice? *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 699-702.
10. Alikham A, Lynch PI, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Acad Dermatol Venereol* 2009; 60: 539-561.
11. Dessinioti C, Zisimou C, Tzanetaku V, Stratigos A, Antoniou C. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study an 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 852-857.
12. Rivitti-Machado MC, Ferreira Magalhaes R, Souto da Silva R, Duarte GV, et al. Therapies for hidradenitis suppurativa: A systemic review with a focus on Brazil. *Drugs Context* 2022; 11: 2021-9-6.
13. Macca L, Li Pomi F, Ingrassiotta Y, Morrone P, Trifiro G, Quarneri C. Hidradenitis suppurativa and psoriasis: the odd couple. *Front Med* 2023; 10:1208817. doi: 10.3389/fmed.2023.1208817.
14. Quinlan C, Kirby B, Hughes R. Spironolacton therapy for hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2020;45:464-465.2016; 75: 1151-1155.
15. Nazzaro G, Muratori S. Hidradenitis suppurativa associated with systemic lupus erythematosus and psoriasis: a therapeutical challenge. *Ital J Dermatol Venereol*. 2022; 156: 13-14.
16. Rills PT, Boer J, Prens EP, et al. Intralesional triamcinolone for flarea of hidradentis suppurativa (HS): a case series. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 1151-1155.
17. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Manello B. Metformin for treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(9): 1101-1108.
18. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology* 2011; 222: 342-346.
19. Brocard A, Dreno B. Innate imunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1146-1152.
20. Barnerjee AK. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* 1992; 79: 863-866.
21. van Rappard DC, Mooij JE, Mekkes JR. Mild to moderate hidradenitis suppurativa treatment with local excision and primary closure. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 898-902.
22. Diaz MJ, Aflatooni S, Abdi P, Li R, et al. Hidradenitis suppurativa: molecular etiology, pathophysiology, and management-a systemic review. *Curr Issues Mol Biol* 2023; 45: 4400-4415.
23. Mekkes JR, Bos JD. Long-term efficacy of a single course of infliximab in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2008; 158: 370-374.
24. Paradelo S, Rodriguez-Lojo R, Fernandez-Torres R. Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat* 2012; 23: 278-283.
25. Moriarty B, Jiyad Z, Creamer D. Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2014; 170(4): 986-987.
26. Kimball AB, Okun MM, Williams DS, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016; 375(5): 422-434.
27. Kim ES, Grnock-Jones KP, Keam SJ. Adalimumab: a review in hidradenitis suppurativa. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 545-552.
28. Gulliver WP, Jemec GB, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 911-914.
29. Stergianou D, Kanni T, Damoulari Ch, Giamarellos-Bourboulis EJ. An evaluation of secukinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2024; 24 (4): 225-232.
30. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, et al. Secukinumab in moderate to severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet* 2023; 401(March 4): 747-761.
31. Zouboulis Ch, Passeron T, Pariser D, et al. Secukinumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa based on prior biologic exposure: an efficacy and safety analysis from the SUNSHINE and SUNRISE phase III trials. *Br J Dermatol* 2024; 190: 836-845.
32. Kimball AB, Jemec GBE, Sayed CH, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two 48-weeks, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials. *Lancet* 2024; 403(June 8): 2504-2519.
33. Martora F, Scalvezi M, Batiista T, Fornaro L, Potestio L, Ruggiero A, Megna M. Guselkumab, risankizumab and tildrakizumab in the management of hidradenitis suppurativa: a review of existing trials and real life data. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2023; 16: 2525-2536.
34. Weir SA, Roman B, Jiminez V, et al. Hidradenitis suppurativa and five key vitamins and minerals. *Skin Appendage Disord* 2023; 9: 153-159.

REPETITÓRIUM

Fibrózny histiocytóm (hlboký variant)

Adamicová, K.

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

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Definícia

Fibrózny histiocytóm (Deep fibrous histiocytoma – DFH) je morfológicky benígny mezenchýmový nádor, ktorý má pôvod v podkoží, resp. v hlbších mäkkých tkanivách a na rozdiel od superficiálnej formy benígneho fibrózneho histiocytómu môže výnimočne aj metastázovať.

ICD-O

8831/0

Lokalizácia

Najčastejšie sa vyskytuje na končatinách (50 % prípadov), nasleduje lokalita hlavy a krku. Väčšina DFH sú uložené subkutánne, cca 10 % prípadov má pôvod vo viscerálnych mäkkých tkanivách (retroperitoneum, mediastinum, panva).

Klinické vlastnosti

Zvyčajne ide o nebolestivú léziu, ktorá pomaly narastá.

Epidemiológia

DFH sú pomerne zriedkavé. Vyskytujú sa u pacientov v rôznom veku, najčastejšie od 6 do 84 rokov, s mediánom 37 rokov. Mierna predomnancia výskytu je u mužov.

Etiológia nie je vyriešená.

Patogenéza

Vo všetkých morfológických podtypoch benígneho fibrózneho histiocytómu, vrátane DFH, boli dokázané preskupenia zahŕňajúce buď PRKCB alebo PRKCD (členy génovej rodiny kódujúcej PKC). Známymi fúznymi partnermi sú gény kódujúce proteíny spojené s membránou (PDPN, CD63 a LAMTOR1), čo vedie k produkcii chimérnych proteínov lokalizujúcim katalytickú doménu PKC na bunkovú membránu.

Makroskopický vzhľad

Tumory typu DFH formujú dobre ohraničené noduly s pseudokapsulou, s priemernou veľkosťou cca 2,5 – 4 cm, v podkožnej lokalizácii. Peroperačne môžu mať tieto noduly súvis s fasciou alebo šlachou. Hlboko uložené lézie môžu mať väčšie rozmery. Niekedy obsahujú aj ložiská krvácania.

Histopatológia

Na rozdiel od superficiálne lokalizovaných dermálnych fibróznych histiocytómov, DFH sú dobre opúzdrené. Lézie sú viac celulárne a storiformné (rohožkovité). Niektoré z týchto tumorov majú krátku fascikulárnu architektúru, čo môže pripomínať celulárny typ fibrózneho histiocytómu kože. Typické sú aj štruktúry pripomínajúce hemangiopericytomatózne vaskulárne vzory. V takýchto prípadoch môže prísť k zámene so solitárnym fibróznym tumorom (SFT), najmä keď je prítomná pozitivita CD34 antigénu v nádorových bunkách. Jednoznačne DFH sa od SFT odlišuje uniformnou celularitou a storiformnou architektúrou. Nádorové bunky sú vretenovité, so zaoblenými pretiahnutými vezikulárnymi jadrami a neohraničenou paralelnou eozinofilnou cytoplazmou. Približne polovica všetkých DFH sú cytologicky monomorfne, bez prítomnosti penovitých histiocytov a obrovských buniek, ktoré sú diagnostikované v dermálnych fibrózných histiocytómoch. Stromálna hyalinizácia je bežná, menej časté sú myxoidné zmeny, cystická degenerácia, centrálné infarkty, a periférne lymfocytoidné infiltráty. Nukleárny pleomorfizmus alebo hyperchromázia, ako aj nekrózy nie sú prítomné. CD34+ je oveľa bežnejšia v DFH, ako v superficiálnych dermálnych fibrózných histiocytómoch. Dokonca v 40 % ide v DFH o difúznú pozitivitu tohto antigénu. Niektoré prípady môžu vykazovať expresiu SMA, zväčša fokálne.

Tab. 1 • Zhrnutie histomorfológických diagnostických črt podľa Pathology outlines [1]

Výrazný storiformný vzor uniformných vretenovitých buniek so zle definovanou eozinofilnou cytoplazmou a nevýraznými, predĺženými alebo baculatými vezikulárnymi jadrami bez atypii.
Často hemangiopericytomatová vaskulatúra.
Roztrúsené lymfocyty, buď viacjadrové obrovské bunky, osteoklastické obrovské bunky alebo penové bunky v 59 %.
Zvyčajne menej ako 5 mitóz/10 HPF.
Stroma je myxoidná alebo hyalínová.
Hranice sú neinfiltratívne, tlakové, bez infiltrácie a deštrukcie tukových buniek.
Nekrózy alebo angiolymfatická invázia sú zriedkavé.

Diferenciálna diagnostika s dermatofibrosarcoma protuberans spočíva v jeho neohraničení, zvyčajne s infiltrujúcimi okrajmi, striktným storiformným vzorom, uniformnou celularitou, bez dôkazu penovitých buniek, bez sklerózy väziva, so silnou a difúznou CD34+, a FVIII minimálnou pozitivitou

či negativitou. Nodulárna fascitída sa líši od DFH riedkou kolagénovou strómou, myxoidným pozadím, zmiešaným zápalovým infiltrátom a tenkostennými krvnými cievami. Diferenciálna diagnostika DFH s už uvedeným solitárnym fibróznym tumorom je založená aj na negativite STAT6 u DFH.

Tab. 2 • Základná diferenciálna diagnostika DFH

Tumor	Opis
Dermatofibrosarcoma protuberans	Neohraničený, infiltratívny rast, storiformná štruktúra tkaniva, uniformita buniek, celularita zvýšená, bez penovitých buniek, bez sklerózy, silná CD34+, slabá až negatívna exprimácia FVIIIa.
Nodulárna fascitída	Riedke kolagénové strómy s myxoidným vzhľadom, prítomnosť zápalových buniek, tenké krvné cievy.
Solitárny fibróznym tumor	Bez storiformného usporiadania, ložiská hypo- a hypercellularity, bohatý kolagén bez histiocyto, silná exprimácia CD34+, STAT6+.

Cytológia nie je príznačná.

Diagnostická molekulárna patológia nie je klinicky relevantná.

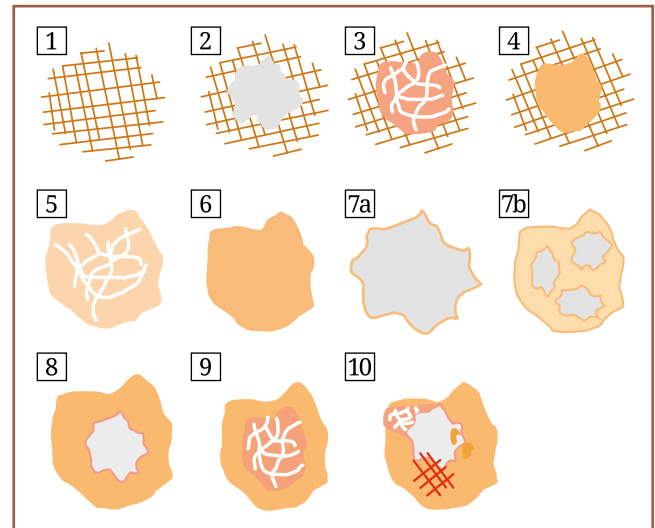
Nevyhnutné a potrebné diagnostické kritéria pre diagnostiku DFH sú: dobre ohraničená lézia, ktorá je lokalizovaná v podkoží; mix fascikulárnych a storiformne usporiadaných ložísk; monomorfná populácia, alebo vretenobunková alebo histiocytoidná štruktúra tkaniva ako aj vetviace sa cievy.

Prognóza a predikcia

DFH môže lokálne recidivovať v cca 20 % prípadov, ktoré boli nedostatočne excidované. Metastázy sú výnimočné.

Diskusná poznámka

Termín „fibrohistiocytový“ nádor je opisné označenie nádorov bez histogenetickej konotácie pre skupinu heterogénnych lézií, ktoré pri svetelnej mikroskopii majú morfológické znaky histiocyto a fibroblastov. V priebehu rokov sa však ukázalo, že mnohé takzvané „fibrohistiocytické“ nádory sú z veľkej časti zložené z relatívne nediferencovaných mezenchymových buniek, ale môžu tiež vykazovať myofibroblastickú diferenciáciu. V najnovšej edícii WHO „modrej knižky“ nádorov mäkkých tkanív sa uvádza podkapitola fibroblastických a myofibroblastických tumorov, v ktorej je uvedených 35 nádorov rôzneho biologického správania sa. Uvádza sa aj ďalšia, stručnejšia podkapitola tzv. fibrohistiocytových nádorov, kde sú zaradené 4 jednotky, vrátane DFH. Je zaujímavé, že v tejto monografii nie je uvedený bežný fibróznym histiocytóm s jeho variantami, ktorý je uvedený v inej „WHO modrej knižke“, venovanej výhradne kožným tumorom. Do tejto monografie sa dostal fibróznym histiocytóm (FH), ako aj jeho varianty, ako napr. epitelooidný FH, celulárny/



Obr. 1 • Schémy a frekvencia rôznych dermoskopických vzorov v dermatofibrómoch.

Dermatofibrómy s periférnou jemnou pigmentovou sieťou: 1. celková jemná pigmentová sieť; 2. periférna jemná pigmentová sieť a centrálna biela jazvovitá plocha; 3. periférna jemná pigmentová sieť a centrálna biela sieť; 4. periférna jemná pigmentová sieť a centrálna homogénna oblasť.

Dermatofibrómy bez periférnej jemnej pigmentovej siete: 5. celková biela sieť; 6. celková homogénna plocha; 7a. celkom biela jazvovitá škvrna; 7b. viacnásobné biele jazvovité škvrny; 8. periférna homogénna oblasť a centrálna biela jazvovitá škvrna; 9. okrajová homogénna oblasť a centrálna biela sieť; 10. atypický vzor.

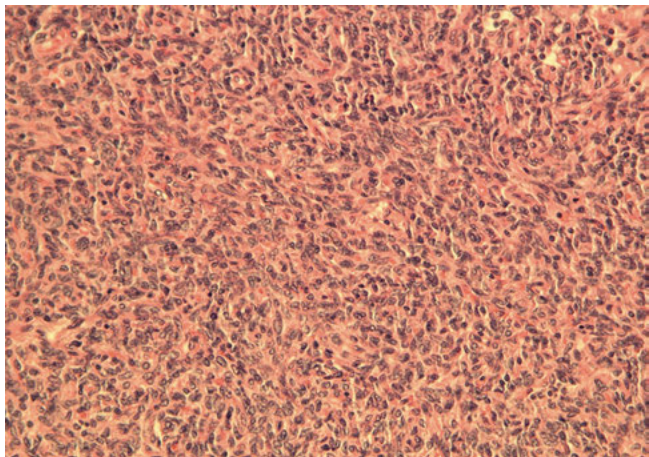
hlboký (DFH), angiomatóznym variant FH, aneuryzmálny variant FH, lipidizovaný variant FH a atypický FH. Pre zaujímavosť uvádzame tabuľku so semimalígnymi a benígnymi léziami fibrohistiocytového pôvodu, ktoré môžu spôsobovať diferenciálno-diagnostické problémy v bioptrickej praxi (Tab. 3).

Záver

Pre aktuálne repetitívum sme vybrali jeden z najbežnejších mezenchýmových nádorov kože, aby sme na jednej z jeho variantov ukázali pestrosť histologických obrazov kožných lézií a ich možné konfúzie v literatúre, či diferenciálno-diagnostické obtiaže, ktoré môžu spôsobovať nie iba rozlíšenie malígnych a benígnych lézií, ale aj niektoré benígne lézie medzi sebou.

Vysvetlivky

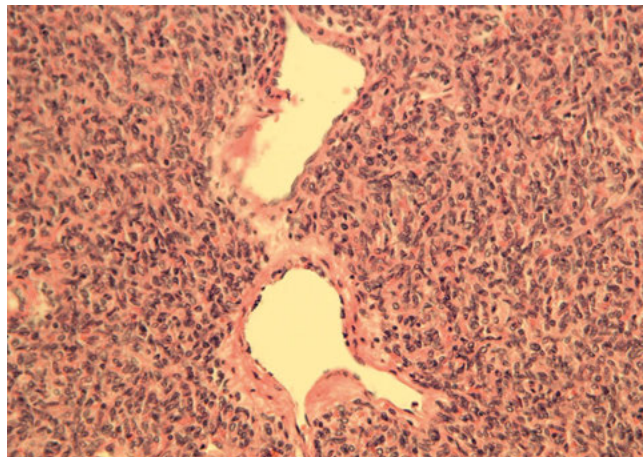
- PRKCB – protein kinase C beta
- PRKCD – protein kinase C delta
- PKC – protein kinase C
- PDPN – podoplanin
- CD63 – LAMP-3, lysosome associated membrane protein 3
- LAMTOR1 – late endosomal/lysosomal adaptor MAPK and MTOR activator
- STAT6 – solitary fibrous tumor marker



Obr. 2 • Hlboký fibrózny histiocytóm (Deep fibrous histiocytoma). Celulárny monomorfný obraz s ložiskami pripomínajúcimi storiformné usporiadanie buniek

Tab. 3 • Semimalígne a benígne tumory fibrohistiocytového pôvodu, ktoré môžu spôsobiť diferenciálno-diagnostické problémy v bežnej biopctickej praxi

Tumor	Morfologický kód (M)
Myxoinflamatórny fibroblastický sarkóm	8811/1
Dermatofibrosarcoma protuberans	8832/1
Plexiformný fibrohistiocytový tumor	8835/1
Superficiálna fibromatóza	8813/1
Fibrózny histiocytóm a jeho varianty	8832/0
Epiteloidný fibrózny histiocytóm	8830/0
Fibrómy v rôznych lokalitách a rôznej denzity	8813/0
Superficiálny akrálny fibromyxóm	8811/0
Kožný myxóm	8840/0
Dermatomyofibróm	8824/0
Myofibróm a myofibromatóza	8824/0; 8824/1
„Plaque-like CD34+“ dermálny fibróm	8810/0
Nodularna fascitis	8828/0
Hlboký variant fibrózneho histiocytómu	8831/0



Obr. 3 • Hlboký fibrózny histiocytóm (Deep fibrous histiocytoma). Prítomnosť vetviacich sa ciev s ložiskami pripomínajúcimi hemangiopericytomatóznym vzhľad

Literatúra

1. Hale CS, Shankar V. Deep fibrous histiocytoma. Pathology Outlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumornonmelanocyticdeepbfh.html>. Accessed June 11th, 2024.
2. Zelman B, Motaparathi K, Speiser J. Dermatofibroma (cutaneous fibrous histiocytoma). Pathology Outlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuebfh.html>. Accessed April 10th, 2024.
3. Chen TC, Kuo T, Chan HL. Dermatofibroma is a clonal proliferative disease. J Cutan Pathol 2000 Jan; 27(1): 36-39.
4. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. 4th Edition, IARC, Lyon 2018; 470.
5. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Soft Tissue and Bone Tumours. Edit.: by the WHO Classification Tumours Editorial Board, IARC, Lyon 2019; 607.

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. Overte si, či sú každá tabuľka a graf citované v texte. Súbor nazvite podobne ako text: („Horakova_Crohn_tabuľky.doc“).

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

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

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

Druhá strana má obsahovať súhrn (nie dlhší ako 150 slov pri neštrukturovanom súhrne a 250 slov pri štrukturovanom súhrne, ktorý je vyžadovaný pri Pôvodných prácach). Súhrn musí zoznámiť s cieľom štúdie, základnými postupmi, hlavnými zistenými faktami (pokiaľ možno, uvádzajte konkrétne údaje a ich štatistickú signifikáciu) a so základnými závermi. Musí zdôrazniť nové a dôležité aspekty práce. Štrukturovaný súhrn musí obsahovať nasledujúce súčasti: Cieľ, Súbor a metodika, Výsledky, 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 číslujú 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 oznámov, 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/1995Jan-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

Olumiant je prvý schválený JAK inhibítor na liečbu ťažkej ložiskovej alopecie u dospelých

Skrátená informácia o lieku

Olumiant 1 mg*, 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 chorobu modifikujúcich antireumatik, alebo ktorí ich netolerujú. Stredne ťažká až ťažká atopická dermatitída u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Ťažká ložisková alopecia u dospelých pacientov. Juvenilná idiopatická artritída*. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Osobitné upozornenia:** Baricitinib sa má používať iba vtedy, ak nie sú dostupné žiadne iné liečebné alternatívy pre pacientov: vo veku 65 rokov a starších; s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia alebo iných kardiovaskulárnych rizikových faktorov (ako sú súčasní alebo bývalí dlhodobí fajčiar); s rizikovými faktormi malignity (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze)*. Užívanie baricitinibu sa neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu < 30 ml/min a pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene. Klinické skúsenosti s pacientmi vo veku > 75 rokov sú veľmi obmedzené*. U pacientov s aktívnymi, chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami sa majú pred začiatkom liečby dôkladne zvážiť riziká aj prínosy liečby baricitinibom. Keďže výskyt infekcií je vo všeobecnosti vyšší u starších ľudí a v populácii diabetikov, pri liečbe starších pacientov a pacientov s cukrovkou je potrebné opatrnosť*. Ak sa objaví infekcia, pacienta je potrebné dôkladne sledovať a ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu, liečba baricitinibom sa má dočasne prerušiť. Pred začiatkom liečby majú byť pacienti vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Baricitinib sa nemá podávať pacientom s aktívnou TBC. U pacientov, u ktorých boli počas štandardnej liečby pozorované hodnoty ANC < 1 x 10⁹ buniek/l, ALC < 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 vyličenia 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 1,2 týždňov po začiatku 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 JAK inhibítory vrátane baricitinibu boli hlásené lymfómy a iné malignity. Pravidelné kožné vyšetrenie sa odporúča všetkým pacientom, najmä tým, ktorí majú rizikové faktory rakoviny kože*. V retrospektívnej observačnej štúdii s baricitinibom u pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozoroval vyšší výskyt prípadov žilového tromboembolizmu (ZTE) v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF*. U pacientov so známymi rizikovými faktormi ZTE inými ako kardiovaskulárne rizikové faktory alebo rizikové faktory malignity sa má baricitinib užívať s opatrnosťou. Rizikové faktory ZTE iné ako kardiovaskulárne faktory alebo faktory malignity zahŕňajú ZTE v anamnéze, pacientov, ktorí majú podstúpiť závažnú operáciu, imobilizáciu, užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo substitučnej hormonálnej liečby a dedičnú poruchu koagulácie*. Ihneď vyšetrite pacientov s prejavmi a príznakmi ZTE a prerušte liečbu baricitinibom u pacientov s podozrením na ZTE. V retrospektívnej observačnej štúdii baricitinibu u pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozoroval vyšší výskyt závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE) v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF*. Baricitinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s divertikulovou chorobou. Pacientov, u ktorých sa nanovo vyskytli abdominálne prejavy a príznaky, je potrebné uchrýlene 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, zvýšené hmotnosti. **Interakcie:** kombinácia s biologickými DMARD, biologickými imuno-modulátormi ani s inými JAK inhibítormi sa neodporúča, pretože nemožno vylúčiť riziko ďalšej imunosupresie. Udáje o užívaní baricitinibu so silnými imunosupresivami inými ako metotrexát pri reumatoidnej artritíde a juvenilnej idiopatickej artritíde* sú obmedzené a pri užívaní týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť. Pri atopickej dermatitíde a ložiskovej alopecii sa kombinácia s kombináciou cyklosporínom či s inými účinnými imunosupresivami ešte neskúmala a ani sa neodporúča. **Dostupné liekové formy:** filmom obalená tableta, 1 mg*, 2 mg alebo 4 mg baricitinibu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dospelí pacienti: Odporúčaná dávka baricitinibu je 4 mg raz denne. Dávka 2 mg raz denne sa odporúča pre pacientov s vyšším rizikom venózneho tromboembolizmu, MACE a malignity, pre pacientov vo veku > 65 rokov a pre pacientov s chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze*. U pacientov, ktorí nedosiahnu dostatočnú kontrolu aktivity ochorenia s dávkou 2 mg raz denne, sa môže zvážiť dávka 4 mg raz denne*. Dávku 2 mg raz denne treba zvážiť u pacientov, ktorí dosiahli trvalú kontrolu ochorenia s dávkou 4 mg raz denne a sú vhodní na znížovanie dávky*. Dávka 2 mg raz denne je odporúčaná u pacientov s klírensom kreatinínu od 30 do 60 ml/min a u pacientov liečených inhibítormi OAT3 so silným inhibičným potenciálom. Pacienti vo veku od 2 do menej ako 18 rokov*: Odporúčaná dávka baricitinibu je 4 mg raz denne pre pacientov s hmotnosťou 30 kg alebo ťažších. Pre pacientov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg je odporúčaná dávka 2 mg raz denne. U pediatrických pacientov užívajúcich inhibítory OAT3 alebo s klírensom kreatinínu medzi 30 a 60 ml/min, sa má odporúčaná dávka znížiť na polovicu. U pediatrických pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celé tablety, možno zvážiť rozpustenie tablet vo vode. **Gravidita a laktácia:** Baricitinib je počas gravidity kontraindikovaný. Ženy vo fertílnej 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 čísla:** Olumiant 1 mg filmom obalené tablety EU/1/16/1170/017-019; 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:** 15.9.2023.

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

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Liek je v indikácii stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy a ťažkej atopickej dermatitídy hradený z verejného zdravotného poistenia. Pred predpisovaním sa prosím zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Podrobné informácie o lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>, alebo na adrese: Eli Lilly Slovakia s.r.o., Svätoplukova II. 1889/2 A, 821 08 Bratislava - mestská časť Ružinov, tel: +421 2 2066 3111

Referencia: 1. SPC Olumiant

Dátum schválenia materiálu: 10/2023

Eli Lilly Slovakia s.r.o., Svätoplukova II. 1889/2 A, Bratislava - mestská časť Ružinov 821 08, tel.: +421 2 2066 3111

Skyrizi[®]

(rizankizumab)

Jediný IL-23 inhibítor podávaný 4x ročne* s účinnosťou v PsO, PsA a CD¹



Psoriáza (PsO) 1#

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



Psoriatická artritída (PsA) 1#

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



Crohnova choroba (CD) 1#

Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Skyrizi 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Skyrizi 600 mg koncentrát na infúziu roztok*, Skyrizi 360 mg injekčný roztok v náplni*. **Zloženie:** Skyrizi 75 mg: 75 mg rizankizumabu v 0,83 ml injekčného roztoku, Skyrizi 150 mg: 150 mg rizankizumabu v 1 ml injekčného roztoku, Skyrizi 600 mg: 600 mg rizankizumabu v 1 injekčnej liekovej s 10 ml injekčného roztoku*, Skyrizi 360 mg: 360 mg rizankizumabu v 1 náplni s 2,4 ml injekčného roztoku*. **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. Stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo biologickú liečbu, alebo na ňu prestali reagovať, prípadne ju netolerovali. * **Dávkovanie a spôsob podávania:** Ložisková psoriáza a psoriatická artritída: 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. V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď po 16 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby. U niektorých pacientov s ložiskovou psoriázou a úvodnou čiastočnou odpoveďou môže dôjsť k následnému zlepšeniu zdravotného stavu pri pokračovaní liečby po 16 týždňoch. Crohnova choroba: odporúčaná dávka je 600 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0. týždni, 4. týždni a 8. týždni, po ktorej nasleduje 360 mg subkutánnou injekciou v 12. týždni a potom každých 8 týždňov. * V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny terapeutický prínos po 24 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby. 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 neodzieňuje alebo nie je adekvátne liečená. Tuberkulóza: pacienti majú byť pred začatím liečby vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Pacienti, ktorí dostávajú rizankizumab, majú byť monitorovaní na prejavy a symptómy aktívnej TBC. Pred začatím liečby rizankizumabom má byť zvážená liečba TBC u pacientov s latentnou alebo aktívnou TBC v anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátnu liečbu. Imunizácia: pred začatím liečby sa má zvážiť ukončenie všetkých príslušných očkování podľa aktuálnych odporúčaní pre imunizáciu. Ak bola pacientovi podaná živá vakcína (vírusová alebo bakteriálna), odporúča sa so začatím liečby rizankizumabom počkať najmenej 4 týždne. 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 pečeňovými enzýmami alebo vylučovaniu obličkami. Nepredpokladajú sa liekové interakcie medzi rizankizumabom a inhibítormi, induktormi alebo substrátmi enzýmov metabolizujúcich lieky a nie je potrebná úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť rizankizumabu v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických liekov, alebo s fototerapiou neboli hodnotené. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a po dobu najmenej 21 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu rizankizumabu v gravidite. Nie je známe, či sa rizankizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby rizankizumabom pre matku pri zvážení rozhodnutia o ukončení/nezatčení liečby rizankizumabom. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie horných dýchacích ciest; časté: infekcie tinea, bolesť hlavy, pruritus, vyrážka*, únava, reakcie v mieste vpichu; menej časté*: urtikária*. **Balenie:** Skyrizi 75 mg: 2 naplnené injekčné striekačky*, Skyrizi 150 mg: 1 naplnené pero alebo 1 naplnená injekčná striekačka, Skyrizi 600 mg: 1 injekčná liekovka, Skyrizi 360 mg: 1 náplň a 1 „on-body“ injektor*. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko. **Registračné číslo:** Skyrizi 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/001, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere: EU/1/19/1361/002, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/003, Skyrizi 600 mg koncentrát na infúziu roztok: EU/1/19/1361/004*, Skyrizi 360 mg injekčný roztok v náplni: EU/1/19/1361/005*. **Dátum revízie textu:** 02/2023. Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

Pred predpísaním lieku sa oboznámte, prosím, so Súhrnom charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na vyžiadanie u miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: AbbVie s.r.o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, tel. č.: +421 2 50 500 777 alebo na internetovej stránke 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 Skyrizi. Dátum poslednej revízie textu: február 2023.

* 4 udržiavacie dávky ročne PsO, PsA, u CD 7 udržiavacích dávok.

plné znenie indikácie v SPC lieku Skyrizi

AbbVie s.r.o., City Business Center II, Karadžičova 10, 821 08 Bratislava 2, Slovenská republika

Tel.: +421 2 50 500 777, Fax: +421 2 50 500 799, www.abbvie.sk

SK-SKZ-230001

09/02/2023

abbvie