

3 / 2024

ISSN 1339-5297



www.ldvo.sk

12. ročník

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

Liečba

DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine



Liečba DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení

3 / 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 Pěčová, 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: September 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,

druhého až piateho mája tohto roku sa v Košiciach konala do tejto doby v Slovenskej dermatovenerologickej spoločnosti dosiaľ nevídaná udalosť, a síce 23. Európsky dermatovenerologický a pediatričný kongres (ESPD), ktorý sa podaril po prvý raz v histórii našej spoločnosti zorganizovať významnej členke výboru ESPD - MUDr. Kláre Martináskovej, PhD. Je potrebné zdôrazniť, že v rámci

silnej konkurencie európskych krajín, ktoré mali o tento kongres záujem, v tajnom hlasovaní vyhral projekt Slovenska - Košíc, tak ako ho pripravila a prezentovala Dr. Martinásková. Z uvedených dôvodov sme sa rozhodli, aby editoriál nášho časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení – LDVO“ bol venovaný tejto významnej odbornej, kultúrnej a spoločenskej udalosti.

Juraj Pěč, šéfredaktor



23rd ESPD Congress
2-4 May 2024, Košice, Slovakia



Milé kolegyně a kolegovia,

problematika detských dermatóz je v dennej praxi stále aktuálna. Rozvoj nových poznatkov v oblasti imunológie, alergológie, mikrobiológie, molekulovej genetiky a rozšírenie palety nových liečiv má rovnako ako u dospelých tak aj v detskom veku vplyv na ďalší priebeh ochorenia s výrazným zlepšením kvality života detských pacientov.

Detská dermatológia si vyžaduje neustále monitorovanie nových informácií týkajúcich sa diagnostiky aj liečby, preto nemožno vynechať spomienku na udalosť z mája roku 2024, kedy Slovensko privítalo detských dermatológov z celého sveta. **Vynikajúci program, najrenomovanejší detskí dermatológovia, európski vedci a vybraní svetoví odborníci, ktorí sa podelili o najnovšie**

OBSAH

	Porphyria cutanea tarda, prehľad Porphyria cutanea tarda, the review
3	Rajcigelová, T., Pěč, J., Vorčáková, K., Adamicová, K.
	Atopická dermatitída, stručný prehľad Atopic dermatitis, the short review
7	Mažgútová, E.
	Receptor angiotenzín konvertujúceho enzýmu 2 a COVID-19 Receptor of angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19
13	Pěč, J. jr., Pěč, M. J., Vorčáková, K., Hurtová, T., Stuller, F.
	Ixekizumab u pacientky s chronickou ložiskovou psoriázou a psoriatickou artritídou Ixekizumab in the patient with chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis
18	Imlejšová, P.
	Včasná liečba psoriázy Early treatment of psoriasis
23	Slišková, B.
	Dermatózy asociované s diabetes mellitus a liečba metformínom Dermatoses associated with diabetes mellitus and the treatment with metformin
27	Breznická, M., Pěčová, K. jr., Vorčáková, K., Pěč, J. jr.
	Repetitívium: Granuloma faciale
32	Adamicová, K.
	Ako správne napísať: „grenz“ zóna alebo „Grenz(ova)“ zóna?
35	Adamicová, K.

medicínske poznatky v tomto odvetví medicíny. To všetko čakalo vyše 420 účastníkov z viac ako 35 krajín 23. medzinárodného dermatologického pediatrického kongresu ESPD. Jeho organizátorom bola Európska spoločnosť detskej dermatológie ESPD a hostiteľskou krajinou podujatia prvýkrát v histórii vôbec Slovensko – mesto Košice.

Takéto odborné stretnutia sú najdôležitejším miestom na výmenu informácií medzi detskými dermatológmi, pediatriami a pediatrickými špecialistami. Účastníci kongresu sa zaoberali najnovšími vedeckými poznatkami, diagnostickými možnosťami aj terapeutickými stratégiami pre klinických lekárov, ktorí majú na starosti zdravie detí. Starostlivosť o deti v súčasnosti naráža na viac problémov. Cieľom konferencie bolo podporiť novú generáciu mladých lekárov, vzdelávanie v tejto oblasti, možnosti ďalšieho odborného rastu tak, aby mohli liečiť deti čo najlepším spôsobom a tou najoptimálnejšou cestou.

Väčšina novších liekov vrátane biologík a takzvaných malých molekúl je v porovnaní s ostatnými krajinami Európy či sveta aj u nás dostupná. Zvyčajne v liečbe postupujeme podľa európskych odporúčaní, ale včasná intervenčná liečba napríklad atopickej dermatitídy sa posúva vo svetovom meradle do tých najnižších vekových kategórií už od dojčenského veku. Rovnako, aj keď máme v súčasnosti oproti minulým rokom oveľa širšie možnosti v diagnostike závažných genodermatóz, v molekulovej diagnostike zriedkavejších ochorení, nie sú ešte stále štandardným postupom v porovnaní s inými medicínskymi vyspelými krajinami sveta.

Ako je to so vzdelávaním a špecializáciou lekárov v tejto oblasti? Ich nedostatok je asi jeden z najzávažnejších problémov.

Za veľmi dôležité považujem kontinuálne vzdelávanie v problematike detských kožných ochorení. Súvisí to s explóziou nových poznatkov v diagnostike aj v liečbe. Len po dôkladnom spoznaní problematiky môžeme uplatniť „to nové alebo najnovšie“ v našej praxi. V dermatológii na Slovensku bola špecializácia z detskej dermatológie v posledných 20 rokoch zrušená ako nadstavbový odbor, pričom v pediatrii táto špecializácia tiež nie je zafinovaná. Vzhľadom na tieto okolnosti jediným špecializovaným vzdelávaním sú stretnutia renomovaných odborníkov, ktorí dlhoročne pracujú v problematike detskej dermatológie.

Podobná situácia je aj v iných krajinách Európy a sveta. Európske kongresy detskej dermatológie sú súčasťou vzdelávacieho programu v rámci získania európskej špecializácie v detskej dermatológii, ktorá platí pre členov spoločnosti ESPD.

Z tohto pohľadu Európsky kongres detskej dermatológie ESPD Košice 2024, ktorý sa konal začiatkom mája v Košiciach, bol nielen výnimočným stretnutím odborníkov z celého sveta, ale aj kompletným vzdelávacím programom.

Ako sa k špecializácii pediatrickej dermatológie stavia dnes mladá generácia? Je o tento odbor záujem?

Potešujúci bol hlavne počet viac ako 400 účastníkov kongresu v zastúpení dermatológov, pediatrov aj imunológov z celej Európy a to z viac ako 30 krajín sveta. Podporili sme odbornosť, vzdelávanie aj osobné stretnutia s interdisciplinárnym zameraním. Rovnako si myslím, že myšlienka podporiť mladú generáciu v tom, aby liečili detského pacienta s kožnými problémami je tou najlepšou cestou a tým najlepším spôsobom bola táto cesta naplnená. Budúcnosť ukáže odozvu podpory účasti na vzdelávaní mladých lekárov v problematike detskej dermatológie. Verím, že mnohí z mladých lekárov budú pokračovať v tejto línii aj v ďalšej svojej praxi. Ďakujem Vám všetkým, ktorí ste podporili svojou účasťou toto stretnutie a aj tým, ktorí sa rozhodnú pokračovať na tejto ceste.

MUDr. Klára Martinásková, PhD.
prezidentka 23. Kongresu ESPD
a zástupca vedúceho redaktora
časopisu LDVO



Porphyria cutanea tarda, prehľad

Porphyria cutanea tarda, the review

Rajcigelová, T.¹, Péc, J.¹, Vorčáková, K.¹, Adamicová, K.²

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

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

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Porphyria cutanea tarda (PCT) je súčasťou širokej skupiny metabolických ochorení spôsobených porušenou biosyntézou hemoglobínu. PCT je najčastejším typom porfýrie s kožným postihnutím spôsobená nedostatkom alebo nedostatočnou funkciou uroporfyrinogén III dekarboxylázy (UROD). Klinické prejavy sú výsledkom fotosenzitivity a nahromadeného množstva uroporfyrínov v koži, pečeni, sére, stolici a moči.

Kľúčové slová: porfýria cutanea tarda, etiológia, terapia

Abstract

Porphyria cutanea tarda (PCT) is a part of a wide spectrum of metabolic disorders caused by alterations in heme biosynthesis. PCT is the most frequent type of porphyriasis with cutaneous involvement which arises as a deficiency of the enzyme uroporphyrinogen III decarboxylase (UROD). Clinical symptoms are the result of the photosensitivity and accumulation of uroporphyrins in the skin, liver, plasma, stool or urine.

Key words: porphyria cutanea tarda, etiology, treatment

Úvod

Porfýrie sú skupinou metabolických ochorení, ktoré sú výsledkom deficitu alebo nedostatočnej funkcie enzýmu podieľajúceho sa na biosyntéze hemoglobínu, prejavujúce sa samostatne neuroviscerálnymi alebo kožnými symptómami, alebo ich kombináciou. S prevalenciou 1:10.000 je PCT najčastejším typom porfýrie s kožným postihnutím. Je spôsobená vrodenou alebo získanou poruchou funkcie enzýmu uroporfyrinogén III dekarboxylázy (UROD), katalyzujúceho biosyntézu hemoglobínu. Jedným zo základných znakov je fotosenzitivita a nedostatočnosť pečenevého UROD premieňať uroporfyrinogén III na koproporfyrinogén III, čo vedie k akumulácii predchádzajúcich zlúčenín v pečeni s následným zvýšením v plazme a v moči. PCT postihuje mužov aj ženy rovnomerne, avšak s prihliadnutím na rizikové faktory ako je suplementácia estrogénov, favorizuje ženy. Na druhej strane, výskyt môže byť vyšší u mužov v dôsledku zvýšeného užívania alkoholu, či zvýšenej prevalence HCV [1, 2].

Etiológia

Absencia alebo znížená funkcia UROD vedie k zvýšeniu hladín karboxylovaných porfyrinogénov ako je uroporfyrinogén. Tieto zlúčeniny oxidujú na

príslušné porfyríny, uroporfyrín a heptakarboxylové porfyríny, ktoré sa akumulujú v rôznych orgánoch, najmä v pečeni a v koži, čo vedie ku klinickým prejavom. Klinická manifestácia nastáva v prípade, že aktivita UROD poklesne pod 20 % [2].

Rozlišujeme tri základné typy PCT, niektorí autori samostatne klasifikujú aj IV. typ - toxickú, symptomatickú PCT [3]:

a) I. typ – sporadická PCT (80 % prípadov). Vplyvom rôznych toxínov dochádza k inhibícii doposiaľ normálne fungujúceho UROD enzýmu v pečenevom tkanive;

b) II. typ – familiárna PCT (20 % prípadov). Autozomálne dominantné ochorenie, ktoré je výsledkom mutácie génu kódujúceho UROD vo všetkých bunkách. Homozygotná forma je príčinou veľmi vzácnnej duálnej hepato-erythroetickéj porfýrie. K manifestácii dochádza pri poklese aktivity enzýmu pod cca 75 %;

c) III. typ je klasifikovaný ako veľmi vzácny dedičný enzýmový defekt lokalizovaný len v hepatocytoch;

d) IV. typ – toxická, symptomatická PCT. Získaná forma PCT, kde UROD inhibujú halogenované aromatické uhľovodíky, typicky u pracovníkov s herbicídmi.

Na patogenéze PCT sa môže podieľať aj porušený metabolizmus železa, ktorý vedie k jeho zvýšeným hladinám a zvýšeným hladinám feritínu. Zvýšené hodnoty železa vedú k tvorbe voľných kyslíkových radikálov, ktoré uľahčujú tvorbu UROD inhibítora a navyše zvyšujú fotosenzitívny potenciál uroporfyrínu. K ďalším potenciálnym rizikovým faktorom patrí alkohol, hepatitída C (v tomto prípade sa na patogenéze nepodíela samotná znížená aktivita enzýmu, ale priame poškodenie hepatocytov), estrogény, HIV, hemochromatóza a fajčenie [2].

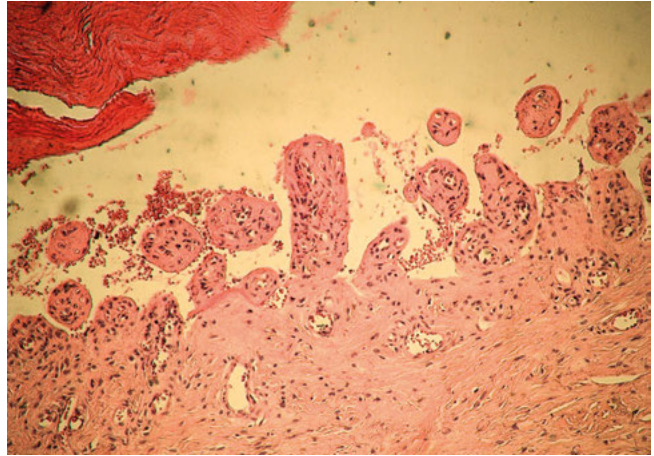
Podkladom pre vznik symptómov je interakcia porfyrínov s modrým svetlom vlnovej dĺžky 410 nm. Výsledkom je oxidácia základných biologických zlúčením ako sú lipidy a proteíny. Dochádza k peroxidácii lipidov bunkovej membrány, narušeniu jej integrity a následnej apoptóze bunky. V klinickom obraze sú tieto zmeny viditeľné ako fragilná koža s následnou tvorbou pluzgierov [4].

Histológia

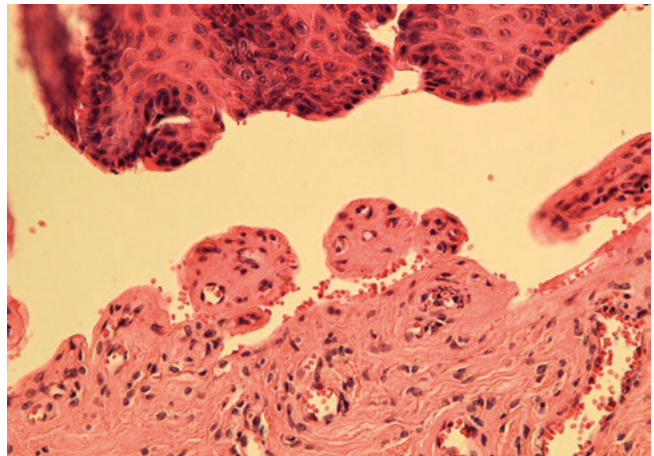
Základom histologického obrazu PCT je nález subepidermálneho pluzgiera (Obr. 1 – 4) a hrubých hyalinizovaných ciev v hornej časti dermy s výraznou PAS+ reakciou. Reprezentatívnym a špecifickým histopatologickým znakom je nález PAS pozitívnych katepilárnych teliesok v stene pluzgiera. Katepilárne telieska sú charakterizované ako eozinofilné, predĺžené segmentované telieska, ktoré vznikajú v dôsledku porušenej integrity keratinocytov a nahromadených materiálov bazálnej membrány. V derme môžu byť známky sklerózy identické so sklerodermiou. Priamou imunofluorescenciou sa zobrazujú depozita IgG, vzácne IgM, depozita fibrinogénu a komplementu. Imunohistochemicky možno dokázať zväčša nenápadný a nesignifikantný počet zápalových buniek [3 – 4].

Symptómy

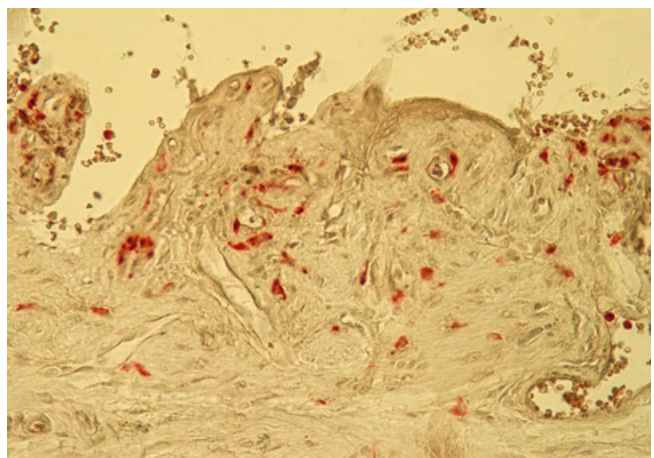
Kožné zmeny ako fragilita kože s tvorbou vezikúl či búl sú viazané na slnkom exponované časti, predovšetkým dorzá rúk, predlaktia, tvár, krk a nohy. V priebehu hojenia erózií vznikajú atrofické jazvičky v kapilíciu sprevádzané jazviacou alopeciou (Obr. 5 – 8). V okolí jaziev sa môžu vytvárať milia. Opakované postihnutie kože vedie k hypo- a hyperpigmentáciám, imitujúcim melasmu. Môžu byť prítomné aj rôzne iné pigmentové zmeny, od modrastého až po fialovohnedé sfarbenie, ktoré sú najvýraznejšie v orbitálnej a molárnej oblasti tváre. Početné erózie vznikajú už po minimálnej traume, môžu sa sekundárne infikovať, inflamovať a spôsobovať výraznú bolesť. Proces jazvenia vedie ku kontraktúram a k zhoršeniu mimiky podobne ako u pacientov so sklerodermiou (pseudoscleroderma). U žien sa môže vyskytnúť hypertrichóza líc a spánkovej oblasti, ktorá ojedinele môže predstavovať jediný kožný prejav PCT u žien [6].



Obr. 1 • Histologický obraz PCT – subepidermálny pluzgier s „girlandovitými“ dermálnymi projekciami (HE; obj. 10x)



Obr. 2 • Histologický obraz PCT – subepidermálny pluzgier s „girlandovitými“ dermálnymi projekciami s mierne dilatovanými hrubostennými cievami (HE; obj. 10x)



Obr. 3 • Minimálny zápalový leukocytárny infiltrát dermis v histologickom obraze PCT (CHAE; obj. 10x)

Diagnostika

Diagnóza PCT sa opiera o klinický obraz, anamnestické údaje o sfarbení moču do červenohneda, insolácii, či vystavovaní sa iným rizikovým faktorom a v neposlednom rade o laboratórne nálezy. V prípade nejasností je indikovaná biopsia kože na potvrdenie diagnózy.

Porfyríny a ich prekursorzy môžu byť stanovované príslušnými testami v erytrocytoch, plazme, v moči a v stolici. Zvýšená hladina celkových porfyrínov v moči aj v plazme je charakteristická pre PCT a pre hepato-erytropoetickú porfýriu. Uroporfyrín a heptakarboxylporfyrín zvyčajne býva zvýšený, kým kyselina delta-aminolevulová a porfobilinogén v rane moči bývajú v norme. Kontrola hladín porfyrínov v stolici nie je nutná, avšak môže byť diagnosticky prínosná u dialyzovaných pacientov [2, 8].

Nález zvýšeného odpadu celkových porfyrínov v moči vedie k rozšíreniu diagnostiky o jeho frakciovane časti s následnou diagnostikou podtypu porfýrie. Vo vode rozpustné karboxylované porfyríny v moči favorizujú diagnózu PCT a hepato-erytropoetickú porfýriu, kým záchyt koproporfyrínov tieto diagnózy vylučuje. Prehľad jednotlivých metabolitov porfyrínov charakteristický pre PCT je zhrnutý v tabuľke 1 [8].

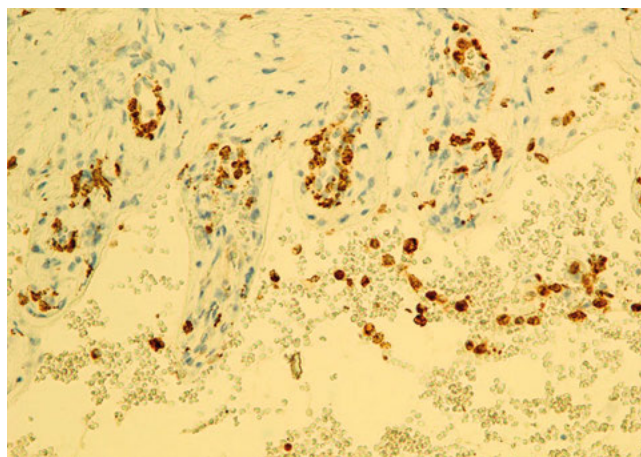
Terapia

Cieľom terapie je znížiť tvorbu porfyrínov redukciovou rizikových faktorov a znížiť ich množstvo v organizme. Fotoprotekcia je neodmysliteľnou súčasťou prevencie akútnych vzplanutí PCT. Najvhodnejšiu fotoprotekciu zabezpečujú „sunscreeny“ s obsahom oxidu titaničitého alebo oxidu zinku, ktoré blokujú aj modré svetlo vlnovej dĺžky 400 – 410 nm.

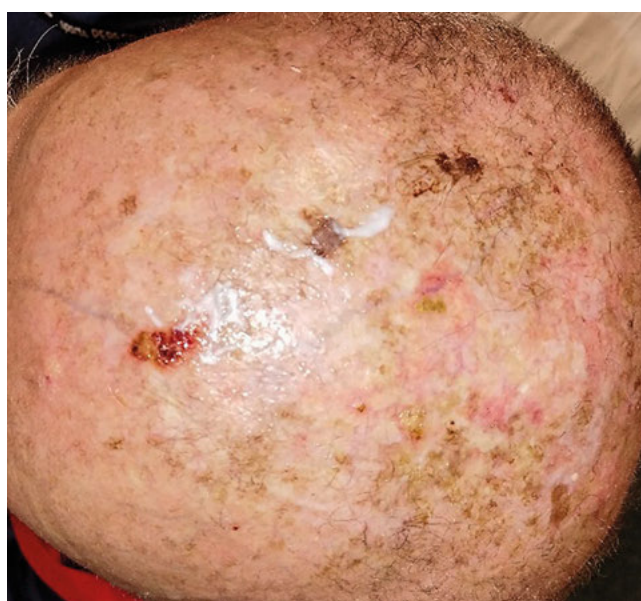
Základom terapie je liečebná flebotómia a anti-malariká. V závislosti na komorbidity možno vybrať jednu z nich. Flebotómia by mala byť v prvej línii najmä u pacientov so zvýšenými hladinami železa. Boli vypracované rôzne liečebné modalities, ako je pravidelné odpúšťanie 200 – 500 ml krvi v dvoch týždňových intervaloch s postupným predĺžením intervalu na štyri týždne tak, aby nedošlo k anémii [9]. K sanácii kožných prejavov dochádza v priebehu štyroch mesiacov. Úprava hladín porfyrínov môže trvať

Tabuľka 1 • Prehľad jednotlivých metabolitov porfyrínov charakteristický pre PCT

Vzorka	Metabolit porfyrínov
moč	↑ uroporfyrín, ↑ koproporfyrín normálna hladina porfobilinogénu, kyseliny delta-aminolevulovej
stolica	↑ uroporfyrín, ↑ izokoproporfyrín, ↑ protoporfyrín
erytrocyty	normálna hladina uroporfyrínu, koproporfyrínu, porfobilinogénu
plazma	↑ uroporfyrín



Obr. 4 • Minimálny zápalový T-lymfocytárny infiltrát dermis (CD3+; obj. 20x)



Obr. 5 • Alopetické ložiská po predchádzajúcich prejavoch PCT



Obr. 6 • Prejavy PCT na dorze pravej ruky – erózie, hemoragické krusty, pozápalové hyperpigmentácie



Obr. 7 • Mutilujúce kontraktúry v oblasti ušnice a vonkajšieho zvukovodu



Obr. 8 • Mutilujúce kontraktúry ušnice a vonkajšieho zvukovodu - detail

aj dvanásť mesiacov od zahájenia liečby, preto nie sú vhodné na monitorovanie efektu liečby. Rovnako nie sú vhodné ani ako prediktor možných relapsov ochorenia. Ako prediktor relapsov sa využíva stanovenie hladín sérového feritínu, ktorého hladiny sa zvyšujú ešte pred zvýšením hladín porfyrínov [7]. Kontraindikáciou k flebotómii sú ochorenia pulmonálnych a koronárnych artérií. Antimalariká sa uprednostňujú u pacientov s fyziologickými hladinami feritínu. Inhibujú tvorbu a sekréciu porfyrínov. Optimálne sa používajú nízke dávky, v prípade chlorochínu sa používa dávkovanie 125 mg 2-krát týždenne alebo hydroxychlorochín v dávke 200 mg 2-krát týždenne. Kompletnú remisiu ochorenia možno očakávať za šesť až deväť mesiacov. Alternatívnou terapiou u pacientov s vysokými hladinami feritínu je chelácia prostredníctvom

desferrioxamínu. Avšak tento typ terapie je finančne náročný a nepreukázal dostatočný efekt, môže byť však indikovaný u pacientov, u ktorých zlyhala alebo je kontraindikovaná liečebná flebotómia či terapia antimalarikami [2, 7].

Záver

PCT je bulózna dermatóza, patriaca do skupiny porfýrií. Dermatológ zohráva nenahraditeľnú úlohu v procese jej diagnostiky a terapie. Je potrebné ju odlíšiť od iných druhov porfýrií a anamnesticky sa zamerať na možné rizikové faktory. Pri vyšetrovaní by sa nemalo zabúdať aj na familiárnu záťaž, s ktorou môže byť PCT spojená. Preto je v niektorých prípadoch vhodné zvážiť aj genetické vyšetrenie.

Literatúra

1. Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, et al. A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(12):5079-5084.
2. Aniruddh Shah, Harshil Bhatt. Porphyria Cutanea Tarda. [Updated 2023 Apr 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563209/>
3. Sečniková Z. Porphyria. V: *Klinická dermatovenerologie*, 2. díl. Mladá fronta, 2019 ISBN: 978-80-204-5549-9. 901-907.
4. Poh-Fitzpatrick MB. Pathogenesis and treatment of photocutaneous manifestations of the porphyrias. *Semin Liver Dis*. 1982 May; 2(2):164-176.
5. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, et al. The sensitivity and specificity of "caterpillar bodies" in the differential diagnosis of subepidermal blistering disorders. *Am J Dermatopathol*. 2003; 25(4):287-290.
6. Goldsmith LA, Kat SI, Gilchrest BA, et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*; eighth edition, The McGraw-Hill Companies, 2012; 132:1538–1556.
7. Bleasel NR et Varigos GA. Porphyria cutanea tarda. *Australas J Dermatol*. 2000; 41(4):197-206.
8. Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Porphyria cutanea tarda - when skin meets liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(5):735-745.
9. Vítek L. Diagnostika porfyrické nemoci – část 1, FNOS, 2008; 18(1):52–55.

Atopická dermatitída, stručný prehľad

Atopic dermatitis, the short review

Mažgútová, E.

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

korešpondencia: erika.mazgutova@gmail.com

Súhrn

Atopická dermatitída je veľmi časté, chronické zápalové ochorenie kože s neustále stúpajúcou prevalenciou, skorým začiatkom prevažne v detskom veku, u väčšiny pacientov pretrváva až do dospelosti. V etiopatogenéze sa uplatňuje genetická predispozícia, abnormálna imunitná reakcia a defekt kožnej bariéry. Ide o multifaktoriálne ochorenie, typické recidivujúcimi vzplanutiami, ktoré vyžaduje dôslednú diagnostiku a komplexnú liečbu.

Kľúčové slová: atopická dermatitída, etiológia, diagnostika, lokálna terapia, biologická liečba

Abstract

Atopic dermatitis is very common inflammatory skin disease with increasing prevalence, the early starting usually in childhood and in most patients persisting into adulthood. Genetic predisposition, abnormal immune response and skin barrier defect are implicated in the etiopathogenesis of this disease. It is multifactorial disease, typical with the relapses of the disease, and it is needed the careful diagnostics and complex treatment.

Key words: atopic dermatitis, etiology, diagnostic, local therapy, biological treatment

Úvod

Atopickú dermatitídu definujeme ako multifaktoriálne chronické zápalové ochorenie kože, typické recidivujúcimi vzplanutiami. Atopická dermatitída patrí k najčastejším sa vyskytujúcim zápalovým ochoreniam, nielen v detskom veku, ale aj v dospelosti, s neustále stúpajúcou prevalenciou [1]. Predstavuje pomerne častý problém najmä v rozvinutých krajinách, prevalencia ochorenia v Európe u dospelaj populácie je okolo 4,4 %, u detí je to okolo 20 % [2].

Etiopatogenéza

Etiopatogenéza atopickej dermatitídy je multifaktoriálna, nejedná sa teda o jednu vyvolávajúcu príčinu, ale naopak o mnoho vzájomne súvisiacich faktorov. Hlavnú rolu pri etiológii zohráva porucha bariérovej funkcie kože. Príčinami, ktoré vedú k defektu kožnej bariéry sú mutácie génu pre filagrin - štrukturálny proteín tvoriaci zložku epidermálnej bariéry, ivolukrin a lorikrin, vedúce k poruche maturácie keratinocytov a samotnej integrity kožnej bariéry [3].

Ďalším faktorom prispievajúcim k narušeniu kožnej bariéry patrí znížená hladina ceramidov v stratum corneum, čo vedie k zvýšenej transepidermálnej strate vody, zvýšené pH degraduje enzýmy, ktoré sa zúčastňujú syntézy ceramidov, typickou je dysbióza mikrobiómu s nízkou diverzitou s častou kolonizáciou kože *Staphylococcus aureus*. Normálne zložky mikrobiómu kože pomáhajú potláčať kolonizáciu *S. aureus* [4, 5].

Dôležitú úlohu pri atopickej dermatitíde zohráva zápalová odpoveď typu 2, kde okrem Th2 buniek majú uplatnenie aj ďalšie typy buniek. Spolu s prejavmi atopie, zvýšenou hladinou celkového imunoglobulínu IgE a eozinofilnou odpoveďou, sú asociované Th2 cytokíny – interleukín 4 (IL-4), ktorý je zodpovedný za diferenciáciu Th2 buniek a zmena B buniek z IgG1 na IgE, následne interleukín 5 (IL-5) zodpovedný za rast, diferenciáciu a migráciu ezinofilov, a interleukín 13 (IL-13), ktorý predstavuje dôležitú rolu pri fibrotizácii kože [6]. JAK-STAT signálna dráha reguluje signalizáciu cytokínov a rastových faktorov, pričom JAK-STAT dráha je podľa súčasných poznatkov považovaná ako kľúčová pri celej etiopatogenéze atopickej dermatitídy, s účasťou JAK rodiny - JAK-1, JAK-2, JAK-3 a tyrozínkinázy 2 (TYK 2) [7]. Všetky kľúčové Th2 cytokíny – IL-4, IL-13 a IL-31 vedú k JAK-STAT signalizácii [8].

Na etiopatogenézu atopickej dermatitídy sa z veľkej miery podieľa aj genetická predispozícia a faktory vonkajšieho prostredia [9].

Klinický obraz

Prvým zreteľným príznakom pri atopickej dermatitíde je intenzívny pruritus kože, a to až u viac ako 60 % pacientov. V klinickom obraze teda dominuje najmä intenzívne svrbenie, ale tiež erytematózne, často generalizované ložiská, exkoriácie v danom teréne, lichenifikácia kože, drobné papuly až vezikuly. Nočné svrbenie má veľký podiel na zhoršenej kvalite spánku u pacientov s atopickou dermatitídou, čo je však

následkom aj ďalších faktorov, vrátane imunitného systému, cirkadiálneho rytmu cytokínov a uvoľňovania melatonínu. Predilekčnými miestami postihnutými pri atopickej dermatitíde sú predovšetkým oblasti ako kolená, lakty, krk, dlane a líca, avšak je to u každého jedinca veľmi individuálne. Pri atopickej dermatitíde ide často o obdobia vzplanutia alebo exacerbácie, to znamená že aj v období, keď je pokožka bez lézií a pacient práve netrpí intenzívnym pruritom, môže byť zápal pod povrchom kože stále aktívny a teda je len otázkou času, kedy sa prejavy opäť objavia [10, 11].

Najčastejšie komorbidity

Až u 72 % pacientov s atopickou dermatitídou sa vyskytujú pridružené ochorenia, vyvolané spoločným východiskovým zápalovým procesom, pričom najčastejšie ide o ochorenia ako asthma bronchiale alebo potravinovú alergiu, či alergickú rinitídu. Zápal kože môže prispievať k systémovej alergickej senzibilizácii [12].

K ďalším dôležitým komorbiditám u pacienta s atopickou dermatitídou patria aj mnohé psychické poruchy (depresia alebo úzkosť), nakoľko toto ochorenie má veľký vplyv na kvalitu života pacienta, taktiež očné komplikácie a vyššia náchylnosť k bakteriálnym infekciám. Atopická dermatitída je asociovaná aj s početnými autoimunitnými a imunologicky mediovanými ochoreniami, vrátane alergickej kontaktnej dermatitídy a areátnej alopecie [13].

Stredne ťažká a ťažká forma atopickej dermatitídy je spojená tiež s ochoreniami, ako je metabolický syndróm, diabetes mellitus, dyslipidémia, obezita a vyššie riziko kardiovaskulárnych ochorení (arteriálna hypertenzia alebo infarkt myokardu) [14].

Diagnostika

Základom stanovenia správnej diagnózy u pacientov s atopickou dermatitídou je predovšetkým dôkladná a pozorná anamnéza pacienta, so zameraním na osobnú a rodinnú anamnézu a taktiež subjektívne a objektívne ťažkosti pacienta, sprevádzajúce dané ochorenie, a tiež morfológické vyšetrenie pacienta. Pre diagnostiku na základe klinického obrazu by mali byť splnené tri hlavné kritériá – dermatitída (typická ekzémová distribúcia a morfológia), xeróza a pruritus s chronickým priebehom. Z “minor“ kritérií sú to Dennie-Morganovo znamenie (suborbitálne riasenie kože), periorbitálna melanóza, keratosis pilaris, xeróza až ichtyoziformného typu, pityriasis alba, biely dermografizmus a palmoplantárna hyperlinearita (Obr. 1 – 5). Z laboratórnych výsledkov môže diagnostiku podporiť aj zvýšená hladina celkových IgE a eozinofília v krvnom obraze [15].

Liečba

Pri liečbe atopickej dermatitídy zohľadňujeme najmä vek pacienta a závažnosť nálezu. Nakoľko ide o chronické ochorenie, cieľom je predovšetkým dosiahnuť útlm zápalu, obnovu kožnej bariéry a zníženie rizika prípadnej infekcie.



Obr. 1 • Stredne ťažká až ťažká forma atopickej dermatitídy



Obr. 2 • Stredne ťažká až ťažká forma atopickej dermatitídy

Lokálna liečba

Základom terapie je adekvátna lokálna liečba vhodnými prípravkami k umývaniu a emolieniami, poučenie pacienta a správny prístup zo strany pacienta. Pravidelné a dôkladné premasťovanie kože predstavuje nielen liečebný, ale aj preventívny účinok

z dlhodobého hľadiska manažmentu ochorenia. K podpore a obnoveniu kožnej bariéry, ale aj k oddialeniu vzplanutia ochorenia prispievajú prípravky s mierne kyslým pH alebo zložkou urey. V prvej línii pri akútnom vzplanutí sa používajú lokálne kortikosteroidy, kde výber externa závisí od veku pacienta, lokalizácie a samotného rozsahu a štádia ochorenia [16, 17]. K faktorom, ktoré ovplyvňujú účinnosť lokálnych kortikosteroidov patrí aj trvanie liečby, liekové interakcie a množstvo (spotreba) týchto extern [18].

Fototerapia a talasoterapia

V liečbe atopickej dermatitídy sa uplatňuje aj fototerapia a talasoterapia. Pri liečbe akútnej fázy sa najčastejšie využíva ultrafialové žiarenie pásma UVA o vlnovej dĺžke 320 – 400 nm, UVB preniká až do oblasti dermoepidermálneho spojenia. Pôsobenie ultrafialového žiarenia má antiproliferatívny, cytotoxický a imunomodulačný účinnok. Medzi kontraindikácie zahájenia fototerapie patrí akútna exacerbácia dermatózy, akútne infekcie, zvýšená precitlivosť na UV žiarenie, kožné prekancerózy a nádory [19, 20]. Veľmi priaznivý efekt má u pacienta s atopickou dermatitídou balneoterapia alebo talasoterapia. Prímorský pobyt vedie často k zlepšeniu prejavov, avšak treba klásť dôraz na šetrné a bezpečné slnenie [19, 20].



Obr. 3 • Ťažká forma atopickej dermatitídy



Obr. 4 • Ťažká forma atopickej dermatitídy



Obr. 5 • Ťažká forma atopickej dermatitídy

Systémová liečba

Pri nedostatočnom efekte lokálnej liečby je indikovaná systémová liečba u pacienta, ktorý spĺňa kritéria hodnoty skóre SCORAD > 50, je bez odpovede na doposiaľ aplikovanú topickú liečbu alebo u pacienta s obmedzeniami v dôsledku atopickej dermatitídy v bežnom živote [21]. Liekom voľby je cyklosporín, ktorého rýchly nástup účinku je dosiahnutý inhibíciou aktivity a proliferácie T-buniek cez blokovanie tvorby cytokínov prostredníctvom NFAT (nuclear factor of activated T-cell).

Systémové kortikosteroidy majú síce rýchly nástup účinku, avšak pri tejto možnosti treba zväžiť riziko a benefit používania, nakoľko nie sú vhodné najmä v dlhodobej terapii pacienta, nenavodzujú dlhodobú remisiu a častým dôsledkom je rýchly rebound.

Cyklosporín A

Cyklosporín A sa považuje za prvú líniu systémovej liečby u detských aj dospelých pacientov s atopickou dermatitídou s nutnosťou imunosupresívnej terapie. Štandardnou dávkou u dospelých je 2,5 – 5 mg/kg hmotnosti denne, rozdelená do dvoch dávok, pri udržiavacej liečbe je to 2,5 – 3 mg/kg hmotnosti denne. Podľa najnovších klinických štúdií dochádza k dosiahnutiu požadovaného účinku liečby do 8 týždňov, avšak je možné aj dlhodobé užívanie cyklosporínu A až po dobu jedného roka, s nutným pravidelným sledovaním a laboratornými kontrolami pacienta, vzhľadom na možné nežiaduce účinky liečby, ako napríklad nefrotoxicita alebo arteriálna hypertenzia. Vzhľadom na to, že liečba udržiava ochorenie pod kontrolou, po vysadení dochádza k častým relapsom [22].

Biologická liečba

V súčasnosti je veľkým posunom liečby atopickej dermatitídy práve biologická liečba, ktorá je preukázateľne efektívna, s dobrým bezpečnostným profilom a možnosťou dlhodobého užívania.

Dupilumab

Dupilumab je rekombinantná monoklonálna protilátka, ktorá blokuje signálnu dráhu interleukínu 4 a 13, ktoré hrajú kľúčovú úlohu v atopickom zápale, je preto účinne inhibovaná produkcia prozápalových cytokínov IL-4 a IL-13, ktoré sú definované ako Th2 cytokíny, podieľajúce sa na vzniku atopickej dermatitídy. Odporúčaná úvodná dávka u dospelých pacientov je 600 mg subkutánne s následnou udržiavacou dávkou 300 mg každý druhý týždeň, predpokladaná odpoveď by sa mala dostaviť po 16 týždňoch od zahájenia liečby. Podľa najnovších štatistík je dupilumab pomerne dobre tolerovateľný. Najčastejšie popisovaným nežiaducim účinkom je konjunktivitída mierneho až stredného stupňa s dobrou odpoveďou na liečbu. Liečbu dupilumabom je možné kombinovať s topickými kortikosteroidmi, avšak často to vzhľadom na veľmi dobrý efekt liečby nie je nutné [23].

JAK-inhibítory

Malé molekuly JAK inhibítorov s krátkym polčasom rozpadu a rýchlym nástupom účinku predstavujú pre pacienta výhodu najmä v možnosti perorálneho podávania. Podstatou účinku je väzba na JAK väzobné miesto pre adenosíntrifosfát, zabránenie fosforylácie a inhibícia signalizácie [24].

Upadacitinib

Upadacitinib je perorálny selektívny a reverzibilný JAK1 inhibítor, indikovaný na liečbu stredne ťažkej a ťažkej formy atopickej dermatitídy u dospelých

a dospievajúcich pacientov nad 12 rokov s prítomnosťou terapeuticko-odpovede po 12 týždňoch používania. Štandardne používanou dávkou je 15 mg alebo 30 mg jedenkrát denne v závislosti od stavu pacienta. U pacientov nad 65 rokov a dospievajúcich nad 12 rokov s hmotnosťou najmenej 30 kg je odporúčaná dávka 15 mg denne. Pred zahájením liečby je nutné absolvovať vyšetrenia vrátane RTG hrudníka, kontrola renálnych parametrov, skrining na hepatitídy, HIV a tuberkulózu. Medzi najčastejšie popisované nežiaduce účinky patrí zvýšený výskyt infekcie horných dýchacích ciest a tvorba akné [25, 26].

Baricitinib

Baricitinib je perorálny selektívny a reverzibilný JAK1 a JAK2 inhibítor, indikovaný u pacientov so stredne ťažkou formou atopickej dermatitídy. Nástup účinku sa hodnotí po 8 týždňoch liečby, pri nastavení štandardnej dávky 4 mg jedenkrát denne. Dávka 2 mg jedenkrát denne je vhodná u starších pacientov vo veku nad 75 rokov, ale aj u pacientov s dobrým efektom na liečbu pri dosiahnutí trvalej kontroly aktivity ochorenia pri pôvodnej dávke 4 mg, s možnosťou postupného znižovania. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí zvýšenie LDL cholesterolu, zvýšené riziko infekcie horných dýchacích ciest a bolesť hlavy. Pred zahájením liečby je potrebné absolvovať vyšetrenie RTG hrudníka, kontrolu renálnych parametrov, skrining na hepatitídy, HIV a tuberkulózu [25, 27].

Abrocitinib

Abrocitinib je perorálny selektívny a reverzibilný JAK1 inhibítor, s potvrdeným účinkom pri liečbe stredne ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých pacientov. Hodnotenie odpovede na liečbu je možné po 24 týždňoch užívania. Odporúčaná úvodná dávka je 200 mg jedenkrát denne, u pacientov starších ako 65 rokov sa odporúča začať s dávkou 100 mg jedenkrát denne, počas liečby je možné dávku redukovat alebo zvyšovať podľa tolerancie a účinnosti, maximálna možná dávka je 200 mg denne. Najčastejšie nežiaduce účinky počas liečby sú bolesť hlavy, nauzea a výskyt prejavov akné. Počas liečby je odporúčané pravidelné monitorovanie krvného obrazu, vrátane hemoglobínu a lipidov. Pred zahájením liečby je nutné absolvovať vyšetrenia vrátane RTG hrudníka, kontrolu renálnych parametrov, skrining na hepatitídy, HIV a tuberkulózu [25, 28].

Záver

Atopická dermatitída je veľmi častým ochorením v dermatovenerologickej praxi, s neustále stúpajúcou incidenciou. Cieľom liečby je predovšetkým zlepšenie kvality života pacienta, preto je u každého jedinca dôležitý najmä individuálny prístup a tiež multidisciplinárna spolupráca dermatológa, alergológa, klinického imunológa, psychológa a mnohých ďalších odborov.

Literatúra

1. Wollenberg A, et al. Consensus based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May, 32 (5): 657-682.
2. Barbarot S, et al. *Allergy*. 2018, 73 (6): 1284-1293.
3. Sandilands A, et al. Prevalency and rare mutations in geneencoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1770-1775.
4. Bieber T, Paller AS, Kabashima K, et al. Atopic dermatitis: patho-mechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *JEADV*. 2022; 36(9): 1432-1449.
5. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the skin and gut in atopic dermatitis (AD): understanding the pathophysiology and finding novel management strategies. *J Clin Med*. 2019; 8(4): 444.
6. Berger A. Th1 and Th2 response: what are they? *BMJ*. 2000, 321:424.
7. He H, Guttman-Yassky E. JAK inhibitors for atopic dermatitis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2019; 20(2): 181-192.
8. Ferreira S, et al. Selective JAK1 inhibitor for the treatment of atopic dermatitis: focus on upadacitinib and abrocitinib. *Am J Clin Dermatol*. 2020; 21: 783-798.
9. Hoffjan S, Stemmer S. *Arch Dermatol Res* 2015, 307: 659-670.
10. Schmiedbergerová R. Eczema atopicum. *Pediatr. praxi* 2005; 4: 145-150.
11. Čapková Š, Špičák V, Vosmík F. Atopický ekzém. Galén 2009 (čtvrté, přepracované vydání).
12. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, et al. New insights into the phenotypes of atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1): 46-55.
13. Shalom G, Dreier J, Kridin K, et al. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of 116 816 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(9):1762-1767.
14. Drucker AM, et al. American Academy of Dermatology guidelines. Comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jun; 86 (6): 3555-3556.
15. Benáková N, a kol. *Moderní farmakoterapie v dermatologii*, ISBN 978-80-7345-653-5, Maxdorf 2020.
16. Dinkloh A, Worm M, Geier J, et al. Contact sensitization in patients with suspected cosmetic intolerance: results of the IVDK, 2006-2011. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(6): 1071-1081.
17. Eichenfield LD, Hanifin JM, Beck LA, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003; 111(3): 608-616.
18. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1045-1060.
19. Litvik R. Nové možnosti léčby atopické dermatitidy. *Remedia* 2018; 6(28): 596-598.
20. Chromej, I. Bratislava: Dali Banská Bystrica, 2007; 240.
21. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur. Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36(9): 1409-1431.
22. Murphy LA, Atherton DJ. Azathioprin as a treatment for severe atopic eczema in children with partial thiopurine methyltransferase deficiency. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 531-534.
23. Saini S, Pansare M. New Insights and Treatments in Atopic Dermatitis. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66(5): 1021-1033.
24. Virtanen AT, Haikarainen T, Raivola J, et al. Selective JAKiins: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs*. 2019; 33(1): 15-32.
25. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European Guideline, (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur. Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36(9): 1409-1431.
26. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (MEASURE-UP 1 and MEASURE-UP, 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021; 397(10290): 2151-2168.
27. Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and safety of Baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020; 156(12): 1333-1343.
28. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE)REGIMEN phase 3 trial. *J Am. Acad Dermatol*. 2021; 86(1):02343-4.



POŽIAR
rozpútaný
atopickou dermatitídou...

CIBINQO
(abrocitinib) tablety 100 mg
200 mg

... uhasťe vďaka
CIBINQO®

INOVATÍVNA LIEČBA STREDNE ŤAŽKEJ AŽ ŤAŽKEJ ATOPICKEJ DERMATITÍDY, KTORÁ UMOŽNÍ:^{*1-4}



KONTROLU

Signifikantné vymiznutie kožných prejavov v 12. týždni s pretrvávajúcou kontrolou do 48. týždňa liečby.^{1,5}



RÝCHLOSŤ

Rýchla úľava od svrbenia, superiórna účinnosť lieku **CIBINQO 200 mg + TCS** vs. dupilumab + TCS v 2. týždni, so signifikantnými odpoveďami už na 4. deň^{1,6}



FLEXIBILITU

Tableta, ktorá sa podáva raz denne a je dostupná vo viacerých silách. Môže sa používať s medikamentóznou lokálnou liečbou alebo bez nej, takže môžete prispôsobiť liečbu individuálnym potrebám vašich pacientov^{1,3,7,8}

TCS zahŕňajú lokálne kortikosteroidy s nízkou až strednou účinnosťou, lokálne inhibitory kalcineurínu alebo lokálne inhibitory fosfodiesterázy 4 podľa pokynov protokolu JADE COMPARE. Vyžadovala sa aj nemedikamentózna topická liečba.

Pred predpísaním alebo podaním lieku si prosím preštudujte úplné znenie súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) **CIBINQO**.



SPC lieku **CIBINQO** je dostupné na internetovej stránke: www.pfi.sr/spc-cibinqo alebo zosnímaním tu vytlačeného QR kódu pomocou fotoaparátu (prípadne na to určenej aplikácie) mobilného zariadenia (napr. telefónu alebo tabletu) s prístupom na internet. Po namierení hľadáča na QR kód sa zobrazí URL adresa pre príslušné SPC. Po kliknutí na ňu sa zobrazí SPC. Ak nemáte k dispozícii internetové pripojenie alebo zariadenie na zosnímanie QR kódu, prosíme, vyžiadajte si SPC v tlačenej forme od lekárskeho zástupcu spoločnosti Pfizer.

Táto informácia o lieku je určená osobám oprávneným predpisovať alebo vydávať lieky. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie je potrebné hlásiť na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, tel.: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Hlásenie môžete zaslať aj miestnemu zástupcovi držiteľa rozhodnutia o registrácii: Pfizer Luxembourg SARL, o. z., Pribinova 25, 811 09 Bratislava, e-mail: SVK.AEReporting@pfizer.com.

*Liek Cibinqo je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu.⁷

Referencie: **1.** Bieber T, et al. *N Engl J Med.* 2021;384(12): 101-112. **2.** Simpson EL, et al. *Lancet.* 2020;396(10246): 255-266. **3.** Silverberg JI, et al. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):863-873. **4.** Boeri M, et al. *J Dermatolog Treat.* 2020;1-10. **5.** Reich K, et al. Poster presented at the RAD Virtual Conference; June 13, 2021. **6.** Ständer S, et al. Poster presented at the AAD VMX 2021 Virtual Meeting Experience; April 23-25, 2021. **7.** Súhrn charakteristických vlastností lieku Cibinqo. Marec 2024. **8.** Blauvelt A, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):104-11.

Dátum prípravy: september 2024; PP-CIB-SVK-0066

PFIZER LUXEMBOURG SARL, Avenue J.F. Kennedy 51, Luxemburg L-1855, Luxembursko, právna forma: spoločnosť s ručením obmedzeným, zapísaná v Registri obchodu a spoločností Luxemburg pod číslom: B 84 125, vykonávajúca podnikateľskú činnosť v Slovenskej republike prostredníctvom organizačnej zložky podniku zahraničnej osoby PFIZER LUXEMBOURG SARL, organizačná zložka, Pribinova 25, 811 09 Bratislava, IČO 35885696, zapísaná v obchodnom registri vedenom Mestským súdom Bratislava III, oddiel Po, vložka č. 1164/B



Receptor angiotenzín konvertujúceho enzýmu 2 a COVID-19

Receptor of angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19

Péč, J. jr.¹, Péč, M. J.², Vorčáková, K.³, Hurtová, T.³, Stuller, F.⁴

¹Oddelenie intervenčnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych ochorení v Bratislave

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

³Klinika dermatovenerológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

⁴Súdnolekárske pracovisko Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou v Martine

korešpondencia: juraj.pec@gmail.com

Súhrn

Pandémia COVID-19 zasiahla ľudstvo a zdravotné systémy globálne. Vírusy ako SARS v roku 2002, MERS v roku 2012 a COVID-19, objavený v roku 2019, sú spôsobené koronavírusmi SARS-CoV, MERS-CoV a SARS-CoV-2. Pre lepšie pochopenie infekcie, imunitnej reakcie a liečby, najmä u ľudí s komorbiditami, sa zameriavame na angiotenzín konvertujúci enzým 2 (ACE2), ktorý je hlavný receptor pre vstup SARS-CoV-2 do buniek. ACE2 existuje v dvoch formách: plná dĺžka mACE2 na bunkových membránach a solubilná forma sACE2 v krvi. ACE2 je dôležitým terapeutickým cieľom v boji proti COVID-19, pričom ľudský rekombinantný ACE2 (hrACE2) môže potencióálne zabrániť vstupu vírusu do buniek. Napriek veľkému úsiliu stále nie je plne zodpovedané, ako kontrolovať hyperaktiváciu imunitného systému a zápal spôsobený SARS-CoV-2 a ako zamerať terapiu na ACE2.

Kľúčové slová: SARS-CoV-2, ACE2, viscerálne orgány, kardiovaskulárny systém, pľúca

Abstract

The COVID-19 pandemic has impacted humanity and healthcare systems globally. Viruses such as SARS in 2002, MERS in 2012, and COVID-19, discovered in 2019, are caused by coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2. To better understand the infection, immune response, and treatment, especially in people with comorbidities, we focus on the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which SARS-CoV-2 uses to enter cells. ACE2 exists in two forms: full-length mACE2 on cell membranes and a soluble form sACE2 in the blood. ACE2 is an important therapeutic target in the fight against COVID-19, with recombinant ACE2 (hrACE2) potentially preventing the virus from entering cells. Despite significant efforts, it is still not fully understood how to control the hyperactivation of the immune system and inflammation caused by SARS-CoV-2 and how to target therapy on ACE2.

Key words: SARS-CoV-2, ACE2, visceral organs, cardiovascular system, lungs

Úvod

Pandémia COVID-19 výrazne zasiahla celé ľudstvo, pričom jej vplyv na zdravotné systémy bol enormný. Ochorenia ako SARS v roku 2002, MERS v roku 2012 a nedávno COVID-19, ktorý bol objavený v roku 2019 v čínskom meste Wuhan, sú spôsobené koronavírusmi SARS-CoV, MERS-CoV a SARS-CoV-2 [1]. Tieto vírusy sa prenášajú medzi ľuďmi vysokou rýchlosťou, čo z nich robí veľkú hrozbu pre spoločnosť a ekonomiku. Z tejto perspektívy je potrebné hlbšie pochopiť mechanizmus infekcie a zistiť, ako môžeme zabrániť hyperaktivácii imunitnej reakcie a aká liečba môže byť pacientom s ochorením COVID-19 poskytnutá, najmä pre ľudí

s početnými komorbiditami [2]. V tomto prehľadovom článku sa zameriavame na angiotenzín konvertujúci enzým 2 (ACE2), ktorý SARS-CoV-2 používa na vstup do ľudských buniek [3].

Existujú dve formy ACE2: plná dĺžka mACE2, ktorá sa nachádza na bunkových membránach, a solubilná forma sACE2, ktorá cirkuluje v krvi. mACE2 slúži ako receptor pre spike proteíny SARS-CoV-2, ktoré sú kľúčové pre infekciu hostiteľského druhu. Na druhej strane, sACE2 cirkuluje v nízkych koncentráciách a nemá membránové kotvy [4]. ACE2 hrá kľúčovú úlohu pri regulácii molekulárnych dráh, ktoré presahujú systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) a ktoré

boli doteraz prevažne ignorované. Úsilie smerujúce k plnému pochopeniu zložitých úloh ACE2 v udržiavaní fyziológie organizmu bude kľúčom k lepšiemu porozumeniu multisystémového ochorenia COVID-19 a pomôže nám vyvinúť lepšie terapie a diagnostické nástroje.

ACE2 hrá dôležitú úlohu pri udržiavaní fyziológie organizmu. ACE2 katalyzuje s vysokou účinnosťou konverziu vazokonstriktívneho AngII na Ang1-7, ktorý sa viaže a aktivuje svoj vlastný sedem-transmembránový G-proteín viazaný receptor MAS, čím vykonáva protizápalové a proti-remodelovacie účinky. Interakcia medzi SARS-CoV-2 a ACE2 môže negatívne regulovať receptor, čo spôsobuje akumuláciu AngII, ktorá cez nepopulovanú RAAS aktiváciu prostredníctvom AngII/AT1R môže spôsobiť vazokonstrikciu, oxidačný stres, zápal, atrofiu a fibrózu.

Vstupné receptory buniek sú kľúčové faktory určujúce závažnosť infekcie konkrétnym vírusom. Napríklad CoV-NL63, SARS-CoV a SARS-CoV-2 používajú ACE2, ale CoV-NL63 vedie k miernemu ochoreniu dýchacích ciest pravdepodobne kvôli nízkej afinitnej interakcii s receptorom [5]. MERS-CoV sa na rozdiel od SARS-CoV-2 viaže na dipeptidyl peptidázu-4 (DPP4), ktorá hrá dôležitú úlohu v metabolizme glukózy, apoptóze a imunitnom systéme [6].

Biológia a tkanivová expresia ACE2 receptora

ACE2 bol prvýkrát identifikovaný v roku 2000 ako homológ ACE receptora, ktorý zdieľa 40 % identitu a 60 % podobnosť [7]. ACE2 sa nachádza na chromozóme X a presne na chromozómovej polohe Xp22. Skladá sa z 18 exónov a 20 intrónov, ktoré generujú 6 variantov. ACE2, pozostávajúci z 805 aminokyselín, má jedinú extracelulárnu N-terminálnu doménu obsahujúcu katalytické miesto, C-terminálnu membránovú kotvu a konzervovanú HEXXH zinkovú doménu [8].

Prekvapivo, analýza tkanivovej expresie ACE2 ukázala v experimentálnych modeloch, že jeho hladina v pľúcach je veľmi nízka, obmedzená hlavne na malú frakciu alveolárnych epiteliálnych buniek typu II [9]. Väčšina ľudí má však respiračné ťažkosti v reakcii na infekciu SARS-CoV-2, čo sa vysvetľuje uvoľňovaním zápalových cytokínov, ako sú interferóny, ktoré môžu zvýšiť expresiu ACE2 a zlepšiť infekciu. Ďalšie tkanivá s vysokou hladinou expresie ACE2 zahŕňajú tenké črevo, semenníky, obličky, srdcový sval, hrubé črevo a štítnu žľazu [10].

Od začiatku pandémie COVID-19 bola hypertenzia a diabetes spojené s vyšším rizikom úmrtnosti a počiatočné správy špekulovali, že inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEi) a blokátory angiotenzínových receptorov (ARBs), ktoré sú bežne používané ako terapeutické látky pre tieto ochorenia, by mohli zvyšovať expresiu ACE2, čím by sa zvýšilo riziko vážneho ochorenia. Viaceré dôkazy však túto hypotézu spochybnili, keď sa v rozsiahlych kohortných štúdiách ukázalo, že ACEi a ARBs nezvyšujú expresiu ACE2 a nie sú spojené so zvýšenou úmrtnosťou [11].

Zaujímavosťou je, že astma nebola hlásená ako rizikový faktor pre ochorenie COVID-19 a jeho progresiu. Kimura a kol. ukázali, že interleukín (IL)-13, cytokín zvýšený pri astme typu 2, znižuje hladinu ACE2 [12]. Ďalej Jackson a kol. preukázali negatívnu koreláciu medzi expresiou ACE2 a senzibilizáciou na alergény a astmou [13]. Peters a kol. zistili, že astmatici liečení inhalovanými kortikosteroidmi (ICS) mali nízku expresiu ACE2 v porovnaní s neliečenými subjektmi, čo naznačuje, že liečba ICS by mohla byť prediktorom zníženej náchylnosti na infekciu SARS-CoV-2 [14].

Posttranslačné modifikácie ACE2

ACE2 môže byť uvoľňovaný z bunkovej membrány rôznymi proteázami ako ADAM10, ADAM17 a TMPRSS2. Viazanie podjednotky S1 spike proteínu SARS-CoV-2 na receptor ACE2 spúšťa uvoľňovanie ACE2 ADAM17/*tumor necrosis factor-converting enzyme* (TACE), pričom vzniká solubilná forma sACE2, ktorá si zachováva svoju katalytickú aktivitu. Inhibítory TACE môžu znížiť vstup vírusu *in vitro* aj *in vivo*, čo demonštruje ich kľúčovú úlohu pri určovaní infekčnosti SARS-CoV a ich potenciálne použitie ako cieľov pre antivírusové terapie [15].

Orgánové komplikácie

Obličky exprimujú vysokú koncentráciu ACE2, TMPRSS2 a furínov. Zároveň zohrávajú dôležitú úlohu pri kontrolovaní krvného tlaku prostredníctvom rôznych mechanizmov, ako je RAAS [16]. SARS-CoV-2 sa môže šíriť po tele krvou, infikujúc orgány a tkanivá náchylné na prítomnosť alebo neprítomnosť receptorov potrebných pre vstup vírusu. Poškodenie obličiek nevzniká len priamym pôsobením vírusu, ale môže tiež vyplývať z nadmernej aktivity imunitného systému [17]. SARS-CoV-2 poškodzuje renálne tubuly tým, že indukuje infiltráciu makrofágov a komplementových proteínov, ako sú C3a a C5b-9, čo vedie k fibróze tkaniva. Toto poškodenie spôsobuje hromadenie odpadových látok v obličkách, čo má za následok rôzne multisystémové účinky [18]. Navyše, poškodenie obličiek vytvára nerovnováhu v osi ACE2/Ang 1-7/MasR, čo vedie k nerovnováhe v RAAS. Ak sa poškodenie obličiek vyskytne spolu s poškodením pľúc, vzniká hyperkapnická acidóza, ktorá prispieva k zhoršeniu multisystémového poškodenia [19]. Kumulatívne poškodenie spôsobené SARS-CoV-2 vedie k hromadeniu toxínov a organických odpadových látok. Ako ničí tkanivá, odpadové produkty vstupujú do krvného obehu, hromadia sa v obličkách už ohrozených vírusovou infekciou a hyperaktivovaným imunitným systémom [20]. To následne zhoršuje tento uzavretý kruh, než sa dosiahne kritický bod, kde množstvo toxínov a odpadov v organizme ohrozuje ďalšie tkanivá, čo nakoniec vyústí do zlyhania obličiek a/alebo pečene.

Keď SARS-CoV-2 dosiahne srdce, spôsobuje poškodenie myokardu, arytmie a zlyhanie srdca. Toto poškodenie môže byť spôsobené priamo vírusom alebo prehnanou imunitnou odpoveďou. Ľudia s ochorením srdca pred infekciou majú tendenciu mať vážnejšie príznaky alebo vyvinúť komplikácie počas a po ochorení COVID-19, vrátane vzniku hypoxémie, koagulopatií a zástavy srdca [21]. Počas infekcie uvoľňujú kardiomyocyty troponín a bolo preukázané, že koncentrácie troponínu korelujú so závažnosťou ochorenia a môžu byť považované za biomarker [22]. Synergicky, v dôsledku poškodenia srdca dochádza k poklesu krvného tlaku, čo vedie k aktivácii RAAS systému, ktorý následne spúšťa vazokonstrikciu, vaskulárny zápal a zvýšenie hladiny angiotenzínu 2, čo prispieva ku kardiovaskulárnym komplikáciám infikovaného jedinca [23]. Okrem toho bolo preukázané, že SARS-CoV-2 spôsobuje poruchy zrážanlivosti, čo vedie k hyperkoagulopatiám a tvorbe trombov, ktoré môžu spôsobiť embólie v rôznych orgánoch, čo následne vedie k odumieraniam tkanív alebo buniek, ktoré uvoľňujú toxíny [24].

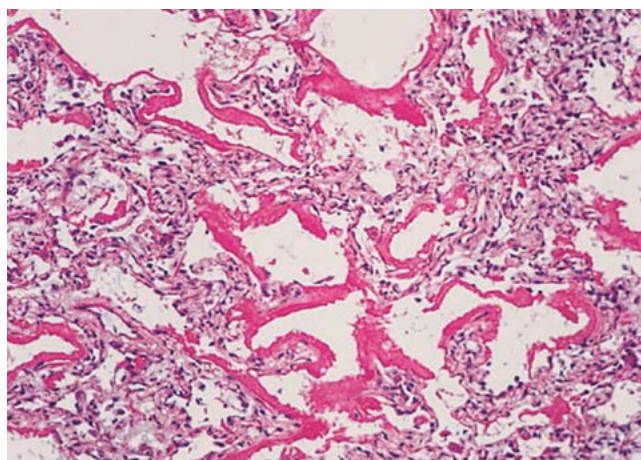
SARS-CoV-2 môže vyvolať rozsiahle metabolické účinky, vrátane inzulínovej rezistencie, dyslipidémie, diabetu a systémového zápalu [25]. Najmä zmeny v pankrease a pečeni u osôb infikovaných SARS-CoV-2 môžu viesť k stavu hyperglykémie v dôsledku metabolického stresu, čo vedie k rozvoju diabetes mellitus [26]. Presné mechanizmy, ktoré sú základom vzniku týchto komplikácií ešte neboli úplne objasnené. Jedným vysvetlením je, že infekcia SARS-CoV-2 v tukových bunkách môže spôsobiť zníženie citlivosti na inzulín, čo môže viesť k hyperglykémii a následne k zvýšeniu hladiny lipidov v tele, čo môže spôsobiť dyslipidémiu [27, 28]. To ovplyvňuje pankreas a pečeň, čo vedie k zhoršeniu funkcie týchto orgánov [29].

Plúcne komplikácie sú bežné počas a po infekcii SARS-CoV-2. Medzi najčastejšie komplikácie patria pľúcna fibróza, respiračné zlyhanie, pľúcna embólia a sekundárna bakteriálna pneumónia. Poškodenie pľúcneho epitelu je spôsobené buď priamym pôsobením vírusu, alebo účinkami imunitného systému v malom priestore [30]. Toto poškodenie vedie k pľúcnej fibróze, čo sťažuje dýchanie. Okrem toho sú rekrutované imunitné bunky, ktoré uvoľňujú TNF- α , IL-1 β , IFN- γ a GM-CSF [31]. Ďalej, keď dochádza k rekrutovaniu imunitných buniek na miesto poškodenia, tieto bunky tiež vylučujú proteolytické enzýmy, ako je matrix metaloproteináza (MMP), ktoré degradujú extracelulárnu matrix, čo spôsobuje uvoľňovanie cytokínov, TGF- β a chemoatraktantového proteínu (MCP) 1. To následne indukuje uvoľňovanie fibroblastov, kolagénu a komponentov bunkovej matrice, čo zhoršuje pľúcnu fibrózu [32] (Obr. 1, 2, 3).

Bolo zaznamenané, že ochorenie na COVID-19 spôsobuje gastrointestinálne komplikácie v dôsledku poškodenia epiteliálnych buniek čreva, čo aktivuje vrodenú imunitnú odpoveď. Aktívne dendritické bunky, makrofágy a NK bunky ciele na miesto infekcie vylučujú IL-1 β , IL-6 a TNF- α , zatiaľ čo aktívované CD4+ T a CD8+ T bunky produkujú IFN- γ spolu s ďalšími zápalovými cytokínmi, ktoré zhoršujú poškodenie tkaniva [33]. Ako sa poškodenie v čreve



Obr. 1 • Zvislý rez pľúcny krídlom s ochorením COVID-19. Makroskopický charakter patologických zmien v tkanive pľúc, ktoré nadobúda až vzhľad a kompaktnosť podobné mäsu, alebo hovädzej pečeni



Obr. 2 • Mikroskopický obraz tkaniva pľúc s veľkými tmavými bunkami napadnutými vírusom COVID-19 a s hyalínnymi membránami

zvyšuje, rastie aj úmrtnosť buniek, bunkové zmeny a patologické komplikácie, čo bráni absorpcii živín a zvyšuje črevnú priepustnosť, čo následne vedie k väčšej infiltrácii imunitných buniek, čím sa opakuje cyklus a poškodzujú sa gastrointestinálne slizničné bariéry [34]. To taktiež vedie k menšej reabsorpcii vody v obličkách a črevách, čo môže vysvetľovať pretrvávajúcu hnačku a zvýšené výživové poruchy, ktoré sa vyskytujú u pacientov s COVID-19. Navyše, intestinálne poškodenie zhoršuje gastrointestinálnu

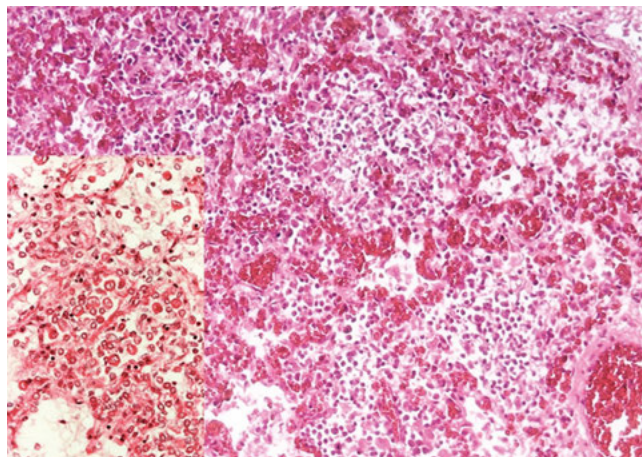
motilitu, sekréciu tekutín a elektrolytov, čo prispieva k nevoľnosti, zvracaniu a abdominálnemu diskomfortu [35]. Poškodenie čriev spôsobuje, že makrofágy a T-lymfocyty sa presúvajú na miesto poškodenia a vylučujú IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ , CCL2, CCL5 a CXCL8, ktoré môžu synergicky pôsobiť na rekrutovanie ďalších zápalových buniek, čím sa zhoršuje črevný zápal [36].

ACE2 ako cieľ terapeutickkej stratégie proti SARS-CoV-2

ACE2 získal veľký záujem ako terapeutický cieľ v boji proti COVID-19. Bolo navrhnuté použitie ľudského rekombinantného ACE2 (hrACE2) proteínu na nasýtenie vírusového S-proteínu a tým zabrániť vstupu SARS-CoV-2 do buniek. Solubilný hrACE2 (shrACE2) si zachováva atraktívne fyziologické vlastnosti vďaka svojej schopnosti inaktivovať SARS-CoV-2 prítomný v extracelulárnom prostredí [37].

Záver

Od prvého výskytu v čínskom meste Wuhan sa SARS-CoV-2 rozšíril po celom svete. Rýchla miera adaptívnych mutácií v kombinácii s vysokou prenosnosťou robí koronavírusy pretrvávajúcou hrozbou, ktorá môže spôsobiť budúce pandémie.



Obr. 3 • Ťažká forma intersticiálneho zápalu pľúc s výraznou hemoragickou zložkou

Napriek množstvu vynaloženého času a úsilia, stále sme ďaleko od plného pochopenia, či sa hyperaktivácia imunitného systému a stav hyperzápalu spôsobený infekciou SARS-CoV-2 dá kontrolovať a či je možné zacieliť terapiu na ACE2.

Literatúra

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(3):181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
3. Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:317. Published 2020 Jun 5. doi:10.3389/fcimb.2020.00317.
4. Batlle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond).* 2020; 134(5):543-545. doi:10.1042/CS20200163.
5. Mathewson AC, Bishop A, Yao Y, et al. Interaction of severe acute respiratory syndrome-coronavirus and NL63 coronavirus spike proteins with angiotensin converting enzyme-2. *J Gen Virol.* 2008; 89(Pt 11):2741-2745. doi:10.1099/vir.0.2008/003962-0.
6. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020; 5(4):562-569. doi:10.1038/s41564-020-0688-y.
7. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2000; 275(43):33238-33243. doi:10.1074/jbc.M002615200.
8. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000; 87(5):E1-E9. doi:10.1161/01.res.87.5.e1.
9. Wang Y, Wang Y, Luo W, et al. A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells. *Int J Med Sci.* 2020; 17(11):1522-1531. Published 2020 Jun 18. doi:10.7150/ijms.46695.
10. Zhuang MW, Cheng Y, Zhang J, et al. Increasing host cellular receptor-angiotensin-converting enzyme 2 expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV (or SARS-CoV-2) infection. *J Med Virol.* 2020; 92(11):2693-2701. doi:10.1002/jmv.26139.
11. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584(7821):430-436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
12. Kimura H, Francisco D, Conway M, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1):80-88.e8. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.004.
13. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1):203-206.e3. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.009.

14. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Dec 15; 202(12):1744-1746. doi: 10.1164/rccm.v202erratum7]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(1):83-90. doi:10.1164/rccm.202003-0821OC.
15. Haga S, Nagata N, Okamura T, et al. TACE antagonists blocking ACE2 shedding caused by the spike protein of SARS-CoV are candidate antiviral compounds. *Antiviral Res*. 2010; 85(3):551-555. doi:10.1016/j.antiviral.2009.12.001.
16. Zhou L, Niu Z, Jiang X, et al. SARS-CoV-2 Targets by the pscRNA Profiling of ACE2, TMPRSS2 and Furin Proteases. *Science*. 2020; 23(11):101744. doi:10.1016/j.isci.2020.101744.
17. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020; 173(4):268-277. doi:10.7326/M20-2003.
18. He W, Liu X, Hu B, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 Infection-Induced Kidney Injury: A Literature Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12:838213. Published 2022 Jun 14. doi:10.3389/fcimb.2022.838213.
19. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
20. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019; 8(5):471. Published 2019 May 17. doi:10.3390/cells8050471.
21. Sato K, Sinclair JE, Sadeghirad H, Fraser JF, Short KR, Kulasinghe A. Cardiovascular disease in SARS-CoV-2 infection. *Clin Transl Immunology*. 2021; 10(9):e1343. Published 2021 Sep 7. doi:10.1002/cti2.1343.
22. Fernandez F, Vazquez-Muñoz M, Canals A, et al. Intrahospital supervised exercise training improves survival rate among hypertensive patients with COVID-19. *J Appl Physiol* (1985). 2023; 134(3):678-684. doi:10.1152/jappphysiol.00544.2022.
23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
24. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229):1038. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30606-1] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229):1038. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30638-3]. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
25. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16(6):297-298. doi:10.1038/s41574-020-0353-9.
26. Unnikrishnan R, Misra A. Diabetes and COVID19: a bidirectional relationship. *Nutr Diabetes*. 2021; 11(1):21. Published 2021 Jun 23. doi:10.1038/s41387-021-00163-2.
27. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 162:108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142.
28. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021; 24(2):168-175. doi:10.1038/s41593-020-00758-5.
29. Guedj E, Champion JY, Dudouet P, et al. F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021; 48(9):2823-2833. doi:10.1007/s00259-021-05215-4.
30. She YX, Yu QY, Tang XX. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discov*. 2021; 7(1):52. Published 2021 Mar 15. doi:10.1038/s41420-021-00437-9.
31. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
32. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ*. 2020 Mar 31; 368:m1295. doi: 10.1136/bmj.m1295]. *BMJ*. 2020; 368:m1091. Published 2020 Mar 26. doi:10.1136/bmj.m1091.
33. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res*. 2020; 285:198018. doi:10.1016/j.virusres.2020.198018.
34. He LH, Ren LF, Li JF, Wu YN, Li X, Zhang L. Intestinal Flora as a Potential Strategy to Fight SARS-CoV-2 Infection. *Front Microbiol*. 2020; 11:1388. Published 2020 Jun 9. doi:10.3389/fmicb.2020.01388.
35. Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Faecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(6):e2011335. Published 2020 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11335.
36. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70(2):276-284. doi:10.1136/gutjnl-2020-322294.
37. Carvajal JJ, García-Castillo V, Cuellar SV, et al. New insights into the pathogenesis of SARS-CoV-2 during and after the COVID-19 pandemic. *Front Immunol*. 2024; 15:1363572. Published 2024 Jun 7. doi:10.3389/fimmu.2024.1363572.

Ixekizumab u pacientky s chronickou ložiskovou psoriázou a psoriatickou artritídou

Ixekizumab in the patient with chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis

Imlejšová, P.

Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica J. A. Reimana, Prešov

korešpondencia: imlejova@fnspresov.sk

Súhrn

Ide o prípad 26-ročnej pacientky s ťažkou formou psoriázy. Po zlyhaní lokálnej, konvenčnej systémovej liečby, biologickej liečby adalimumabom bola pacientke pri pretrvávaní kožných prejavov a kĺbových ťažkostí v druhej línii ordinovaná biologická liečba inhibítorom IL-17 ixekizumab. Ixekizumab preukázal veľmi rýchlu terapeutickú odpoveď vrátane záberu na kĺbovú zložku a vysokú mieru účinnosti v podobe takmer čistej kože (PASI 1).

Kľúčové slová: psoriáza, ixekizumab, kĺbové postihnutie, PASI 1

Abstract

This is the case of a 26-year-old female patient with severe psoriasis. After the failure of topical treatment, conventional systemic therapy, and biologic treatment with adalimumab, due to persistent skin manifestations and joint involvement, the patient was prescribed the IL-17 inhibitor ixekizumab as second-line biological therapy. Ixekizumab demonstrated a rapid therapeutic response, including improvement in joint symptoms, and a high level of efficacy, resulting in nearly clear skin (PASI 1).

Key words: psoriasis, ixekizumab, joint involvement, PASI 1

Úvod

V posledných rokoch došlo k výraznému pokroku v biologickej liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy. Ixekizumab, monoklonálna protilátka zameraná na interleukín 17A (ako IL-17A aj IL-17A/F) sa ukazuje ako účinná liečba pre pacientov s týmito chronickými zápalovými ochoreniami. Psoriáza je chronické systémové zápalové ochorenie, ktoré postihuje celosvetovo 2 – 3 % svetovej populácie [1].

Ložisková psoriáza a psoriatická artritída patria do veľkej skupiny autoimunitných zápalových ochorení. Psoriatická artritída je jednou z manifestácií psoriázy. Zvyčajne je komorbíditou asi u 10 – 40 % pacientov s kožnou formou, ale nie je neobvyklá ani ako jediný prejav psoriázy [2].

V tomto kazuistickom prehľade prezentujeme pacientku, ktorá trpí ložiskovou psoriázou a psoriatickou artritídou, a bola úspešne liečená ixekizumabom. Autorka poukazuje na jej klinický priebeh, účinnosť a bezpečnosť liečby. Zamieriava sa na zlepšenie kožných lézií a symptómov artritídy. Tento prípad ilustruje dôležitosť personalizovaného prístupu k biologickej liečbe pacientov s komplexnými dermatologickými a reumatologickými diagnózami.

Kazuistika

26-ročná pacientka, nezamestnaná, prekonalala bežné detské ochorenia, bez častých infektov. Rodinná anamnéza psoriázy je pozitívna, otcova sestra sa lieči na psoriázu. Prvé prejavy psoriázy začali v 13. roku jej veku najmä v oblasti kapilícia s postupnou progresiou aj na končatiny a následnou generalizáciou po celom tele. Priebeh ochorenia bol chronicko-stacionárny, s pridruženými kĺbovými ťažkosťami. Pacientka udáva exacerbáciu kožných prejavov najmä v chladnejších mesiacoch roka a po prekonaní akútnej respiračnej infekcií. Pacientka bola na začiatku opakovane liečená antibiotikami s podporou intenzívnej miestnej terapie lokálnymi externami, vrátane analógov vitamínu D, kortikosteroidov a keratolytických prípravkov. Absolvovala fototerapiu s prechodnou remisiou a následnou exacerbáciou kožného ochorenia. V roku 2017 v rámci systémovej konvenčnej liečby od septembra 2016 do januára 2017 užívala cyklosporín v dennej dávke 2,5 mg/kg hmotnosti, avšak pre bolesti krížov a nedostatočnú terapeutickú odpoveď bola liečba ukončená. Od októbra 2017 bola u pacientky zahájená liečba perorálnym metotrexátom v dávke 10 mg 1-krát týždenne. Pre ťažkosti v gastrointestinálnom trakte

bola liečba vysadená. Efekt liečby bol v úvode primeraný, postupne sa však klinický obraz psoriázy zhoršoval, vrátane kĺbových ťažkostí. Liečba acitretínom vzhľadom na reprodukčný vek pacientky bola kontraindikovaná. Z dôvodu vyčerpania doterajších možností systémovej liečby a závažnú formu psoriázy pri pokračujúcom PASI 25 a po splnení kritérií, t.j. absolvovaní krčného, stomatologického aj gynekologického vyšetrenia, s vylúčením fokálnej infekcie a pľúcneho vyšetrenia bola pacientke indikovaná biologická liečba. Pľúcny vyšetrením, vrátane doplnenia rtg snímky pľúc a srdca a Quantiferónového testu sa vylúčila tuberkulóza. V novembri 2018 bola zahájená biologická liečba adalimumabom (ďalej ADA) podľa odporúčanej dávkovacej schémy, vrátane iniciačného podania a následného kontinuálneho podávania 40 mg adalimumabu s.c. každé 2 týždne. Liečba bola čiastočne efektívna s poklesom na PASI 10. Od októbra 2019 došlo k opätovnej aktivácii kožných prejavov. Z pridružených diagnóz sa pacientka lieči na hyperurikémiu a kombinovanú hyperlipoproteinémiu. Vzhľadom na progresiu kožného nálezu, opuch, bolesti kĺbov s maximom v oblasti rúk a pretrváváním PASI 23, bola po konzultácii s reumatológom u pacientky indikovaná zmena biologika z anti-TNF-alfa adalimumabu na anti-IL-17A – ixekizumab. V apríli 2020 bola pacientke aplikovaná prvá dávka ixekizumabu podľa štandardnej dávkovacej schémy, ktorá trvá dodnes. Už po prvej aplikácii ixekizumabu došlo k výraznému zlepšeniu klinického nálezu psoriázy s postupnou úplnou regresiou psoriázy na PASI 1 a zlepšeniu kvality života pri znížení bolestivosti kĺbov. Pacientka aktuálne z uvedenej liečby výrazne profituje (Obr. 1 – 6).

Diskusia

Vzhľadom na ciele inhibíciu interleukínu 17A, ktorý zohráva zásadnú úlohu v patogenéze ochorení ložiskovej psoriázy aj psoriatickej artritídy, ixekizumab sa ukazuje ako kľúčový terapeutický nástroj v ich liečbe. Viaceré klinické štúdie potvrdili jeho vysokú účinnosť, s významným zlepšením kožných lézií (PASI 90 a PASI 100) a znížením zápalových prejavov artritídy. Ixekizumab preukázal superioritu voči ADA v primárnom ciele štúdie: súčasné dosiahnutie odpovede ACR 50 a PASI 100 v 24. týždni [3]. Dôležitým aspektom je rýchlosť nástupu účinku, pričom mnoho pacientov hlási zlepšenie už v priebehu prvých týždňov liečby. V tomto prípade bola zaznamenaná dobrá tolerancia liečby bez závažných vedľajších účinkov, čo korešponduje s údajmi z klinického skúšania aj RWE údajov. Liečba ixekizumabom dosahuje vysoký podiel pacientov s vyčistením kože verzus nové biologické lieky aj v prebiehajúcej štúdii PSOHO [4]. Niektoré štúdie však poukazujú na zvýšené riziko infekcií pri dlhodobej liečbe biologikami, preto je dôležité starostlivo monitorovať pacienta počas liečby. U pacientov s ložiskovou psoriázou a psoriatickou



Obr. 1 • Pred nastavením na liečbu ixekizumabom (2020)



Obr. 2 • Pred nastavením na liečbu ixekizumabom (2020)

artritídou je potrebné zväžiť aj ďalšie komorbidity, ktoré môžu ovplyvniť účinnosť a toleranciu liečby. Ixekizumab bol účinný u pacientov doteraz neliečených biologickou liečbou, ale aj u pacientov, u ktorých biologická liečba zlyhala [5]. Ixekizumab sa v praxi osvedčuje ako účinný a relatívne bezpečný liek. V tomto kontexte je nevyhnutná spolupráca medzi dermatológom a reumatológom pri nastavovaní optimálneho liečebného plánu.

Tento prípad ilustruje dôležitosť multidisciplinárneho prístupu a pravidelného hodnotenia efektivity a bezpečnosti liečby.

Záver

Liečba ixekizumabom preukázala významný klinický prínos u pacientky, ktorej dlhodobé ťažkosti s ložiskovou psoriázou a psoriatickou artritídou významne znižovali kvalitu života. Po zahájení terapie sa stav pokožky výrazne zlepšil a bolestivé prejavy artritídy ustúpili. Vďaka tomu sa pacientka mohla vrátiť k bežným denným aktivitám, ktoré predtým nebola schopná vykonávať. Ixekizumab predstavuje účinnú možnosť liečby pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná aj biologická liečba. Podčiarkuje dôležitosť individualizovanej biologickej liečby pri zlepšovaní nielen klinického stavu, ale aj celkovej kvality života.



Obr. 4 • Aktuálne pri štvorročnej liečbe ixekizumabom (2024)



Obr. 3 • Pred nastavením na liečbu ixekizumabom (2020)



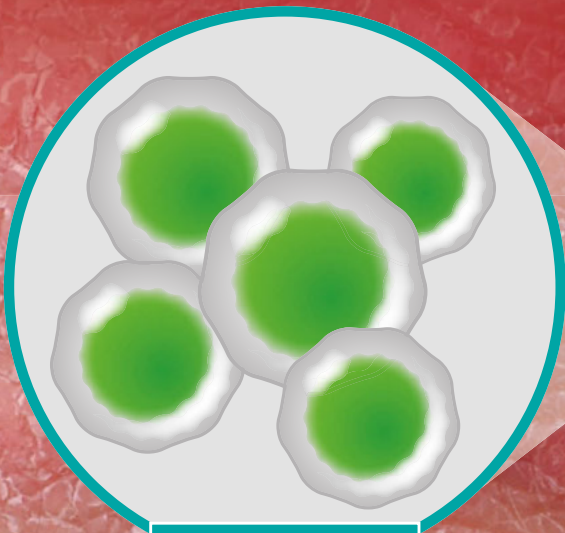
Obr. 5 • Aktuálne pri štvorročnej liečbe ixekizumabom (2024)



Obr. 6 • Aktuálne pri štvorročnej liečbe ixekizumabom (2024)

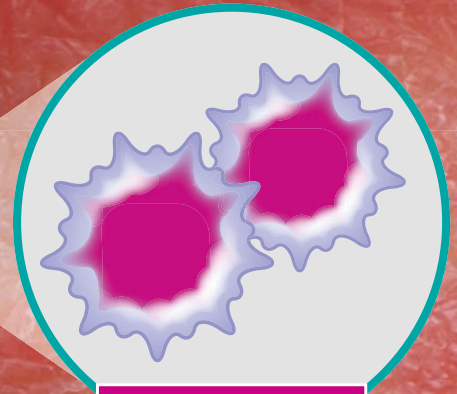
Literatúra

1. Global Burden of Disease Study; 2019. The Global, Regional and National Burden of Psoriasis: Result and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. *Frontiers in Medicine*, 2022.
2. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *ArthritisRes*. 2002;4 Suppl 3(Suppl 3): 265-272.
3. SPC Taltz, 6/2023.
4. Piaserico S, Riedl E, Pavlovsky L, et al. Comparative effectiveness of biologics for patients with moderate-to-severe psoriasis and special area involvement: week 12 results from the observational Psoriasis Study of Health Outcomes (PSOHO). Supplementary material. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10:1185523



bunka Treg
protizápalová

Preukázateľné zachovanie počtu Treg buniek²



bunka Trm
prozápalová

Významná redukcia počtu Trm buniek už od 4. týždňa liečby¹

Treg: regulačné T-bunky (regulatory T cells); Trm: pamätová bunka (Tissue-resident memory T cells)

Skrátená informácia o lieku TREMFYA[®]

Názov lieku a lieková forma: Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere. **Účinná látka:** Každá naplnená injekčná striekačka, resp. každé naplnené injekčné pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku. **Indikácie*:** Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelých, ktorí sú kandidátni na systémovú liečbu. Tremfya samotná alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (DMARD) nebola dostatočná alebo ju netolerovali. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Dávkovanie a spôsob podávania*:** **Ložisková psoriáza:** Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov (q8w). Ukončenie liečby sa má zväziť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby. **Psoriatická artritída:** Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. U pacientov s vysokým rizikom poškodenia kĺbov možno podľa klinického úsudku zväziť dávku 100 mg každé 4 týždne (q4w). V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď ani po 24 týždňoch liečby, sa má zväziť ukončenie liečby. Tremfya je určená na subkutánne použitie. Podrobné informácie nájdete v SPC. **Špeciálne skupiny pacientov*:** Nie je potrebná úprava dávky u pacientov vo veku ≥ 65 rokov. O pacientoch vo veku ≥ 65 rokov, resp. ≥ 75 rokov sú dostupné obmedzené, resp. veľmi obmedzené informácie. Použitie Tremfye sa neskúmalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Bezpečnosť a účinnosť Tremfye u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. **Osobitné upozornenia*:** Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Guselkumab môže zvýšiť riziko infekcie. Pred začatím liečby sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulóza liečba sa má zväziť pred začatím liečby u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie. Niektoré vážne reakcie z precitlivenosti sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytnú reakcie z precitlivenosti, podávanie guselkumabu sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby sa má zväziť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným guselkumabom sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou sa pozorovala zvýšená incidencia zvýšených hodnôt pečenečných enzýmov u pacientov liečených guselkumabom q4w v porovnaní s pacientmi liečenými guselkumabom q8w alebo placebom. Pri predpisovaní guselkumabu q4w pri psoriatickej artritíde sa odporúča vyhodnotenie pečenečných enzýmov na začiatku liečby a naďalej v rámci bežnej liečby pacienta. Ak sa spozoruje zvýšenie alanínaminotransferázy [ALT] alebo aspartátaminotransferázy [AST] a existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, liečba sa má dočasne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevytlúči.* Podrobné informácie nájdete v SPC. **Nežiaduce účinky*:** Najčastejšou nežiaducou reakciou boli infekcie dýchacích ciest. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou boli do 24. týždňa v skupinách liečených guselkumabom častejšie hlásené nežiaduce udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz* (8,6 % v skupine s režimom q4w a 8,3 % v skupine s režimom q8w) ako v skupine s placebom (4,6 %) a takisto bola častejšie hlásená nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov v skupine liečenej guselkumabom (0,9 %) ako v skupine s placebom (0 %). Počas 1 roka boli nežiaduce udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz hlásené u 12,9 % pacientov v skupine s režimom q4w a u 11,7 % pacientov v skupine s režimom q8w a nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená u 0,9 % pacientov liečených guselkumabom (po 24. týždni nebola skupina s placebom).* Podrobné informácie nájdete v SPC. **Predávkovanie*:** V prípade predávkovania sa musí pacient sledovať, či sa u ňo neobjavia akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, a okamžite sa musí podať vhodná symptomatická liečba. **Interakcie:** Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450. Bezpečnosť a účinnosť guselkumabu v kombinácii s imunosupresívami, vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa v štúdiách so psoriázou nezhodnotili. **Fertilita, gravidita a laktácia*:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu Tremfye počas gravidity. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo nepoužívať liečbu Tremfyou so zretelom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Tremfya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Balenie:** Tremfya je dostupná v baleniach obsahujúcich jednu naplnenú injekčnú striekačku a v multibaleníach obsahujúcich 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky, alebo v balení obsahujúcom jedno naplnené injekčné pero a v multibalení obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné perá. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C), chrániť pred mrazom a svetlom. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko. **Registračné čísla:** EU/1/17/1234/001, EU/1/17/1234/002, EU/1/17/1234/003, EU/1/17/1234/004. **Dátum poslednej revízie textu*:** 06/2024

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

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

Literatúra: 1. Angsana J, et al. Higher IL-10+ T cell and Treg cell counts in psoriatic skin are associated with super response to guselkumab: data from the Phase 3 b GUIDE trial. Poster presented at ISID 2023; Tokyo, Japan; 10–13 May 2023. 2. Mehta H, et al. Differential changes in inflammatory mononuclear phagocyte and T-cell profiles within psoriatic skin during treatment with guselkumab vs. Secukinumab. J Invest Dermatol. 2021;141:1707–1718. 3. SPC: Súhrn charakteristických vlastností lieku TREMFYA[®] 6/2024. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-pro>

Včasná liečba psoriázy

Early treatment of psoriasis

Sližková, B.

Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava

korešpondencia: barbor.slizkova@gmail.com

Súhrn

Ukazuje sa, že včasná adekvátna liečba predstavuje dôležitý aspekt v manažmente pacientov so psoriázou. Realizované štúdie naznačujú lepší efekt liečby pri začatí biologickej liečby do dvoch rokov od prvých príznakov ochorenia [2]. Pacienti so psoriázou majú do veľkej miery ovplyvnenú kvalitu života, avšak s aktuálnymi možnosťami liečby ako sú biologiká sa terapeutické ciele posúvajú k dosahovaniu odpovede PASI 90 a PASI 100, teda kože takmer alebo úplne bez prejavov psoriázy. Výzvou stále zostávajú ťažko liečiteľné lokalizácie. Prezentujeme liečebný efekt guselkumabu na palmoplantárnu a nechtovú psoriázu, ktoré konfrontujeme s výsledkami klinických skúšaní.

Kľúčové slová: psoriasis vulgaris, biologická liečba, guselkumab

Abstract

It turns out that early adequate treatment of psoriasis represents an important aspect in the management of our patients. Realized studies indicate a better treatment effect when biological treatment is started within two years of the first symptoms. Psoriasis patients have a greatly affected quality of life, but with current treatment options, therapeutic targets are shifting towards achieving a PASI 90 and PASI 100 response, i.m. skin almost or completely free of psoriasis. Hard-to-treat localizations still remain a challenge. We present the therapeutic effect of guselkumab on palmoplantar and nail psoriasis, which we compare with the results of clinical trials.

Key words: psoriasis vulgaris, biological treatment, guselkumab

Úvod

Psoriáza je ochorenie imunologicky mediované so znakmi autoimunity, mediované T-bunkami. V etiológii sa uplatňuje genetická predispozícia. Dôležitú úlohu zohrávajú tiež spúšťače ochorenia, tzv. trigery. Patogenéza psoriázy je sprostredkovaná cez zápalovú kaskádu, ktorá je charakterizovaná nadprodukciou IL-23 cytokínu, vyúsťujúcej do diferenciácie patologických T-bunkových klonov, čo vedie k nadprodukcii cytokínov TNF-alfa a IL-17. Tieto cytokíny sú súčasťou TNF/IL-23/IL-17 zápalovej osi, spôsobujúcej vznik psoriatických lézií [1]. Terapeutickým cieľom je použiť molekulu s úplnou sanáciou klinických prejavov psoriázy. Splnením tohto cieľa je celé spektrum vysokoúčinných molekúl zo skupiny biologík – adalimumab, certolizumab pegol, sekukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, ktoré máme v súčasnosti k dispozícii. Blokátory IL-23 predstavujú bezpečnú a účinnú liečbu psoriázy. Aktuálne v prvej línii je k dispozícii guselkumab, monoklonálna plne humánna protilátka triedy IgG1, ktorá viaže interleukín 23 a blokuje tak väzbu a signalizáciu IL-23 cez jeho receptor. Včasná adekvátna liečba predstavuje účinnú stratégiu na zlepšenie kvality života pacientov so psoriázou [2].

Kazuistika

60-ročný pacient so psoriázou od roku 2021. U pacienta okrem chronickej ložiskovej formy psoriázy bola tiež prítomná psoriáza nechtov, s pittingom a distálnou onycholýzou. V rodine matka mala asi psoriázu, inak je rodinná anamnéza na psoriázu negatívna. Fajčí 10 – 15 cigariet denne, z alkoholu preferuje pivo. Lieči sa na diabetes mellitus 2. typu, má nadváhu (BMI 27), okrem toho bola pozorovaná elevácia hepatálnych enzýmov ALT 1.38 ukat/l (norma do 0,73 ukat/l), AST 1.46 ukat/l (norma 0,1 – 0,85 ukat/l), GMT 6.21 ukat/l (norma do 0,85 ukat/l). Doteraz bol liečený len lokálne, pre eleváciu hepatálnych enzýmov bola kontraindikovaná konvenčná systémová liečba. Pred zahájením biologickej liečby bol pacient liečený fototerapiou (UVB 311) bez efektu. Nastavený na liečbu guselkumabom bol pri PASI 13.9 (Obr. 1, 2, 3), pričom mal psoriázou výrazne postihnuté chrbytyrúk, tiež palmárnu lokalizáciu. U pacienta bol pozvoľný nástup účinku tak, že v 12. týždni po dvoch podaniach guselkumabu bol kožný nález zlepšený, PASI dosahovalo 5.5. Pri liečbe IL-23 blokátormi sa všeobecne predpokladá, že ich nástup účinku môže byť pomalší. Pri ďalšej kontrole v 16. týždni liečby mal PASI 4, v 20. týždni po štvrtom podaní lieku bol už bez klinických prejavov psoriázy a v 28. týždni boli úplne sanované prejavy psoriázy.

Na koži boli viditeľné iba hyperpigmentácie (Obr. 4, 5) v miestach pôvodných prejavov psoriázy. Nechty začali rásť už v 12. týždni a v 28. týždni boli úplne vyrastené bez známok psoriázy. V 20. týždni pri kontrolných biochemických odberoch bol zaznamenaný výrazný vzostup hepatálnych enzýmov oproti východiskovým hodnotám – AST 3.60 ukat/l, ALT 2.70 ukat/l, GMT 19.88 ukat/l. Pacient priznal alkoholový exces, odporúčaná mu bola prísna abstinencia. Elevácia hepatálnych enzýmov bola preto daná do súvislosti s alkoholovým excesom a nie do súvislosti s liečbou guselkumabom. Aktuálne je pacient po roku liečby guselkumabom s pretrvávajúcim efektom, hepatálne enzýmy boli už v rámci referenčných hodnôt. Pacient je veľmi spokojný, nehanbí sa pracovať v kolektíve, zlepšila sa mu nielen kvalita života ale aj sociálno-ekonomický status.

Diskusia

Z klinickej štúdie GUIDE vyplýva, že čím skôr sa začne pacient liečiť cieľenou liečbou, tým je väčšia pravdepodobnosť dosiahnutia kože úplne bez prejavov psoriázy. Do štúdie GUIDE boli zaradení pacienti so stredne závažnou až závažnou ložiskovej psoriázou. V prvej časti tejto štúdie boli pacienti rozdelení podľa dĺžky trvania ochorenia na skupinu s krátkym trvaním ochorenia (≤ 2 roky) a skupinu s dlhým trvaním ochorenia (> 2 roky), pričom dostávali guselkumab 100 mg v týždni 0, 4, 12 a 20. Tí, ktorí dosiahli úplné vyčistenie pokožky (odpoveď PASI 100) v týždni 20 a v týždni 28 boli definovaní ako „super respondéri“. Viac ako tretina všetkých pacientov na terapii guselkumabom dosiahla odpoveď PASI 100 (PASI 0) v týždni 20 a v týždni 28. Odpoveď PASI 100 („super response“) bola významne vyššia u skupiny pacientov s krátkym trvaním ochorenia v porovnaní so skupinou pacientov s dlhým trvaním ochorenia (> 2 roky) [2]. Tento údaj koreluje aj s prezentovanou kazuistikou, kde pacient so psoriázou v trvaní 2 rokov dosiahol status „super respondéra“, aj napriek pozvoľnému nástupu účinku. Dlhodobá a vysoká terapeutická odpoveď na kožný nález s priaznivým bezpečnostným profilom bola dokázaná v priebehu 5 rokov v klinických štúdiách VOYAGE1 a VOYAGE2 [3]. Guselkumab predstavuje vhodnú možnosť liečby napríklad aj u pacientov s hepatálnymi postihnutím. Aj u prezentovaného pacienta pozorovaná elevácia hepatálnych enzýmov nesúvisela s liečbou guselkumabom. V klinickom skúšaní ECLIPSE preukázal guselkumab konzistentnú odpoveď PASI 90 naprieč rôznymi lokalitami ochorenia [4], čo možno vidieť aj v prezentovanej kazuistike, kedy došlo k úplnému vyhojeniu prejavov psoriázy na chrbtoch rúk a dokonca aj v palmárnej oblasti. V klinických skúšaní dosiahlo NAPSI 0, teda nechty bez prejavov ochorenia v 16. týždni 18 % pacientov, pričom výsledky sa zlepšujú až do 28. týždňa [5]. U prezentovaného pacienta sa nechty začali zlepšovať v 12. týždni a v 28. týždni boli úplne sanované s NAPSI 0.



Obr. 1 • Psoriáza s PASI 13,9 pred biologickou liečbou, pohľad na predlaktie a brucho



Obr. 2 • Psoriáza prstov rúk a nechtov pred biologickou liečbou

Pacienti so psoriázou nechtov majú zvýšené riziko rozvoja psoriatickej artritídy. Najnovšie údaje poukazujú na to, že práve IL-23 inhibítory môžu znižovať riziko rozvoja psoriatickej artritídy, čo bolo jedným z aspektov aj pri výbere liečby u prezentovaného pacienta [6].



Obr. 3 • Psoriáza dolných končatín pred biologickou liečbou, PASI 13,9



Obr. 4 • Psoriáza predlaktí a brucha po 28. týždni biologickej liečby, PASI 0



Obr. 5 • Psoriáza prstov rúk po 28. týždni biologickej liečby s úplnou sanáciou nechtov, NAPSÍ 0

Záver

Psoriáza nie je len ochorenie kože, do veľkej miery ovplyvňuje kvalitu života pacientov a je spojená s radou komorbidít. Esenciálnou je včasná adekvátna liečba a správna diagnostika. Kazuistika z reálnej klinickej praxe, pacienta liečeného guselkumabom, podporuje výsledky z klinických štúdií, poukazuje na priaznivý efekt liečby guselkumabom u pacientov so psoriázou dokonca aj pri postihnutí ťažko liečiteľných oblastí, akými sú palmoplantárna oblasť a psoriatické postihnutie nechtov. Pre priaznivý bezpečnostný profil je indikovateľná liečba guselkumabom aj u polymorbidných pacientov. Liečba psoriázy prezentovanému pacientovi zabezpečila dlhodobý stav čistej kože, aj spomínaných ťažko liečiteľných oblastí a v neposlednom rade zlepšenie kvality života.

Literatúra

1. Ten Bergen LL, Petrovic A, Krogh Aarebrot A, Appel S. The TNF/IL-23/IL-17 axis-Head-to-head trials comparing different biologics in psoriasis treatment. *Scand J Immunol.* 2020 Oct;92(4):e12946. doi: 10.1111/sji.12946. PMID: 32697374.
2. Schäkel K, et al. Early disease intervention with guselkumab in psoriasis leads to a higher rate of stable complete skin clearance ('clinical super response'): Week 28 results from the ongoing phase IIIb randomized, double-blind, parallel-group, GUIDE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Oct; 37(10):2016-2027. doi: 10.1111/jdv.19236. Epub 2023 Jul 18.

3. Reich K, Gordon KB, Strober BE, Armstrong AW, Miller M, Shen YK, You Y, Han C, Yang YW, Foley P, Griffiths CEM. Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2. *Br J Dermatol*. 2021 Dec;185(6): 1146-1159. doi: 10.1111/bjd.20568. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34105767.
4. Langley RG, et al. 28th EADV Congress; October 9-13, 2019; Madrid, Spain.
5. Orbai AM, Chakravarty SD, You Y, Shawi M, Yang YW, Merola JF. Efficacy of Guselkumab in Treating Nails, Scalp, Hands, and Feet in Patients with Psoriasis and Self-reported Psoriatic Arthritis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Nov; 13(11): 2859-2868. doi: 10.1007/s13555-023-01012-z. Epub 2023 Sep 15. PMID: 37713133; PMCID: PMC10613182.
6. Singla S, Putman M, Liew J, Gordon K. Association between biological immunotherapy for psoriasis and time to incident inflammatory arthritis: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. Published online March 20, 2023. doi:10.1016/S2665-9913(23)00034-6

*Tento článok vznikol s podporou spoločnosti Johnson & Johnson, s.r.o.
EM-165970*

Dermatózy asociované s diabetes mellitus a liečba metformínom

Dermatoses associated with diabetes mellitus and the treatment with metformin

Breznická, M.¹, Péčová, K. jr.¹, Vorčáková, K.¹, Péč, J. jr.²

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

²Oddelenie intervenčnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych ochorení v Bratislave

korešpondencia: breznicka.maria1@gmail.com

Súhrn

Autori analyzujú problematiku výskytu dermatologických ochorení asociovaných s diabetes mellitus, najčastejšie jeho druhý typ. Uvádzajú stručný prehľad možného vplyvu glukózy a inzulínu na jednotlivé štruktúry dermis. Ochorenia asociované s diabetes mellitus, na základe literárnych údajov, rozdeľujú do 5. skupín: 1. diabetická angiopatia a neuropatia; 2. infekcie kože a povrchových slizníc; 3. imunologicky mediované dermatózy; 4. metabolizmom vyvolané dermatózy; 5. dermatózy vyvolané inzulínom ako lokálne reakcie kože na inzulín a systémový alergický erytém, lipoatrofia, lipohypertrofia.

Autori upozorňujú na refraktérnosť liečby niektorých z uvedených ochorení, nakoľko nie každá úprava glykémie môže mať benefit v ich liečbe. Zvlášť sa venujú problematike metformínu v liečbe hidradenitis suppurativa.

Kľúčové slová: diabetes mellitus, diabetická angiopatia a neuropatia, infekcie kože a povrchových slizníc, imunologicky mediované dermatózy, metabolizmom vyvolané dermatózy, dermatózy vyvolané inzulínom, metformín

Abstract

The authors analyse the dermatological diseases associated with diabetes mellitus, most frequently with DM2. They give a briefly survey of possible influences of the glucose and insulin on particular structures of the dermis.

On the basis of literature data, they divide the diseases associated with diabetes mellitus into the 5 groups: 1. diabetic angiopathy and neuropathy; 2. skin infections and infections of surface mucosa; 3. immunologically mediated dermatoses; 4. dermatoses initiated by metabolism; 5. dermatoses initiated by insulin.

The authors call attention to the refractory treatment some of the mentioned diseases because not each arrangement of glycaemia can have a benefit in the treatment. Metformin in successful treatment of hidradenitis suppurativa.

Key words: diabetes mellitus, diabetic angiopathy and neuropathy, skin infections and infections of surface mucosa, immunologically mediated dermatoses, dermatoses initiated by metabolism, dermatoses initiated by insulin, metformin

Úvod

Problematika dermatologických ochorení a diabetes mellitus (ďalej DM) je zaujímavá s množstvom nejasností. V dermatológii je veľa dermatóz, ktoré viacmenej môžu s diabetom súvisieť, nakoľko môžu diabetu predchádzať a vtedy by sme ich mohli považovať aj za akýsi marker ochorenia, alebo sa súčasne s ním vyskytovať a navzájom sa ovplyvňovať. Kožné manifestácie diabetu postihujú 54 – 56 % pacientov s DM 1. typu, 60 – 71 % pacientov s DM 2. typu [1]. Diabetes je často asociovaný s dvoma dermatózami – psoriázou a hidradenitis suppurativa. Výskumom patogenézy týchto chorôb sa v posledných rokoch objavilo veľa nových poznatkov. Obidve dermatologické ochorenia sú najčastejšie asociované s metabolickým

syndrómom, a preto jedným z prvých vyšetrení psoriázy a hidradenitis suppurativa je stanovenie glykovaného hemoglobínu. V prípade jeho pozitivity môžeme dosiahnuť dobrý liečebný efekt napríklad v liečbe hidradenitis suppurativa (ďalej HS) metformínom.

Koža a sacharidy

Sacharidy sú v koži súčasťou mnohých základných molekúl podielajúcich sa na tvorbe štruktúr dermis a pri funkciách kože. Nachádzajú sa v proteínoch (glykoproteíny, proteoglykány), vo veľkých polysacharidoch (glykogén, mukopolysacharidy – glykozaminoglykány – ako kyselina hyalurónová, chondroitínsulfát, dermatánsulfát a heparán, glykoproteíny),

v určitých lipidoch (glykolipidy) a v nukleových kyselinách. Sacharidy sa vyskytujú v obaloch bunkových membrán (glykokalyx), sú inkorporované do desmozómov (adhézne molekuly), plazmatických membrán, bazálnych membrán, do spojivového tkaniva dermy (kolagén, laminín, fibronektín) a do bunkových organel.

Dermis a glukóza

Glukóza je transportovaná do keratinocytov (na rozdiel od iných buniek a tkanív) plazmatickou membránou voľne s vodou a s inými malými molekulami, teda bez spoluúčasti inzulínu, hexokinázy, alebo fosforylácie. Utilizácia glukózy v keratinocytoch je merateľná a je proporcionálna jej koncentrácii v substráte, narastá v prípadoch epidermálnej proliferácie (psoriáza, hojenie rán). Okrem keratínu v keratinocytoch môžu glukózu viazať tiež hemoglobín, kolagén, elastín, myelínové pošvy nervových buniek a podobne. U diabetikov koncentrácia glukózy v koži nalačno závisí od sérových hladín glukózy a menia sa vlastnosti tkanív. Pri vysokých glykémiiach prebieha glykozylácia bielkovín intenzívnejšie, dochádza k tvorbe ireverzibilných produktov pričom sa uvedené bielkoviny stávajú menejcennými, čo môže vyústiť do angiopatie, retinopatie, nefropatie aj neuropatie, ktorá býva sprevádzaná poruchou funkcie potných a mazových žliaz. Senzitívna neuropatia vedie k poruche vnímania tepla, tlaku, bolesti. Motorická neuropatia vedie k atrofii svalov, predovšetkým dolných končatín. Proces glykozylácie proteínov teda mení vlastnosti tkanív, dochádza ku zhrubnutiu kolagénu, stráca sa elastika a mení sa štruktúra epidermis [2]. Všetky uvedené procesy a zmeny vedú ku vzniku tzv. diabetickej dermopatie prejavujúcej sa pruritom kože, zvýšenej tuhosti a suchosti kože, náchylnosti ku vzniku infekcií, zhoršením hojenia rán a podobne [3].

Epidermis a inzulín

Inzulín má však veľmi dôležitú úlohu pri metabolizme glukózy v epiderme. Dôkazom sú receptory inzulínu na bunkách epidermy, ako aj pozorovanie abnormálneho rastu epidermy pri acanthosis nigricans, sprevádzajúcu viaceré syndrómy inzulínovej rezistencie, kde sú inzulínové receptory abnormálne, prípadne blokované. Za takýchto podmienok kompenzačne rezultuje vzostup cirkulujúceho inzulínu, ktorý sa môže viazať na receptory bunky pre „insulin-like“ rastový faktor, následkom čoho nastáva hyperplázia buniek (v našom prípade epidermy).

Niektoré ochorenia kože sú viac asociované s určitým typom diabetes mellitus (ďalej DM), a preto uvádzame stručný prehľad typov DM (Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1 • Typy diabetu

DM 1. typ	autoimunitný, idiopatický
DM 2. typ	inzulínová rezistencia, porucha sekrécie inzulínu
Gestačný DM	
Špecifické typy DM	genetické poruchy funkcie B-buniek, poruchy účinku inzulínu, choroby pankreasu, endokrinopatie s nadprodukciou kontraregulačných hormónov, infekcie, zriedkavé formy imunitne podmieneného DM, genetické syndrómy asociované s DM, DM indukovaný liekmi, chemikáliami

Najčastejšie dermatózy asociované s DM je možné podľa etiológie, resp. poškodenia tkanív rozdeliť do piatich základných skupín združujúcich relatívne podobné dermatózy (Tabuľka č. 2, 3).

Tabuľka č. 2 • Zvýšený výskyt diabetes mellitus pri niektorých dermatózach a dermatologických afekciách

I. Diabetická angiopatia a neuropatia diabetická noha, ulcerácie nôh, diabetická bulóza, eryzipelodný erytém, diabetická rubeóza [4]
II. Infekcie kože a povrchových slizníc bakteriálne, mykotické a vírusové [5, 6, 7]
III. Imunologicky mediované dermatózy necrobiosis lipidica diabetorum, granulare anulare disseminatum, scleredema diabetorum, pemphigoid, vitiligo, psoriasis vulgaris, hidradenitis suppurativa (Obr. 1, 2), lichen ruber planus, reaktívna perforujúca kolagenóza [8, 9]
IV. Metabolizmom vyvolané dermatózy syndróm žltých nechtov a voskovej kože, diabetické tuhnutie kĺbov, eruptívne xantómy kože, keratoderma, hemochromatóza, porphyria cutanea tarda [10]
V. Dermatózy vyvolané inzulínom acanthosis nigricans, fibroma molle – mnohopočetné, spojené s obezitou, lipodystrofie – lokálne reakcie kože na inzulín a systémový alergický erytém, lipoatrofia, lipohypertrofia [11]

Tabuľka č. 3 • Klasifikácia kožných manifestácií diabetes mellitus podľa Romana [1]

Kožné ochorenia so slabou až silnou asociáciou s DM	acanthosis nigricans, mnohopočetné fibroma molle, syndróm voskovej kože a tuhých kĺbov, scleredema diabetorum, xantóza, vitiligo, psoriáza, lichen ruber planus, pemphigoid, reaktívna perforujúca kolagenóza, pyoderma gangrenosum, necrobiosis lipoidica, granuloma anulare
Infekčné ochorenia kože	vírusové: herpes simplex, herpes zoster, Kaposiho sarkóm
	bakteriálne: abscedujúca folikulitída, furunkul, karbunkul, erythrasma, erysipel, nekrotizujúca fascitída
Kožné ochorenia súvisiace s diabetickou angiopatiou a neuropatiou	diabetická rubeóza, diabetická dermatopatia, diabetická bulóza, eryzipeloidný erytém a syndróm diabetickej nohy
Kožné ochorenia asociované s liečbou DM (dermatózy vyvolané perorálnymi antidiabetikami, subkutánnymi hypoglykemickými látkami a inzulínom)	makulopapulózny exantém, žihľavka, angioedém, alergická vaskulitída, alergická reakcia v mieste vpichu, lipodystrofia

Metformín v liečbe hidradenitis suppurativa a diabetes mellitus

Hidradenitis suppurativa (ďalej HS) je chronické rekurentné zápalové ochorenie kože postihujúce vlasové folikuly, vedúce k výraznému zhoršeniu funkčného stavu pacienta. Manifestuje sa obvykle po puberte bolestivými uzlami, abscesmi a neskôr suppurujúcimi fistulami, tiež jazvami predilekčne v axilárnej, ingvinálnej a genitoanálnej oblasti (podľa definície z Dessau, Nemecko, 2006). Hidradenitis suppurativa je často sprevádzaná obezitou, metabolickým syndrómom, diabetom, zníženou glukózovou toleranciou, inzulínovou rezistenciou (Obr. 1, 2) s možným výskytom syndrómu polycyklických ovárií (PCOS) [12].

Metformín (syntetický biguanid) sa ako antidiabetický liek používa už viac ako 60 rokov a za toto obdobie sa stal akýmsi „aspirínom“ diabetológie. Podľa aktuálnych odporúčaní liečby diabetes mellitus 2. typu (ďalej DM2) ostáva metformín liekom prvej voľby, pričom do kombinácie s ním sa dôrazne odporúčajú nové antidiabetické lieky zahŕňajúce antagonisty receptorov pre glukagónu podobný peptid-1 (GLP-1RA) a inhibítory sodíkovo-glukózového receptora-2 (SGLT-2) s dokázaným kardioprotektívnym a nefroprotektívnym účinkom, nakoľko jeden z dôležitých aspektov liečby DM2 je posúdenie kardiovaskulárnej bezpečnosti a kardioprotektívneho účinku jednotlivých antidiabetických liekov [13, 14, 15]. Metformín sa stal liekom prvej voľby u všetkých pacientov s DM2 vďaka dokázanému kardiovaskulárnemu benefitu v štúdií UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Táto štúdia u pacientov s DM2 potvrdila, že intenzifikácia liečby sa spája s významnou redukciou mikrovaskulárnych

komplikácií, hodnotených ako incidencia retinopatie, albuminúrie alebo celej skupiny mikroangiopatií. V prípade makrovaskulárnych komplikácií však došlo iba k štatisticky nesignifikantnému poklesu zníženia rizika kardiovaskulárnych chorôb a mortality súvisiacej s DM2 o 16 %. Iba v podskupine pacientov s nadhmotnosťou liečených metformínom sa potvrdilo signifikantné zníženie výskytu infarktu myokardu o 39 % a mortality súvisiacej s DM2 o 42 %.

Podľa medzinárodných štandardov liečba metformínom je kontraindikovaná až pri poklese odhadovanej efektivity glomerulárnej filtrácie (eGFR) menej ako 0,5 ml/s 1,73 m². Pri poklese eGFR pod 0,75 ml/s 1,73m² by sa nemala zahajovať nová liečba metformínom a pri pokračovaní liečby treba zvážiť benefity a riziko jeho ďalšieho podávania. V prípade podania jódových kontrastných látok treba užívanie metformínu prerušiť pri eGFR v rozmedzí 0,5 – 1,0 ml/s 1,73m². V prípade chronického ochorenia obličiek by sa nová liečba metformínom nemala začínať a u liečených pacientov by sa dávka metformínu mala znížiť na polovicu. Metformín je kontraindikovaný až pri ťažkej renálnej insuficiencii (eGFR menej ako 0,5 ml/s).

Metformín pôsobí viacerými cestami [1], brzdí hepatálnu glukoneogénu, zvyšuje utilizáciu glukózy vo svaloch, limituje intestinálnu absorpciu glukózy, znižuje inzulínovú rezistenciu [16]. Liečba metformínom sa spája s miernym poklesom telesnej hmotnosti. Cestou aktivácie 5' adenosínmonofosfátom aktivovanej proteínovej kinázy (AMPK) a zvýšením adiponektínu ako endogénneho aktivátora AMPK sa metformín podieľa aj na priaznivej remodelácii tukového tkaniva, vrátane zníženia viscerálnej adipozity, ako hlavného etiopatogenetického faktora

navodenia inzulínovej rezistencie. Metformín znižuje hladinu lipidov, znižuje hladinu mužských hormónov pri syndróme PCOS a spomaľuje starnutie organizmu [17]. Evidentne znižuje produkciu proinflamačných cytokínov, ktoré sa podieľajú na patogenéze hidradenitis suppurativa (IL-17, TNF-alfa) [18]. Metformín sa podáva iba perorálne s postupným zvyšovaním dávky, resorbuje sa iba čiastočne (predovšetkým tenkým črevom), a preto farmakologicky účinná dávka sa dosiahne po podávaní 500 mg až 2500 mg denne, rozdelených do 3 dávok [19]. Polčas rozpadu metformínu je 1,5 – 4 hodiny [19]. Metformín je transportovaný do buniek cestou organických katiónov, ktoré počas transportu interagujú s inými transportnými katiónmi ako sú inhibítory protónovej pumpy [19]. Metformín sa nemetabolizuje a viac ako 80 % perorálnej dávky sa vylučuje močom a stolicou v nezmenenej podobe v priebehu celých 24 hodín [19], môže sa podávať deťom starším ako 10 rokov, metformín tiež prechádza placentou. Ako nežiaduci účinok sa zriedka pozoruje laktoacidóza a tiež signifikantné obličkové zlyhanie. Metformín na základe prebiehajúcich štúdií sa ukazuje ako liek s benefitom na liečbu HS [12, 20].

Imunomodulačné účinky metformínu sa v súčasnosti potvrdili pri pandémii infekcie COVID-19, kde u infikovaných osôb s DM2 sa liečba metformínom



Obr. 2 • Ten istý pacient ako na obr. 1. Zo začiatku úspešná liečba HS (Hurley III a diabetes mellitus 2. typu, liečený perorálne metformínom v dávke 850 mg 2-krát denne a adalimumabom molekulou anti-TNF-alfa, ktorá musela byť ukončená na žiadosť NUSCH pre závažný kardiálny nález. Po vysadení anti-TNF-alfa liečby nastala závažná recidíva prejavov HS vo všetkých lokalitách (sérový amyloid – 1100.0 mg/l; norma 0 – 6,4), pravá pazucha. Napriek liečbe pacient umrel na komplikácie diabetu, hidradenitis suppurativa a kardiálneho zlyhania.



Obr. 1 • Zo začiatku úspešná liečba HS (Hurley III) a diabetes mellitus liečený metformínom a tiež adalimumabom molekulou anti-TNF-alfa, ktorá musela byť ukončená na žiadosť NUSCH pre závažný kardiálny nález, po vysadení anti-TNF-alfa liečby závažná recidíva prejavov HS vo všetkých lokalitách (sérový amyloid – 1100.0 mg/l; norma 0 – 6,4), ľavá pazucha

spájala so zníženou závažnosťou ochorenia a mortalitou na COVID-19, ako aj so zníženou hospitalizačnou mortalitou a s nižšou incidenciou rozvoja akútnej respiračnej insuficiencie (ARDS) u žien [21, 22].

Metformín má silný antiproliferatívny účinok aj na nádorové bunkové kultúry in vitro. Protinádorové pôsobenie metformínu zahŕňa zlepšenie inzulínovej rezistencie s následným poklesom hyperinzulinémie a priamy pleiotropný protirastový účinok na nádorové bunky, vrátane indukcie ich apoptózy a inhibície angiogenézy. Metformín aktivuje AMPK spolu so supresormi rastu nádorových buniek, ako sú LKB-1 (Peutz-Jeghersov nádorový supresorový gén, pečeneňová kináza B-1 a p53 supresorový gén) a následnou supresiou aktivátorov proliferácie [23].

Záver

Diabetes mellitus je chronické metabolické ochorenie s rozsiahlym spektrom kožných manifestácií. Vysoká prevalencia dermatologických ochorení u pacientov s DM potvrdzuje ich klinický význam a značný dopad na kvalitu života. Znalosť spektra dermatologickej symptomatológie cukrovky môže

pomôcť včasne identifikovať doposiaľ nediagnostikovaný alebo dekompenzovaný diabetes, a tak včasne začať, prípadne intenzifikovať antidiabetickú liečbu. V poslednom období sa pozorujú nové súvislosti výskytu dermatóz a DM (napr. HS a DM), čo môže mať význam v ich

liečbe, ale tiež v liečbe DM. Metformín sa ako antidiabetický liek používa už viac ako 60 rokov a za toto obdobie sa stal akýmsi „aspirínom“ diabetológie. Podľa aktuálnych odporúčaní liečby diabetes mellitus 2. typu ostáva metformín liekom prvej voľby.

Literatúra

1. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, et al. Skin lesions in diabetes mellitus: Prevalence and clinical correlation. *Diabetes Res Clin Practise* 1998; 39 (2): 101-106.
2. Vohradníková O, Perušicová J. Kožní projevy pri diabetes mellitus. Praha, Maxdorf-Jessenius, 1996, 135.
3. Mahajan S, Korrane RV, Sharma SK. Cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Ind J Dermatol Venerol Leprosy* 2003; 69: 105-108.
4. Frykberg RG. Diabetic foot disorders: a clinical practice guidelines. *J Foot Ankle Surg* 2006; 39(5): 1-60.
5. Palencarova E, Pec J, Plank L, Straka Š, Jesenska Z, Filo V. Phaeohyphomycosis due to *Alternaria* spp. and *Phaeosclera dematioides*: a histopathological study. *Mycoses* 1995; 39: 207-221.
6. Pec J, Minarikova E, Zaborska D, Adamicova K, Krkoska D. Treatment of dermal and subcutaneous phaeohyphomycosis of 55 years' duration. *Int J Dermatol* 2008; 47: 526-529.
7. Babal P, Pec J. Kaposi's sarcoma-still an enigma. *J Eur Acad Dermatol Venereol (JEADV)* 2003; 17: 377-380.
8. Krause WKH. Diabetes mellitus and glucagonoma 121-137. In Krause WKH. *Cutaneous manifestations of endocrine disease*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg; 2009; 197.
9. Pec J, Martinka E, Mogan M, et al. Scleredema diabetorum in patient with LADA. *Eur J Dermatol* 1997; 7: 596-598.
10. Filo V, Buchvald J, Rasochova E, Adamicova K, Plank L, Pec J. Perforating lipoidic necrosis: successful treatment with cyclosporin. *Amer J Dermatol Treatment* 1998; 9: 41-43.
11. Filo V, Pec J. Lipomatosis benigna symmetrica-Launois-Bensaude syndrome. Diagnosis: Launois-Bensaude syndrome (1898). *Eur J Dermatol* 1996; 6: 533-534.
12. Kubba R. Metformin. 28th EADV Congr. 2019; bl 4151
13. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities. *Diabetes Care* 2022; 45(Supl 1): S39-545.
14. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Supl 1): 144-174.
15. American Diabetes Association. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes; 2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Supl 1): 175-184.
16. Arun B, Loffeld A. Long-standing hidradenitis suppurativa treated effectively with metformin. *Clin Exp Dermatol* 2009; 32: 920-921.
17. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1101-1108.
18. Jennings L, Hambley R, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat* 2020; 31: 261-263.
19. Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L, Mikiciuk-Olasik E, Sikora J. Is metformin a perfect drug? Updates in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr Pharm Des* 2017; 23(17): 2532-2550.
20. Tsentemidou A, Vakirlis E, Dimitrios Ioannides IP, Sotiriou E. Metformin in hidradenitis suppurativa: is it worth pursuing further? *Skin Appendage Disord* 2023; 9: 187-190.
21. Jiang N, Chen Z, Liu L, et al. Association of metformin with mortality ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes. A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 173: 108619.
22. Kamyshnyi O, Matskevych V, Lenchuk T, et al. Metformin to decrease COVID-19 severity and mortality: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother* 2021; 144: 112230.
23. Samoš M, Bolek T, Péc MJ, Jurica J, Galajda P, Mokán M. Diabetes mellitus, obezita a srdcové zlyhávanie. P+M, Turany 2022; 307.

REPETITÓRIUM

Granuloma faciale

Adamicová, K.

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

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Definícia

Granuloma faciale (GF), synonymum: granuloma eosinophilicum faciei, je chronické ochorenie s granulómami a neznámou etiológiou. Pripúšťa sa aj ako prejav chronickej fibrotizujúcej vaskulitídy s prítomnosťou eozinofilov (leukocytoklastická vaskulitída). Na tvári tvorí zápalové uzly, alebo plošné ložisko, alebo početnejšie ložiská. Často odoláva terapii.

Výskyt

Chronické ochorenie postihuje najmä dospelých. Častejšie sú postihnutí muži medzi 4. a 5. dekadou života. Ochorenie postihuje väčšinou bielu rasu.

Nevyhnutné črty pre diagnózu

- samostatné alebo viacnásobné asymptomatické červeno-hnedé ložiská na tvári;
- pretrvávajúce a refraktérne na liečbu;
- zmiešaný infiltrát s neutrofilmi, plazmatickými bunkami a eozinofilmi;
- fibrózna vaskulitída: leukocytoklázia s perivaskulárnou a často storiformnou fibrózou.

ICD-10 kód

L92.2 - Granuloma faciale (eozinofilný granulóm kože).

Lokalizácia výskytu

Tvár – čelo, líca a nos – najčastejšie. Extrafaciálne – trup alebo končatiny – menej často.

Patofyziológia

Vaskulitída sprostredkovaná imunitným komplexom. Produkcia IL-5 klonálnymi CD4+ T bunkami, čo vedie k akumulácii eozinofilov.

Etiológia

Do súčasnosti nie je známa.

Klinický nález

Zvyčajne solitárne, ale viacnásobné lézie (pozorované v cca 30 % prípadov).

Červeno-hnedé alebo fialové ložisko/ložiská.

Asymptomatické s občasným svrbením či ľahkým pálením.

Súvisí s eozinofilnou angiocentrickou fibrózou.

Zriedkavé progresívne fibrózne ochorenie sinonazálnych slizničných povrchov.

Typická histopatológia.

Dermatoskopicky

Výrazné folikulárne otvory, belavé pruhy, teleangiektázie a žltohnedé oblasti.

Diferenciálna diagnostika (klinicky)

Sarkoidóza, pseudolymfómy, lupus vulgaris, lymfocytová infiltrácia dermy (sec. Jessner) lupus erythematosus tumidus, fixné liekové exantémy, erythema elevatum et diutinum.

Prognostické faktory

Pretrváva neurčitú dobu a GF je často refraktérne na liečbu. Spontánna regresia je zriedkavá.

Liečba

Prvá línia: Lokálne takrolimus.

Druhá línia: Intralezionálne kortikosteroidy. Kryoterapia.

Refraktérne prípady: Pulzný farebný laser. Dapsone.

Vnútorňá terapia sa vzhľadom k benígnej povahe ochorenia odporúča posudzovať s ohľadom na možné terapeutické riziko.

Histopatologický obraz vo vývoji

Epiderma nie je postihnutá. Subepidermálna zóna je bez zápalu (grenz zone).

1. fáza - perivaskulárny výskyt eozinofilov a neutrofilov s ojedinelými histiocytmi (leukocytová fáza). V iniciálnom štádiu býva prítomná leukocytoklastická vaskulitída.

2. fáza - pribúdajú lymfocyty, polyklonové plazmocyty a mastocyty. Strácajú sa eozinofily a leukocyty. Môže sa objaviť hemosiderín.

3. fáza - v inveterovanom štádiu nastáva fibrotizácia.

Histopatologický obraz - zhrnutie

„Grenz zone“, najvýraznejšia histomorfologická črta GF (podrobnejšie k pojmu – viď nižšie pod článkom).

Difúzny, polymorfný zápalový infiltrát zahŕňa hornú polovicu dermis.

Neutrofilny, plazmatické bunky, eozinofily, lymfocyty a histiocyty.

Leukocytoklázia (karyorrhexis).

Extravazované červené krvinky a hemosiderín.

Fibrinoidná nekróza malých ciev je variabilná.

Perivaskulárna fibróza s infiltrovaním medzi kolagénové zväzky vedie k storiformnej fibróze (posudzovať opatrne – fibrózna vaskulitída sa pozoruje aj pri erythema elevatum diutinum) (Obr. 1, 2, 3, 4, 5, 6).

Priama imunofluorescencia (PIF)

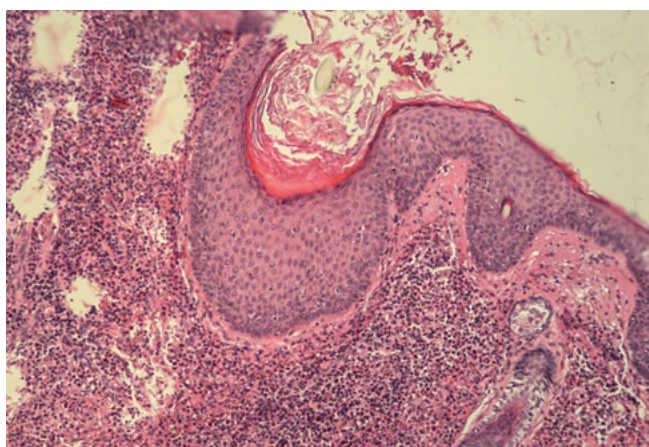
Môže byť prítomné ukladanie depozitov imunoglobulínov IgG, IgA, IgM a komplementu C3/C4 v stenách ciev a na dermoepidermálnom spojení. Prítomnosť a intenzita kolíše prípad od prípadu.

Priebeh ochorenia

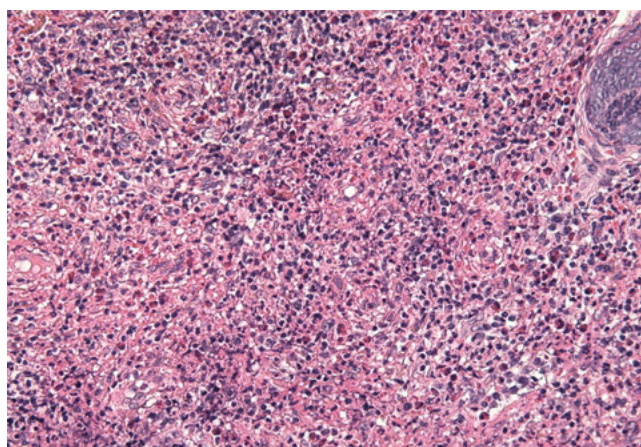
Priebeh ochorenia GF je chronický. Iba málo prípadov je spontánne vyhojených.

Tab. 1 • Diferenciálna diagnostika v biopsii

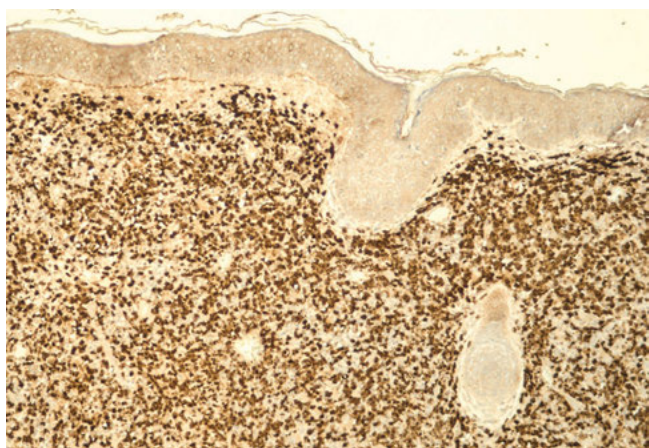
Ochorenie	Histologický obraz
Erythema elevatum diutinum	Výraznejšia fibróza v neskorých léziách. Často paucicelulárny zápalový infiltrát v inveterovaných léziách. Málo plazmatických buniek, menej eozinofilov. Vo všeobecnosti papuly a uzly na chrbtoch rúk, na extenzorových povrchoch končatín, zadku a trupu.
Ochorenie súvisiace s kožným IgG4	> 200 IgG4 pozitívnych plazmatických buniek na zorné pole. Pomer IgG4/IgG > 40 % v plazmocelulárnom infiltráte.
Lymphocytoma cutis	(pseudolymfóm, kožná lymfoidná hyperplázia): Žiadna vaskulitída. Málo neutrofilov a žiadna leukocytoklázia. Často zárodočné centrá s makrofágmi.



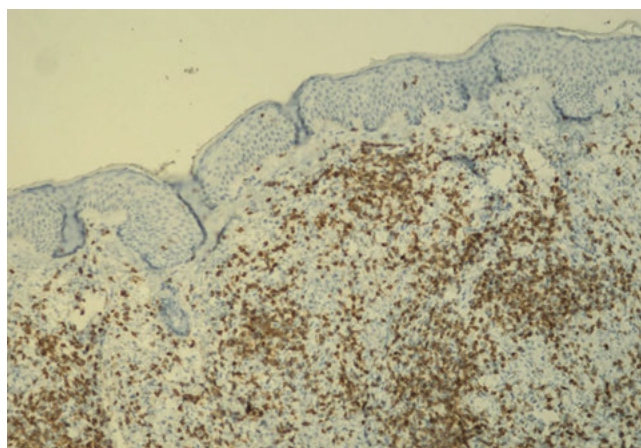
Obr. 1 • Granuloma faciale. Epiderma bez význačných zmien s dilatáciou infundibula „zátokovaného“ keratíniom. „Grenz zone“ medzi epidermou a dermou. Zmiešaný, prevažne neutrofilný a eozinofilný zápal dermy (HE; obj. 20x)



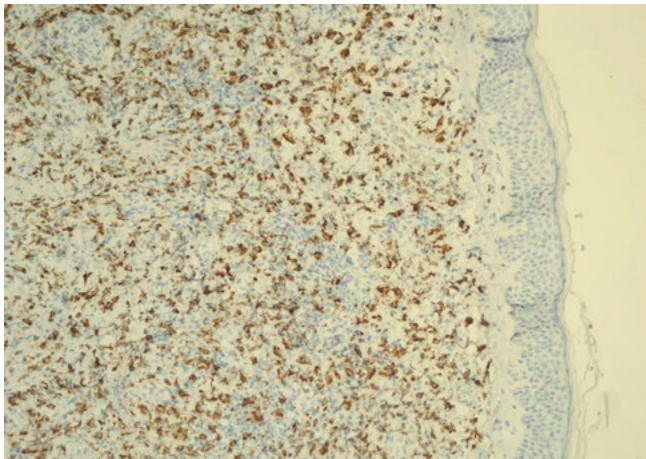
Obr. 2 • Hustý zmiešaný nešpecifický zápal dermy, až s tvorbou mikroabscesov. Prítomnosť neutrofilov, jadrovej debris a početných eozinofilov (HE; obj. 40x)



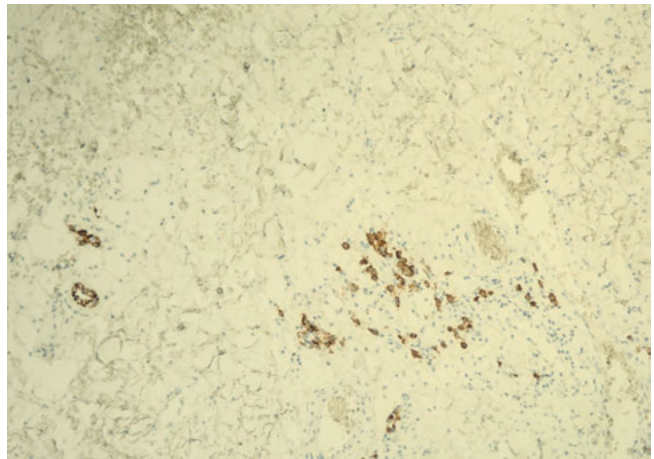
Obr. 3 • Výrazný zápalový infiltrát pozostáva prevažne z neutrofilov (MPO+; obj. 20x)



Obr. 4 • Prítomnosť CD3+T-Ly medzi zápalovými bunkami dermis (CD3+; obj. 20x)



Obr. 5 • Prítomnosť histiocytoidných buniek v zápalovom infiltráte (CD68+; obj. 20x)



Obr. 6 • Iba ojedinelé plazmocyty medzi zápalovými bunkami (CD117+; obj. 20x)

Literatúra

1. Motaparthy K. Granuloma faciale. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skinnontumorgranulomafaciale.html>. Accessed August 1st, 2024.
2. Colonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH: McKee's pathology of the skin. 4th ed. Vol. 1, Elsevier 2012, Chapter 15 Neutrophilic and eosinophilic dermatoses. 628 - 631s.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH. Dermatológia a venerológia. Vydavateľstvo Osveta Martin, 2001, 1474 s. ISBN 8080630801

Ako správne napísať: „grenz“ zóna alebo „Grenz(ova)“ zóna?

Adamicová, K.

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

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Hoci dermatopatológovia majú jasno v tom, čo je oblasť „Grenz“, existuje značný rozpor v tom, ako túto oblasť správne označiť. V literatúre možno nájsť dva hlavné pojmy: „grenz zóna“ (malými písmenami) alebo „Grenz(ova) zóna“ (veľkým písmenami). **Tento výraz definuje priestor medzi epidermou a dermálnym infiltrátom (nádorovým alebo zápalovým), ktorý nedosahuje epidermis. Hoci bol pôvodne opísaný pri granuloma faciale, môže byť prítomný pri iných ochoreniach, ako je lymfoidná hyperplázia, erythema elevatum diutinum, infekciách, ako je lepra, leishmanióza, lobomykóza, post-kala-azar a nádoroch, ako je dermatofibróm, histiocytóza z Langerhansových buniek kožné lymfómy (hlavne B-bunky) alebo leukémia cutis (Obr. 1).**

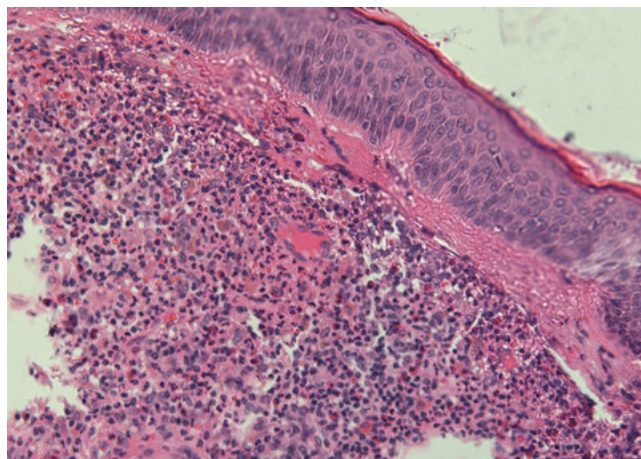
Pôvod slova „Grenze“ sa datuje do 18. storočia, pričom sa vzťahuje na Grenzerovcov, skupinu vojsk rozmiestnených pozdĺž chorvátskych a transylvánskych hraníc počas habsburskej monarchie.

Názov odvodený z nemeckého slova „hranica“ odráža jeho geografický pôvod. Používanie termínu „grenz zone“ ako medicínskeho termínu je spojené s počiatočnými histologickými opismi granulómu tváre. Prvé klinické zobrazenie granulómu tváre poskytol Hutchinson v roku 1878, ktorý ho označil ako „symetrické purpurové prekrvenie kože v škvŕnách s induráciou.“

Úvodnú histologickú charakteristiku toho, čo sa dnes považuje za granulóm tváre, vykonal Wigley v roku 1945. Wigley sa však nezmiňoval o subepidermálnom páse bežne pozorovanom pri granulóme tváre. Bol to Buley v roku 1946, kto presne vymedzil tento pás: „**Od epidermis bol oddelený úzkou zónou spojivového tkaniva široký horizontálny pás bunkového infiltrátu.**“ Napriek tomu Buley nevymyslel termín „Grenzova zóna.“

V roku 1947 Lever predstavil prípad tvárového granulómu, v ktorom opísal, ako „rozsiahly, extrémne bunkový infiltrát obsadil korium“ a poznamenal, že „bol oddelený od epidermis úzkou okraj normálneho spojivového tkaniva.“ Lever však, podobne ako jeho predchodcovia, nepoužil výraz „zóna Grenz“. V následnej prezentácii prípadu v roku 1950 Lever opäť diskutoval o tej istej entite, ale nepoužil ani výraz „zóna Grenz“.

V roku 1951 na stretnutí v Detroitsekej dermatologickej spoločnosti Donald Boersma z Michiganu prezentoval prípad tvárového granulómu s eozinofíliou (granuloma faciale). V histologickom popise sa nenachádzal žiadny odkaz na subepidermálny pás. V roku 1952 Samuel Peck, Laurence L. Palitz, a Ellen Reiner publikovali dva prípady granulómu



Obr. 1 • Typický histopatologický obraz „grenz zone“ v prípade granuloma faciale (HE; 40x)

tváre s eozinofíliou (granuloma faciale). Vo svojom článku dôsledne používali výraz „grenz zóna“ (vždy s malým „g“) na označenie, od buniek ušetreného, subepidermálneho pásu. Uviedli, že "vždy existuje grenz zóna normálnej štruktúry, priamo pod epidermis."

Konštrukcia výrazu „grenz zone“ z nemeckého slova „Grenzers“ zahŕňa nemecké slovo „Grenze“, čo s veľkým „G“ a končiacim na „e“ znamená hranicu. V nemčine sa podstatné mená píšú s veľkým prvým písmenom. Výraz „Grenz“ ako samostatný výraz v nemeckom jazyku neexistuje. Výraz „Grenze“ však môže stratiť písmeno „e“ v kombinácii s iným slovom, ako je to v prípade výrazu „Grenzkontrolle“ pre „hraničnú kontrolu“. Podobne by sa „hraničná zóna“ v nemčine nazývala „Grenzzone“ (písané spolu a s veľkým „G“). Transformácia „Grenzzone“ na „grenz zone“ pravdepodobne odráža „anglosaskú“ interpretáciu výrazu, čo má za následok v rozdelení nemeckého zloženého slova na dve slová v angličtine, pričom prvé slovo je napísané malými písmenami („grenz“) a druhé slovo („zóna“) si zachováva svoju pôvodnú podobu. Ak je cieľom zachovať etymologického ducha, ak zostaneme verní nemeckému pôvodu, potom „Grenze zone“ bude skutočne presnejšie, pričom „Grenze“ bude napísané s veľkým „G“ a skončí sa „e“.

Tento prístup sa zhoduje s pôvodným podstatným menom v nemčine. Na druhej strane, ak je zámerom vzdať hold publikácii Pecka, Palitz a Reiner a dodržiavať konvenciu, ktorú vytvorili, potom použite „grenz zone“ (s malým písmenom „g“). Tento výber

rešpektuje terminológiu zavedenú týmito autormi a uznáva historický kontext, v ktorom sa výraz dostal do popredia. V konečnom dôsledku môže rozhodnutie závisieť od špecifického kontextu, publika a účelu, pričom sa vezmú do úvahy etymologické korene a historické použitie termínu v lekárskej literatúre.

Zdá sa však, že amerikanizácia nemeckého výrazu je v literatúre už zakotvená a objavuje sa ako taká vo všetkých textoch. Napriek tomu existujú rozdiely v tom, či by sa „Grenz“ mal písať s veľkým alebo

malým písmenom „g“. Táto debata sa pravidelne objavuje na konferenciách a stretnutiach, ako aj (viac či menej presné) diskusie o pôvode termínu. Znalosť jeho pôvodu a gramatiky je preto vždy namieste. Termín „grenz zóna“ je najskôr v lekárskej literatúre už dobre zavedený a nebude sa meniť. Nie je ani prínosné pokúšať sa zadať jednu z dvoch modalít (malé alebo veľké písmená) ako správnu. Preto aj účel tohto článku je skôr vysvetľujúci a informatívny ako opravný.

Literatúra

A. Fernandez-Flores. ¿Cómo escribir «zona Grenz» correctamente? *Actas Dermosifiliogr.* 2024; 115:218-910.1016/j.ad.2023.06.020

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

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

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

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

Druhá strana má obsahovať súhrn (nie dlhší ako 150 slov pri 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 čísloujú v závislosti na poradí, kedy sa odkaz na príslušnú tabuľku alebo obrázok objaví po prvýkrát v texte. Literárne odkazy píšete pomocou nižšie uvedeného vzoru. Názvy časopisov sa skracujú podľa štýlu použitého v Index Medicus. Tento zoznam môžete získať na webovej adrese (<http://www.nlm.nih.gov/>). Vyvarujte sa odkazom na abstrakty. Odkazy na prijaté, ale dosiaľ nevytlačené práce musia byť označené „v tlači“, autori musia získať písomné povolenie k citácii takejto práce, a ďalej overenie, že práca bola skutočne prijatá na publikáciu. Informácie z ponúknutých, ale dosiaľ neakceptovaných rukopisov musia byť v texte citované ako „nepublikovaný oznam“, a to s písomným súhlasom zdroja. Vyvarujte sa citáciám osobných oznamov, pokiaľ nie sú jediným zdrojom dôležitej informácie, ktorú nie je možné získať z iných verejných zdrojov - v tomto prípade uveďte v texte v zátvorke meno osoby a dátum odkazu. Na vedecké odkazy musia autori získať písomný súhlas a overenie správnosti od zdroja osobného odkazu.

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

Poznámky

Poznámky

PRE VAŠICH PACIENTOV SO STREDNE ŤAŽKOU
AŽ ŤAŽKOU LOŽISKOVOU PSORIÁZOU

taltz®
(ixekizumab)

Čistá spokojnosť

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



Skrátená informácia o lieku:

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere. **Účinná látka:** ixekizumab 80 mg v 1 ml. **Indikácie:** liečba stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátni na systémovú liečbu. Liečba stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u detí vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich, ktorí sú kandidátni na systémovú liečbu. Liečba aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD). Liečba dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu. Liečba dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiologického dôkazu, ale s objektívnymi prejavmi zápalu na základe zvýšenej hodnoty C reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID). **Kontraindikácie:** závažná precitlivosť na liečivo alebo na pomocné látky, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Opatrnosť u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky infekcie. Ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu alebo ak sa infekcia stane závažnou, podávanie Taltzu prerušte, kým sa infekcia nevyliéči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvažte protituberkulóznú liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivosti. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Boli hlásené nové prípady alebo zhoršenia zápalového črevného ochorenia pri používaní Taltzu. Používanie Taltzu sa neodporúča u pacientov so zápalovým črevným ochorením. Ak sa u pacienta vyskytnú prejavy a príznaky zápalového črevného ochorenia, alebo sa zhorší už existujúce zápalové črevné ochorenie, liečba Taltzom sa má prerušiť a je potrebné nasadiť vhodnú liečbu. Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. Taltz obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie a infekcie horných dýchacích ciest. Ďalej boli hlásené: tinea, herpes simplex, chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, ezofageálna kandidóza*, neutropénia, trombocytopenia, angioedém, anafylaxia, orofaryngeálna bolesť, nevoľnosť, zápalové črevné ochorenie, žihľavka, vyrážka, ekzém. **Interakcie:** Neuvádza sa. **Dostupné liekové formy:** Balenie s 2 naplnenými perami (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkovanie a spôsob podávania:** **Ložisková psoriáza u dospelých:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. **Ložisková psoriáza u detí (vo veku od 6 rokov):** u detí s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg: 160 mg (dve 80 mg injekcie) v 0. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. U detí s telesnou hmotnosťou 25 až 50 kg: 80 mg v 0. týždni, potom udržiavacie dávky so 40 mg každé 4 týždne. PsA: 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. Dávkovanie pre pacientov s PsA so súčasne stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou. **Axiálna spondyloartritída (s rádiologickým dôkazom a bez rádiologického dôkazu):** 160 mg (dve 80 mg injekcie) v subkutánnej injekcii v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. U pacientov vo veku \geq 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Roztok sa nemá triasť. **Gravidita a laktácia:** ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Počas gravidity je vhodnejšie použiť Taltz. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojenie alebo ukončiť podávanie Taltzu. **Podmienky uchovávanía:** uchovávať v chladničke (2°C-8°C). Neuchovávať v mrazničke, chráňte pred svetlom. Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Írsko. **Registračné číslo:** EU/1/15/1085/002. **Dátum poslednej revízie textu:** január 2023.

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

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

Pred predpisovaním sa prosím zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Podrobné informácie o lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>, alebo na adrese:

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

Referencie:

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

Dátum schválenia materiálu: 12/2023

Eli Lilly Slovakia s.r.o.,
Svätoplukova II. 18892/2 A, Bratislava - mestská časť Ružinov 821 08

PP-IX-SK-0286

Lilly

Skyrizi[®]
(rizankizumab)

JEDINÝ INHIBÍTOR IL-23/P19 v EÚ so 4 INDIKÁCIAMI^{1,2,3}



**LOŽISKOVÁ
PSORIÁZA***



CROHNOVA CHOROBA*
NOVÁ INDIKÁCIA
ULCERÓZNA KOLITÍDA*



**PSORIATICKÁ
ARTRITÍDA***



***Plné znenie indikácií:**

Ložisková psoriáza: Liek Skyrizi je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Psoriatická artritída: Liek Skyrizi je samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na jeden alebo viac chorobu modifikujúcich antireumatických liekov (DMARD).

Crohnova choroba: Liek Skyrizi je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo biologickú liečbu, alebo na ňu prestali reagovať, prípadne ju netolerovali.

Ulcerózna kolitída: Liek Skyrizi je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo biologickú liečbu, alebo na ňu prestali reagovať, prípadne ju netolerovali.



Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

Pred predpísaním lieku si prosím preštudujte Súhrn 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/>. Súhrn charakteristických vlastností lieku je dostupný aj po zosnímaní uvedeného QR kódu.

Referencie: 1. SPC lieku SKYRIZI, dátum poslednej revízie textu: júl 2024. 2. SPC lieku ILUMETRI, dátum poslednej revízie textu: jún 2024. 3. SPC lieku TREMFYA, dátum poslednej revízie textu: júl 2022.

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

SK-SKZD-240014 | august 2024

abbvie