

*Oddelek za kožne in spolne bolezni UKC Maribor*

**STROKOVNO SREČANJE**

**XV. DERMATOLOŠKI  
DNEVI V MARIBORU**

**ZBORNIK PREDAVANJ**

**MEDICINSKA FAKULTETA  
UNIVERZA V MARIBORU  
18. – 19. NOVEMBER 2022**

---

**Izdaja**

Univerzitetni klinični center Maribor,  
Oddelek za kožne in spolne bolezni

**Urednik**

Pij Bogomir Marko

**Recenzent**

Vesna Breznik

Pij Bogomir Marko

Maruška Marovt

Katarina Trčko

**Lektorica**

Urška Jodl Skalicky

**Sedež uredništva**

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Oblikovanje in tisk**

Dravski tisk, Maribor

**Objavljeno**

<https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Univerzitetna knjižnica Maribor

ISBN: 978-961-7039-83-2.

---

## **ORGANIZACIJSKI ODBOR**

Vesna Breznik

Aleksandra Dugonik

Klemen Kikel

Martina Lipič

Pij Bogomir Marko

Maruška Marovt

Tijana Orešič Barač

Irena Peteln

Anja Trajber Horvat

Katarina Trčko

Tina Škerbinc Muzlovič

## **STROKOVNI ODBOR**

Pij Bogomir Marko

Maruška Marovt

Katarina Trčko

# KAZALO

<b>PROGRAM</b>	<b>6</b>
<b>SEZNAM AVTORJEV IN PREDAVATELJEV</b>	<b>9</b>
<b>RITUKSIMAB ZA ZDRAVLJENJE PEMFIGUSA FOLIACEUSA</b>	<b>11</b>
<i>Rituximab as Treatment for Pemphigus Foliaceus</i>	
Martina Lipič	
<b>PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA: USPEŠNO ZDRAVLJENJE NEVTROFILNE URTIKARIJSKE DERMATOZE Z INHIBITORJEM INTERLEVKINA-1</b>	<b>19</b>
<i>Case report: Successful treatment of neutrophilic urticarial dermatosis with interleukin-1 inhibitor</i>	
Klemen Kikel	
<b>NAŠE IZKUŠNJE Z UPORABO AFAMELANOTIDA ZA ZMANJŠEVANJE FOTOTOKSIČNOSTI PRI ODRASLIH BOLNIKIH Z ERITROPOETIČNO PROTOPORFIRIJO</b>	<b>25</b>
<i>Our experience with afamelanotide to reduce phototoxicity in adult patients with erythropoietic protoporphyrja</i>	
Pij Bogomir Marko	
<b>USPEŠNO ZDRAVLJENJE UREMIČNE KALCIFILAKSije Z INTRAVENSKIM NATRIJEVIM TIOSULFATOM</b>	<b>31</b>
<i>Successful treatment of uremic calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate</i>	
Vesna Breznik	
<b>DUPILUMAB ZA OBVLADOVANJE SRBEŽA PRI LIMFOMU LIMFOCITOv T</b>	<b>41</b>
<i>Dupilumab for Management of T-Cell Lymphoma Pruritus</i>	
Irena Petelin	
<b>ZDRAVLJENJE SUPURATIVNEGA HIDRADENITISA Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI</b>	<b>49</b>
<i>Biologics for hidradenitis suppurativa</i>	
Maruška Marovt	
<b>ZDRAVLJENJE TERAPEVTSKO REZISTENTNEGA ATOPIJSKEGA DERMATITISA PRI MLADOSTNIKU Z UPADACITINIBOM</b>	<b>53</b>
<i>Upadacitinib for Treatment-Resistant Atopic Dermatitis in an Adolescent Patient</i>	
Tijana Orešič Barać	

---

<b>IZBOLJŠANJE TERAPEVTSKO REZISTENTNE OBLIKE BULOZNEGA PEMFIGOIDA PO UVEDBI OMALIZUMABA</b>	<b>57</b>
<i>Improvement of Treatment-Resistant Bullous Pemphigoid Following Omalizumab Therapy</i>	
Aleksandra Dugonik	
<b>ZNAČILNE MANIFESTACIJE PSIHOKUTANIH OBOLENJ</b>	<b>63</b>
<i>Typical manifestations of psychocutaneous diseases</i>	
Katarina Trčko	
<b>PSIHIATRIČNA KLASIFIKACIJA IN FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PSIHOKUTANIMI OBOLENJI</b>	<b>73</b>
<i>Psychiatric Classification and Pharmacological Treatment of Patients with Psychocutaneous Conditions</i>	
Kristina Melanič	
<b>PSIHOLOŠKI VIDIKI KOŽNIH BOLEZNI IN MOŽNOSTI PSIHOTERAPEVTSKE OBRAVNAVE</b>	<b>89</b>
<i>Psychological aspects of skin diseases and possibilities of psychotherapeutic treatment</i>	
Darja Škrila Čuš	
<b>PRIKAZ PRIMEROV BLODNJAVE INFESTACIJE</b>	<b>105</b>
<i>Delusional Infestation: Two Case Reports</i>	
Špela Šuler Baglama, Vesna Breznik, Katarina Trčkok	
<b>KRONIČNE RAZJEDE</b>	<b>113</b>
<i>Chronic Ulcers</i>	
Irena Peteln	
<b>LIMFEDEM</b>	<b>131</b>
<i>Lymphedema</i>	
Martina Lipič	
<b>SODOBNI POGLEDI NA KRONIČNO VENSKO BOLEZEN</b>	<b>145</b>
<i>Contemporary perspectives on chronic venous disease</i>	
Vesna Breznik	

---

# PROGRAM

## PETEK, 18. NOVEMBER 2022

15.00–16.00 **Registracija**

16.00–16.15 **Otvoritev strokovnega srečanja**

16.15–17.30 **NAŠE IZKUŠNJE Z NOVIMI MOŽNOSTMI  
SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA V DERMATOLOGIJI 1**

Moderatorka. M. Marovt

16.15–16.30 **Rituksimab za zdravljenje navadnega pemfigusa**  
(M. Lipič)

16.30–16.45 **Zdravljenje nevtrofilne urticarije z zavircem  
interlevkina-1**  
(K. Kikel)

16.45–17.00 **Afamelanotid za zdravljenje eritropoetične protoporfirije**  
(P. B. Marko)

17.00–17.15 **Uporaba natrijevega tiosulfata za zdravljenje  
kalcifilaksije**  
(V. Breznik)

17.15–17.30 **Razprava**

17.30–18.00 **Odmor**

**18.00–19.15 NAŠE IZKUŠNJE Z NOVIMI MOŽNOSTMI  
SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA V DERMATOLOGIJI 2**

Moderator. PB. Marko

**18.00–18.15 Dupilumab za obvladovanje srbeža pri limfomu  
limfocitov T**

(I. Peteln)

**18.15–18.30 Zdravljenje supurativnega hidradenitisa z biološkimi  
zdravili**

(M. Marovt)

**18.30–18.45 Zdravljenje terapevtsko rezistentnega atopijskega  
dermatitisa pri mladostniku z upadacitinibom**

(T. Orešič Barač)

**18.45–19.00 Izboljšanje terapevtsko rezistentne oblike buloznega  
pemfigoida po uvedbi omalizumaba**

(A. Dugonik)

**19.00–19.15 Razprava**

**19.15–19.45 SIMPOZIJ 1**

(Eli Lilly)

**SOBOTA, 19. NOVEMBER 2022****09.00–11.00 PSIHODERMATOLOGIJA**

Moderatorka. K. Trčko

**09.00–09.20 Značilne manifestacije psihokutanih obolenj**  
(K. Trčko)**09.20–09.40 Psihiatrična klasifikacija in farmakološko zdravljenje bolnikov s psihokutanimi obolenji**  
(K. Melanič)**09.40–10.00 Psihološki vidiki kožnih bolezni in možnosti psihoterapevtske obravnave**  
(D. Škrila Čuš)**10.00–10.20 Prikaz primera**  
(Š. Šuler Baglama)**10.20–10.30 Razprava****10.30–11.00 SIMPOZIJ 2** (AbbVie)**11.00–11.30 Odmor****11.30–12.00 SIMPOZIJ 3** (Sanofi)**12.00–13.15 SODOBNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S KRONIČNIMI RAZJEDAMI, KRONIČNIMI OTEKLINAMI IN KRONIČNO VENSKO BOLEZNIJO**  
Moderatorka. V. Breznik**12.00–12.20 Konične razjede**  
(I. Petelin)**12.20–12.40 Konične otekline**  
(M. Lipič)**12.40–13.00 Konična venska bolezen**  
(V. Breznik)**13.00–13.15 Razprava****13.15–13.45 SIMPOZIJ 4** (Novartis)**13.45–14.00 Zaključek strokovnega srečanja**

## Seznam avtorjev in predavateljev

asist. dr. Vesna Breznik, dr. med., spec. dermatovenerologije  
Aleksandra Dugonik, dr. med., spec. dermatovenerologije  
Klemen Kikel, dr. med. spec., dermatovenerologije  
Martina Lipič, dr. med. spec., dermatovenerologije  
prim. mag. Pij Bogomir Marko, dr. med., spec. dermatovenerologije, svetnik  
doc. dr. Maruška Marovt, dr. med., spec. dermatovenerologije  
Kristina Melanič, dr. med., spec. psihiatrije  
Tijana Orešič Barač, dr. med., spec. dermatovenerologije  
Irena Peteln, dr. med., spec. dermatovenerologije  
mag. Darja Škrila Čuš, univ. dipl. psih., spec. klin. psih.  
Špela Šuler Baglama, dr. med.  
doc. dr. Katarina Trčko, dr. med., spec. dermatovenerologije



# Rituksimab za zdravljenje pemfigusa foliaceusa

## *Rituximab as Treatment for Pemphigus Foliaceus*

Martina Lipič, dr. med., spec. dermatovenerologije

E-pošta: [martina.lipic@ukc-mb.si](mailto:martina.lipic@ukc-mb.si)

### **IZVLEČEK**

Pemfigus foliaceus je redka avtoimunska bulozna dermatozna, ki jo povzročajo avtoprotitelesa, usmerjena proti desmogleinu-1, ki se nahaja v zgornji epidermalni plasti. Rituksimab je himerno monoklonalno protitelo anti-CD20, ki privede do razgradnje limfocitov B in je po evropskih smernicah za zdravljenje navadnega pemfigusa in pemfigus foliaceusa iz leta 2020 dodan med zdravila prvega izbora. Predstavljen je primer 60-letnega bolnika, ki smo ga začeli zdraviti z rituksimabom po shemi iz evropskih smernic. Ugotavljamo dober odziv, vendar zdravljenje še ni zaključeno.

**Ključne besede:** pemfigus foliaceus, avtoimunska bulozna dermatozna, smernice zdravljenja, rituksimab, sistemski kortikosteroidi

### **ABSTRACT**

Pemphigus foliaceus is a rare autoimmune bullous dermatosis caused by autoantibodies directed against desmoglein-1, located in the upper epidermal layer. Rituximab is a chimeric monoclonal anti-CD20 antibody that depletes B cells, and according to the updated guidelines on the management of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology from 2020, it was added to the first line treatment. The case of a 60-year-old patient who was started to be treated with rituximab according to the scheme from the European guidelines is presented. We observe a good response; however, the treatment is not yet completed.

**Key words:** pemphigus foliaceus, autoimmune bullous dermatosis, treatment guidelines, rituximab, systemic corticosteroids

## UVOD

Pemfigus foliaceus je redka avtoimunska bulozna dermatozna z incidento manj kot en milijon posameznikov v ZDA in Evropi. Povzročajo jo avtoproteitelesa, usmerjena proti dezmogleinu-1 (Dsg-1). Gre za glikoprotein, ki je pomemben za medcelično povezovanje med keratinociti. Do izgube oprijema pride v zgornji epidermalni plasti. Bolezen je omejena na kožo, sluznice niso prizadete, kar je posledica izražanja Dsg-1 le v koži. S tem se pemfigus foliaceus razlikuje od navadnega pemphigusa, ki je pogostejši in pri katerem so prizadete tudi sluznice (1). Za pemfigus foliaceus je značilna prizadetost seboroičnih predelov kože. Ker so vezikule zelo površinske in fragilne, najpogosteje vidimo erozije pokrite s krastami in luščenje, pojavljajo pa se lahko tudi eritematozne papule in plaki (1,2). Zdravilo prvega izbora za zdravljenje pemfigusa foliaceusa predstavljajo sistemski kortikosteroidi. Za adjuvantno zdravljenje se uporabljajo druga imunosupresivna in imunomodulatorna zdravila, kot so azatioprin, mikofenolat mofetil ali metotreksat (1). Blaga oblika pemfigusa foliaceusa se lahko zdravi z dapsonom v kombinaciji z lokalnimi kortikosteroidi (2,3). Nove evropske smernice za zdravljenje pemfigusa vulgarisa in pemfigusa foliaceusa iz leta 2020 pa med zdravila prvega izbora dodajajo še rituksimab, ki omogoča nižje odmerke in krašči čas zdravljenja s standardnimi imunosupresivnimi in imunomodulatornimi zdravili z manj neželenimi stranskimi učinki, boljšo kakovostjo življenja bolnikov in krašči hospitalizacije (3). Rituksimab je himerno monoklonsko anti-CD20 protitelo, ki se specifično veže na transmembranski antigen, CD20, neglikoziliran fosfoprotein, ki se nahaja na prekurzorjih limfocitov B in dozorelih limfocitih B (4). Je standardna terapija za bolnike s CD20-pozitivnim B-celičnim limfomom, uporablja pa se tudi za zdravljenje revmatoidnega artritisa, granulomatoze s poliangitiom in mikroskopskega poliangitiha.

## PREDSTAVITEV PRIMERA

60-letni bolnik brez pridruženih obolenj je marca 2022 prišel na pregled zaradi tri tedne prisotnih močno srbečih žarišč na sprednjem in zadnjem strani trupa, na zgornjih okončinah ter zadnjici. Vidne so bile številne površinske erozije, večinoma zasušene in z okolnim eritemom, mestoma pa žarišča s

krastami. BSA je bil ocenjen s 25 %. Začetna žarišča je opisoval kot mozoljem podobne spremembe. Sprememb po sluznicah in lasišču ni bilo. Redne terapije ali novo uvedenih zdravil ni jemal. Bil je brez pridruženih težav. Pred tem težav s kožo ni imel. Brez znanih alergij. Odvzeli smo vzorec kože za histopatološko preiskavo in DIF ter serologijo na IIF za bulozne dermatoze. Histopatološke spremembe so bile neznačilne, vendar v skladu z diagnozo avtoimunske bulozne dermatoze. DIF je bila pozitivna, pokazala je depozite IgG in C3 v medceličnem prostoru keratinocitov. V IIF so bila anti-Dsg 1 protitelesa pozitivna (vrednost 136 RU/ml), anti-Dsg 3 negativna. Postavili smo diagnozo pemfigus foliaceusa in predvideli sistemsko zdravljenje z rituksimabom. Pred uvedbo terapije smo opravili razširjene laboratorijske in slikovne preiskave. V krvnih preiskavah smo določili hemogram z diferencialno krvno sliko, CRP, sečnino, kreatinin, elektrolite, jetrne teste, albumine, krvni sladkor, elektroforezo serumskih proteinov, tumorske markerje, imunoglobuline, Quantiferonski test ter markerje hepatitisa B in C. Vse vrednosti so bile brez klinično pomembnih odstopanj od normale. Rentgenogram prsnega koša ni pokazal patoloških sprememb. Pri bolniku smo hospitalno uvedli sistemsko terapijo z rituksimabom po predvidenem protokolu – 1000 mg v infuziji po shemi, pred tem je kot premedikacijo prejel metilprednizolon 100 mg v 100 ml FR i.v. in klemastin 1 ampulo v bolusu i.v. ter paracetamol 1000 mg peroralno. Med prejemanjem infuzije in tudi po njej je bil brez težav. Naslednji dan po infuziji smo mu uvedli metilprednizolon v začetnem odmerku 32 mg dnevno (0,35 mg/kg telesne teže) in ob tem zaščito želodčne sluznice z inhibitorjem protonске črpalke ter preventivo pred osteoporozo s kalcijevim karbonatom in vitaminom D3 ter nadaljevali lokalno terapijo s 50-% betametazon hladilnim mazilom 1-krat dnevno. Že med hospitalizacijo, ki je trajala tri dni, smo opažali delno izboljšanje kožnega stanja, nova žarišča niso več nastajala. Čez 14 dni je bolnik ponovno prišel na krajoš hospitalizacijo za aplikacijo drugega odmerka rituksimaba po isti shemi, kot je opisana zgoraj. Po koži so bile prisotne le povnetne spremembe. Svežih žarišč ali erozij ni bilo. Sluznice so bile neprizadete. Nadaljevali smo terapijo z metilprednizolonom s postopnim nižanjem odmerka. Ob kontrolnem pregledu čez en mesec smo ugotavljali blago klinično poslabšanje. Na koži torakalnega in stranskih

delov lumbalnega dela hrbta so bile vidne posamezne manjše zasušene erozije ter ena tudi na desnem komolcu. Bolnik pa je ob tem imel znake respiratornega infekta. Opravili smo rentgenogram prsnega koša, ki je bil v mejah normale, v laboratorijskih izvidih pa so bile blago povišane vrednosti jetrnih testov (ALT 2,47 microkat/L, gama-GT 1,14 microkat/L), ob tem je bolnik občasno užival alkohol. Ostali smo na odmerku metilprednizolona 16 mg dnevno ter dodatno uvedli mikofenolat mofetil v začetnem odmerku 500 mg dnevno en teden, nato 2-krat 500 mg dnevno drugi teden. Ker smo v kontrolnih laboratorijskih izvidih opažali povišanje jetrnih testov (AST 1,61 microkat/L, ALT 6,54 microkat/L in gama-GT 1,33 microkat/L), smo se odločili za ukinitve terapije z mofetil mikofenolatom, namesto metilprednizolona pa smo uvedli prednizolon v ekvivalentnem odmerku ter bolniku svetovali abstinenco od alkohola. Ob kontroli čez en mesec je prišlo do upadanja vrednosti jetrnih testov. Po treh mesecih od začetka zdravljenja smo opravili kontrolo serumskih avtoprotiteles. V IIF so bila anti-Dsg 1 v upadu (30 RU/ml – nizka vrednost). Glede na izboljševanje klinične slike, vidna so bile le povnetna hiperpigmentirana žarišča brez svežih žarišč ali erozij in nizke serološke aktivnosti bolezni, smo postopno nižali odmerke prednizolona po 5 mg na 14 dni. Šest mesecev po začetku zdravljenja smo ob odmerku prednizolona 10 mg dnevno ugotavljali blag progres bolezni. Na koži so v zgornjem torakalnem delu hrbta, na proksimalnih delih nadlakta in ponekod v spodnjem delu hrbta bile prisotne drobne eritematozne papule, mestom ekskoriirane. V IIF so bila anti-Dsg 1 v enakem območju, kot ob predhodnem testu (25 RU/ml). Odločili smo se za vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom po shemi 2 infuziji po 1 g v razmiku dveh tednov. Bolnik bo na naslednjo aplikacijo prišel v prihodnjih dneh.

## DISKUSIJA

Pemfigus foliaceus je redka bolezen, zato obstaja le omejeno število randomiziranih nadzorovanih študij, ki so omejene z manjšim številom bolnikov in pomanjkanjem statistično značilnih razlik med študijskimi skupinami (3). Za standardno zdravljenje prve izbire velja kombinacija sistemskih kortikosteroidov (prednizon/prednizolon 1,0–1,5 mg/kg/dan) in potencialno kortikosteroid-varčevalnih imunosupresivnih zdravil, predvsem

azatioprina in mofetil mikofenolata. Leta 2020 so bile izdane nove evropske smernice za zdravljenje navadnega pemfigusa in pemfigus foliaceusa s številnimi spremembami. Med zdravila prvega izbora je bil dodan rituksimab, s katerim se dosega popolna remisija pri 80–90 % bolnikov. Svetovana shema zdravljenja z rituksimabom je dve infuziji po 1 g v razmiku dveh tednov v kombinaciji s prednizonom 1,0 mg/kg/dan s postopnim nižanjem in ukinjitvijo v šestih mesecih pri zmerni ali težki obliki navadnega pemfigusa ali pemfigus foliaceusa, pri blagi obliki pemfigus foliaceusa pa lahko tudi kot monoterapija. Po treh do štirih tednih se svetuje presoja uspešnosti zdravljenja. Če pemfigus ni dobro nadzorovan, je treba povišati odmerek prednizona do 1,5 mg/kg/dan ali dodati i. v. pulze kortikosteroida (deksametazon 100 mg/dan tri zaporedne dni). Če je pemfigus dobro nadzorovan, se svetuje vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom; in sicer se po šestih mesecih v primeru popolne remisije svetuje rituksimab 500 mg ali 1 g, v primeru nepopolne remisije dvakrat 1 g, 12. in 18. mesec pa še 500 mg, zlasti pri bolnikih, ki še imajo pozitivna antidezmogleinska protitelesa. Serološko spremljanje aktivnosti bolezni je smiselno in potrebno zaradi odločanja o nadaljevanju zdravljenja, protitelesa proti Dsg 1 so v korelaciji s klinično aktivnostjo bolezni, medtem ko protitelesa proti Dsg 3 le v manjši meri korelirajo s klinično sliko in je samo visok titer dober kazalnik aktivnosti bolezni (3).

V našem primeru smo zdravili bolnika z rituksimabom po shemi dvakrat 1 g v razmiku dveh tednov v kombinaciji z metilprednizolonom v začetnem odmerku 0,35 mg/kg/dan, kar je nižji odmerek glede na smernice. Opazovali smo dober – tako kliničen kot serološki – odziv na zdravljenje. Prehodno smo opazovali povišane vrednosti jetrnih testov, najverjetnejne zaradi uživanja alkohola. Kljub temu smo zamenjali metilprednizolon za prednizolon v ekvivalentnem odmerku ter ukinili mikofenolat mofetil, ki ga je bolnik prejemal dva tedna. Po šestih mesecih zdravljenja je glede na nepopolno remisijo predvideno vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom dvakrat 1 g in postopno nižanje prednizolona.

Izsledki ene randomizirane nadzorovane študije pri bolnikih z novo diagnosticiranim navadnim pemfigusom vulgrisom in pemfigus foliaceusom so pokazali popolno remisijo bolezni pri 89 % bolnikov, prvotno

zdravljenih z rituksimabom v primerjavi s 34 % bolnikov, ki so bili zdravljeni le s prednizonom. Poleg tega je pri 70 % bolnikov, prvotno zdravljenih z rituksimabom, bilo mogoče ukiniti zdravljenje s prednizonom že po šestih mesecih, kar zmanjša tveganje za pojav hudih neželenih stranskih učinkov (3). V našem primeru bo treba zdravljenje s prednizolonom podaljšati. V manjši študiji so Keeley in sodelavci poročali, da vzdrževalno zdravljenje z nizkimi odmerki imunomodulatornih zdravil lahko prepreči ponovitev bolezni (5).

Resni neželeni učinki ob ali po zdravljenju z rituksimabom so redki (1). Večinoma so to okužbe z bakterijami, glivami ali virusi, kjer lahko gre za novo okužbo ali reaktivacijo (CMV, HSV, VZV, parvovirus B19, HBV in HCV). Poročali so tudi o resnih z infuzijo povezanih reakcijah, tudi s smrtnim izidom. Le-te vključujejo angioedem, bronhospazem, kašelj, hipotenzijo, hipoksijo, draženje žrela, urtikarijo in v hujših primerih sindrom akutne dihalne stiske, pljučne infiltrate, miokardni infarkt, ventrikularno fibrilacijo in kardiogeni šok. Pri redkih bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji in pri bolnikih z avtoimunskimi obolenji, ki so bili sočasno ali predhodno zdravljeni z imunosupresivi, pa so z zamikom opazovali progresivno multifokalno levkoencefalopatijo, ki je posledica okužbe s humanim poliomavirusom (6). Pri našem bolniku je med zdravljenjem prišlo do blage respiratorne okužbe, ki pa je nismo natančneje opredelili.

## ZAKLJUČEK

Predstavljen klinični primer prikazuje, da lahko ima zdravljenje pemfigusa foliaceusa z rituksimabom v kombinaciji s sistemskim kortikosteroidom hiter, dober klinični in serološki odgovor. Za vzdrževalno zdravljenje so potrebni nižji odmerki imunosupresivnih in imunomodulatornih zdravil, kar je povezano z manj neželenimi stranskimi učinki, boljšo kakovostjo življenja bolnikov in krajšimi hospitalizacijami. Zdravljenje z rituksimabom je omejeno zaradi visokih stroškov in tveganja za pojav redkih, a hudih neželenih stranskih učinkov.

## LITERATURA:

1. Kraft M, Worm M. Pemphigus Foliaceus – Repeated treatment with Rituximab 7 years after initial response: A case report. *Front Med.* 2018; 5: 315.
2. Amagai M. Pemphigus. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, ur. *Dermatology*, 4th Ed. New York: Elsevier; 2018. p. 494–509.
3. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020; 34: 1900–13.
4. Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 2007; 143(8): 1033–8.
5. Keeley JM, Bevans SL, Jaleel T, Sami N. Rituximab and low dose oral immune modulating treatment to maintain a sustained response in severe pemphigus patients. *J Dermatol Treat.* 2019; 30(4), 340–5.
6. Lexicomp. Rituximab (intravenous) including biosimilars: Drug information [cited 2022 Okt 12]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-drug-information?search=rituximab&selectedTitle=1~147&usage\\_type=panel&display\\_rank=1&kp\\_tab=drug\\_general&source=panel\\_search\\_result#F5709404](https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-drug-information?search=rituximab&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result#F5709404)



# Predstavitev kliničnega primera: Uspešno zdravljenje nevtrofilne urtikarijske dermatoze z inhibitorjem interlevkina-1

## *Case report: Successful treatment of neutrophilic urticarial dermatosis with interleukin-1 inhibitor*

Klemen Kikel , dr. med., spec. dermatovenerologije

E-pošta: [klemen.kikel@ukc-mb.si](mailto:klemen.kikel@ukc-mb.si)

### **IZVLEČEK**

Nevtrofilna urtikarijska dermatozza (NUD) je redka nevtrofilna kožna bolezen s pogosto pridruženimi povišano telesno temperaturo, mialgijami, artralgijami, poliartritisom in slabim počutjem. Pogosto se pojavi v sklopu drugih sistemskih bolezni, kot so Schnitzlerjeva bolezen, Stillova bolezen v odrasli dobi, s kriopirinom povezani periodični vročinski sindromi in lupus eritematozus. Predstavljen je klinični primer bolnice z NUD brez pridružene sistemski vnetne bolezni, ki smo jo uspešno zdravili z anakinro, zavircem interlevkina-1.

**Ključne besede:** Nevtrofilna urtikarijska dermatozza, interlevkin 1, anakinra

### **ABSTRACT**

Neutrophilic urticarial dermatosis (NUD) is a rare neutrophilic skin disease with common extracutaneous clinical symptoms and signs such as fever, myalgias, arthralgias, polyarthritis, and malaise. It is often associated with other systemic diseases such as Schnitzler syndrome, adult-onset Still disease, cryopyrin-associated periodic syndrome, and lupus erythematosus. We present a case of a female patient with NUD without the associated systemic disease who was successfully treated with anakinra, an interleukin-1 inhibitor.

**Key words:** Neutrophilic urticarial dermatosis, interleukin-1, anakinra

## UVOD

Nevtrofilno urtikarijsko dermatozo (NUD) je prvič opisala Kieffer s kolegi leta 2009. Zbranih je bilo devet bolnikov z urtikarielno erupcijo, ki je histopatološko kazala perivaskularni in interstičijski nevtrofilni infiltrat z levkocitoklazijo, vendar brez vaskulitisa in brez edema dermisa. Pri bolnikih so večinoma opazovali epizode povišane telesne temperature, poliartritis in levkocitozo (1).

Zdravilo anakinra je rekombinantni antagonist humanega receptorja za interlevkin-1 (IL-1) in je registrirano za zdravljenje revmatoidnega artritisa, periodičnih vročinskih sindromov, Stillove bolezni in covidne pljučnice. IL-1 je visoko potentni proinflamatorni citokin, ki je pomemben tako pri prirojenem kot pridobljenem imunskem odzivu (1-3).

Predstavljamo primer uspešnega zdravljenja NUD pri bolnici s sistemskimi znaki, vendar brez etiološko povezane bolezni.

## KLINIČNI PRIMER

48-letna bolnica se je leta 2015 začela voditi v dermatološki ambulanti zaradi novonastalega dnevnega pojavljanja urtikarielnih eflorescenc in bolečin v sklepih. Zdravljenje z antihistaminiki v povišanem odmerku ni bilo učinkovito. Opravljena je bila biopsija kože za histopatološko preiskavo, ki je pokazala blag superficialni in globok pretežno perivaskularni in periadneksalni limfocitni infiltrat s posameznimi plazmatkami. Izvid direktne imunofluorescence preiskave je bil neznačilen. Poskus zdravljenja z omalizumabom je bil po štirih mesecih ocenjen kot neučinkovit.

Ob sumu na Stillovo bolezen ali sistemsko vezivno tkivno bolezen je bolnico pregledal specialist revmatolog, ki je sum ovrgel. Dodatno je bila opravljena preiskava PET-CT, ki ni pokazala patoloških kopičenj. V nadaljevanju je bilo uvedeno bilo zdravljenje z metilprednizolonom sprva v odmerku 32 mg dnevno in postopnim nižanjem. Ob tej terapiji je bilo kožnih eflorescenc manj, sklepna simptomatika pa je izzvenela. Po letu dni je bolnica zdravljenje prekinila, dva meseca kasneje pa smo opazovali poslabšanje tako kožne in kot sklepne simptomatike. Ponovljena je bila biopsija kože, izvid histopatološke preiskave pa je govoril za prisotnost mešanocelične vnetne infiltracije z nevtronilimi granulociti in posameznimi eozinofilnimi

granulociti. Patolog je predlagal možnost urtikarijskega vaskulitisa. Vrednosti komplementa so bile v mejah normale.

Nato je bila bolnica hospitalizirana na oddelku za revmatologijo, kjer je bil uveden dapson, po katerem je hitro prišlo do zelo dobrega izboljšanja kožnih in sklepnih simptomov. Zdravljenje je bilo po mesecu dni ukinjeno zaradi neželenih učinkov, pomembne hemolitične anemije in methemoglobinemije. Kot naslednja terapevtska možnost je bil uveden hidroksiklorokin v odmerku 200 mg dnevno, vendar je bolnica po enomesecnem zdravljenju razvila generaliziran makulopapulozni medikamentozni eksantem, zato je bilo zdravljenje ukinjeno. Uvedeno je bilo zdravljenje z metotreksatom v odmerku 15 mg enkrat tedensko, po čemer je bila predvsem sklepna simptomatika nekoliko izboljšana. Po slabem letu dni je bolnica zdravljenje ukinila in opustila spremljanje v dermatološki ambulanti.

Šest let po začetku težav so se dodatno pojavili jutranja okorelost malih sklepov rok v trajanju do pol ure, otekanje sklepov prstov rok, zapestja in kolena ter prehodno povišana telesna temperatura do 38 °C. V laboratorijskih preiskavah je bila prisotna pospešena hitrost sedimentacije eritrocitov (96 mm/h), povišana vrednost C-reaktivnega proteina (52 mg/L), trombocitov ( $538 \times 10^9/L$ ) in levkocitov ( $16 \times 10^9/L$ ). V izvidih preiskav ANA, ANCA, RF imunoglobulini v serumu in feritin ni bilo pomembnih odstopanj. Ponovno je bil opravljen PET-CT, v katerem so bile opisane metabolno aktivne bezgavke v področju pazduh, torakalno in ingvinalno, opredeljene kot reaktivne v sklopu avtoimunskega obolenja. Povečana je bila tudi metabolna aktivnost v mehkem tkivu ob več sklepih, narastiščih mišic in v mišicah. V sodelovanju z revmatologi smo se odločili za uvedbo metotreksata v odmerku 15 mg enkrat tedensko za obdobje osmih tednov, nato smo odmerek zaradi neučinkovitosti povišali na 20 mg. Po dveh mesecih prejemanja povišanega odmerka so bile sklepne bolečine manj izrazite, otekanje pa je vztrajalo. Nekajkrat mesečno so se pojavljale tudi epizode subfebrilnosti in slabega počutja. Zdravljenje z metotreksatom ni imelo vpliva na kožne simptome.

Ponovno je bila opravljena biopsija kože, izvid histopatološke preiskave pa je pokazal blag vnetni infiltrat ob povrhnjem in globokem žilnem pletežu

ter v intersticiju, v infiltratu pa so prevladovali nevtrofilni granulociti. Spremembe so bile skladne z NUD. Z opravljenimi laboratorijskimi preiskavami je bila izključena morebitna pridružena sistemska bolezen. Zaradi neučinkovitosti je bilo zdravljenje z metotreksatom ukinjeno ter glede na izsledke novih preiskav uvedeno zdravljenje z anakinro v odmerku 100 mg dnevno subkutano. En mesec po uvedenem zdravljenju smo opazovali izrazito izboljšanje brez kožnih sprememb, povišane telesne temperature in oteklih sklepov, vztrajale pa so bolečine v sklepih prstov rok. V izvidih laboratorijskih preiskav je bil opazen upad kazalcev vnetja. Izmed neželenih stranskih učinkov je bila v začetku zdravljenja prisotna lokalna reakcija na mestu aplikacije zdravila. Po sedmih mesecih zdravljenja je bila bolnica popolnoma brez kožnih sprememb, brez sinovitisov in bolečin v sklepih.

#### RAZPRAVA

Do leta 2020 je bilo opisanih 119 primerov NUD, večinoma v povezavi s Schnitzlerjevo boleznijo, Stillovo boleznijo v odrasli dobi, s kriopirinom povezanimi periodičnimi vročinskimi sindromi in sistemskim lupusom eritematozusom. Primeri NUD brez pridruženih bolezni so redkejši (2, 3). Patogeneza NUD ni pojasnjena, vendar se domneva, da gre glede na pridružene bolezni za avtoinflamatorni proces, v katerem je ključna prirojena imunost (2).

V klinični sliki so prisotni minimalno privzdignjeni urtikarijni plaki ali makule rožnato do rdeče barve, ki izvijajo v 24–48 urah. Srbež je praviloma blag, zelo redko pa je pridružen angioedem. Na zdravljenje z antihistaminiki ni odziva. Purpurične makule, ki so značilne za urtikarijski vaskulitis, niso prisotne (3). Poleg kožnih sprememb so zelo pogosto prisotni povišana telesna temperatura, mialgije, artralgije, poliartritis in slabo počutje. V laboratorijskih preiskavah lahko opazujemo pospešeno hitrost sedimentacije eritrocitov, povišano vrednost C-reaktivnega proteina in levkocitozo zaradi nevtrofilije. V rentgenogramu prizadetih sklepov praviloma ni znakov za artritis. (2, 4, 5) NUD je potrebno klinično in histopatološko ločiti od kronične spontane urtikarije, urtikarijskega vaskulitisa, Sweetovega sindroma, Marshallowega sindroma in palisadnega nevtrofilnega granulomatoznega dermatitisa (2). Ob zdravljenju s

sistemskimi kortikosteroidi, metotreksatom, hidroksiklorokinom, mikofenolat mofetilom in azatioprinom niso opazovali izboljšanja kožnih simptomov (5). To smo opažali tudi pri naši bolnici. Ob zdravljenju z metotreksatom je bolnica navajala delno izboljšanje sklepnih simptomov in viden je bil blag upad kazalcev vnetja. Glede na dosedanje opise najuspešnejše zdravljenje predstavlja dapson, inhibitor migracije levkocitov, v odmerku 50–200 mg dnevno ali kolhicin v odmerku 0,5–1 mg dnevno (6, 7). Kadar se NUD pojavi v sklopu Schnitzlerjevega sindroma ali s kriopirinom povezanimi periodičnimi vročinskimi sindromi, zdravilo izbora predstavlja anakinra. (2). Naša bolnica sicer nima pridružene sistemske vnetne bolezni in zdravljenje z anakinro je bilo zelo učinkovito.

## ZAKLJUČEK

Uporaba anakinre se je tudi pri naši bolnici z NUD, sicer brez pridružene sistemske bolezni, izkazala za zelo učinkovito za zdravljenje kožne in sklepne simptomatike. Zdravljenje bolnica prenaša dobro, lokalnih reakcij na mestu aplikacije po dveh mesecih več ni imela.

## LITERATURA

1. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2009; 88(1): 23–31.
2. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: an entity bridging monogenic and polygenic autoinflammatory disorders, and beyond. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; 34(4): 685–90.
3. Belani H, Gensler L, Bajpai U, Meinhardt E, Graf J, Pincus L, Leslie KS. Neutrophilic urticaria with systemic inflammation: a case series. JAMA Dermatol. 2013; 149(4): 453–8.
4. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: A review. Ann Dermatol Venereol. 2018; 145(12): 735–40.
5. Gillihan R, Farahbakhsh N, Motaparthi K. Neutrophilic Urticular Dermatoses Without Underlying Systemic Disease. J Clin Aesthet Dermatol. 2020;13(3):20–21.
6. Broekaert SM, Böer-Auer A, Kerl K, Herrgott I, Schulz X, Bonmann G, et al. Neutrophilic Epitheliotropism is a Histopathological Clue to Neutrophilic Urticarial Dermatoses. Am J Dermatopathol. 2016; 38(1): 39–49.
7. Kolivras A, Theunis A, Ferster A, Lipsker D, Sass U, Dussart A, et al. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an autoinflammatory disease manifested as neutrophilic urticarial dermatosis with additional perieccrine involvement. J Cutan Pathol. 2011; 38(2): 202–8.



# Naše izkušnje z uporabo afamelanotida za zmanjševanje fototoksičnosti pri odraslih bolnikih z eritropoetično protoporfirijo

## *Our experience with afamelanotide to reduce phototoxicity in adult patients with erythropoietic protoporphyrinia*

prim. mag. Pij Bogomir Marko, dr. med., spec. dermatovenerologije, svetnik  
Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor,  
E-pošta: pij.marko@ukc-mb.si

### **IZVLEČEK**

Eritropoetična protoporfirija (EPP) je motnja presnove porfirinov, katere vzrok je prirojeno delno pomanjkanje encima ferokelataze. EPP je kronična bolezen, ki se ob akutnih poslabšanjih kaže z bolečim in srbečim vnetjem in otekanjem kože, pri manj kot 5 % bolnikov pa se lahko pojavijo simptomi in znaki jetrne bolezni, zaradi česar je kakovost življenja bolnikov z EPP pomembno zmanjšana. Afamelanotid je sintetični analog alfa-melanocit stimulirajočega hormona, ki pri bolnikih z EPP zmanjšuje fototoksičnost in izboljšuje kakovost življenja, ki se kaže s povečano toleranco na sončno svetlobo. V prispevku bodo predstavljene naše izkušnje z uporabo afamelanotida pri štirih odraslih bolnikih z EPP, ki smo jih na Oddelku za kožne in spolne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Maribor začeli zdraviti v začetku leta 2021. Naše začetne izkušnje z uporabo afamelanotida za preprečevanje fototoksičnosti pri odraslih bolnikih z EPP kažejo, da je uporaba afamelanotida pri naših bolnikih povezana s pomembnim podaljšanjem časa izpostavljenosti sončni svetlobi. Naši bolniki so imeli zaradi tega bistveno manj omejitev pri dnevnih dejavnostih na prostem, saj so bila akutna poslabšanja kožnega stanja redka in minimalna, kar je pomembno vplivalo na izboljšanje kakovosti njihovega življenja.

**Ključne besede:** eritropoetična protoporfirija, fototoksičnost, afamelanotid

## ABSTRACT

Erythropoietic protoporphyrinia (EPP) is an inherited disorder of porphyrin metabolism in which the activity of ferrochelatase is markedly decreased. This defect results clinically from lifelong painful acute photosensitivity of sun-exposed areas, while protoporphyrin accumulation in the liver leads to hepatic manifestations in less than 5% of patients, with a marked impact on quality of life. Afamelanotide is a synthetic analogue of the alpha-melanocyte stimulating hormone, which increases sunlight tolerance in patients with EPP and improved their quality of life. The article will present our experience with the use of afamelanotide in four adult patients with EPP, whom we started treating at the Department of Dermatology and Venereal Diseases of the Maribor University Medical Center at the beginning of 2021. Our initial experience with the use of afamelanotide to prevent phototoxicity in adult patients with EPP suggests that the use of afamelanotide in our patients is associated with a significant increase in sunlight exposure. As a result, our patients had significantly fewer restrictions on daily outdoor activities, as acute deteriorations of the skin condition were rare and minimal, which had a significant impact on their quality-of-life improvement.

**Key words:** erythropoietic protoporphyrinia, phototoxicity, afamelanotide

## UVOD

Eritropoetična protoporfirija (EPP) je motnja presnove porfirinov, katere vzrok je prirojeno delno pomanjkanje encima ferokelataze (FECH) (1). EPP se deduje avtosomno recessivno. Podobna klinična slika – kot pri bolnikih z EPP – se lahko redkeje pojavi tudi pri mutaciji gena sintaze delta aminolevulinske kisline. V teh primerih govorimo o protoporfiriji, vezani na kromosom X (XLP), za katero je značilno na kromosom X vezano dedovanje. Najpomembnejša laboratorijska preiskava za potrditev kliničnega suma na EPP je določanje prostega protoporfirina (PP) v eritrocitih. Diagnozo dokončno potrdimo z genetskim testiranjem, ki je pomembno tako za genetsko svetovanje in še posebej za ločitev EPP od XLP (2).

Prvi znaki preobčutljivosti na svetlobo se običajno pojavijo zelo zgodaj, največkrat okoli prvega leta starosti, v poznejših letih ostane preobčutljivost

na svetlobo nespremenjena ali se celo zmanjša. Kožne spremembe se pojavljajo predvsem spomladi in poleti, lahko pa celo ob sončnih zimskih dnevih. Bolezensko dogajanje sprožijo tudi žarki, ki prodirajo skozi okensko steklo. Mehanizem preobčutljivosti na svetlobo se razvije zaradi značilnosti PP, da absorbira svetlobo valovnih dolžin okoli 410 nm in preide v nestabilno stanje. Ob vrnitvi v osnovno stanje se oddana energija porabi za tvorbo prostih radikalov in peroksidaz, ki poškodujejo celične in lizosomske membrane kožnih celic. Poškodba endotelnih celic dermalnih kapilar ima za posledico kopičenje PP v koži in dodatno poškodbo tkiva, za katero so odgovorni tudi mediatorji vnetja, ki se sprostijo iz poškodovanih mastocitov (3).

V akutnem stadiju se po nekaj minutni izpostavljenosti sončni svetlobi na odkritih predelih kože pojavi močno srbenje z občutkom zbadanja in pekočine kože. Koža pordi in oteče, še posebej značilna je oteklina rok. Redkeje se pojavi urtikarija, purpura pa je običajno vidna na koži nosu in na robovih uhljev. Akutni stadij lahko spremlja še rosenje kože, redkeje vidimo mehurčke. Opisani znaki se pojavijo običajno v času od ene do osem ur po izpostavitvi sončnim žarkom in se umirijo po nekaj urah ali dneh (3).

Nekateri bolniki z EPP imajo blago izraženo anemijo. Pogosto najdemo pri bolnikih z EPP žolčne kamne, ki se lahko pojavijo že pri otrocih. Najresnejši zaplet pa predstavlja odlaganje PP v jetrno tkivo in žolčne vode, ki pri manj kot 5 % bolnikov povzroči hitro napredajočo jetrno okvaro z razvojem jetrne ciroze.

Zdravljenje bolnikov z EPP je usmerjeno predvsem v preventivne ukrepe, od katerih je najpomembnejša ustrezna zaščita kože pred UV sevanjem. Poslabšanja kožnega stanja, nepojasnjene bolečine v trebuhu ali zlatenica zahtevajo takojšnjo obravnavo bolnika z EPP, za bolnike s stabilno obliko bolezni pa je priporočen kontrolni pregled enkrat letno pri ustrezno usposobljenem specialistu za EPP (4). Laboratorijska kontrola z določanjem PP v eritrocitih, osnovne hematološke preiskave in določanje serumskih transaminaz predstavljajo osnovni nabor preiskav, ki jih opravimo ob redni letni kontroli bolnika z EPP.

Spremenjen način življenja s številnimi omejitvami povzroča pri velikem številu bolnikov z EPP hud stres, ki nerедko vodi v socialno izolacijo in

pomembno zmanjšuje kakovost njihovega življenja (4).

Afamelanotid je sintetični tridekapeptid in strukturni analog alfa-melanocit stimulirajočega hormona. Afamelanotid je agonist receptorjev melanokortina in se veže na receptor melanokortina-1. Domneva se, da afamelanotid aktivira sintezo eumelanina, ki prispeva k zaščiti kože pred svetlobo prek različnih mehanizmov, od katerih sta najpomembnejši širokopasovna absorpcija UV in vidne svetlobe ter antioksidacijska dejavnost z inaktivacijo superoksidnega aniona (5). Dve multicentrični randomizirani raziskavi sta potrdili učinkovitost afamelanotida pri zdravljenju bolnikov z EPP, ki se je kazala s statistično pomembnim podaljšanjem časa izpostavljenosti sončni svetlobi v skupini z afamelanotidom v primerjavi s placebo (povprečno podaljšanje izpostavitve 6 ur v primerjavi z 0,8 ure) (6). Stranski učinki zdravljenja so bili minimalni, najpogosteje sta bila opisana slabost in glavobol (6,7).

## **NAŠE IZKUŠNJE Z UPORABO AFAMELANOTIDA PRI ODRASLIH BOLNIKIH Z EPP**

Na Oddelku za kožne in spolne bolezni UKC Maribor smo v začetku leta 2021 začeli uporabljati afamelanotid za zmanjševanje fototoksičnosti pri štirih odraslih bolnikih z EPP. Pred začetkom zdravljenja so odgovorni zdravniki za zdravljenje z afamelanotidom opravili predpisan program izobraževanja in usposabljanja v zvezi s protokolom aplikacij in spremljanjem učinkovitosti ter varnosti zdravljenja. V skladu s standardnim protokolom smo bolnikom z EPP v času od pomladi do jeseni vsaka dva meseca vstavili podkožni implantat, ki je vseboval 16 mg afamelanotida. Priporočeni so trije implantati na leto, kar je odvisno od trajanja potrebne zaščite. Največje priporočeno število implantatov je štiri na leto. Obravnavo v ambulanti ob vstavitev implantata je zajemala klinični pregled z meritvami krvnega tlaka pred in po aplikaciji implantata, pregled kože celotnega telesa s poudarkom na pojavu novih pigmentnih sprememb ali spremembah že obstoječih. Pred vsako vstavitevijo implantata smo bolnikom odvzeli kri za osnovne laboratorijske preiskave, ki so vsebovale določitev hemograma, osnovnih jetrnih in ledvičnih testov ter dodatno določitev PP v eritrocitih. Bolnikom smo ob vključitvi v zdravljenje svetovali, da še naprej izvajajo vse ukrepe za

zaščito kože pred sončnimi žarki.

Bolnike z EPP, ki prejemajo afamelanotid, smo vključili v evropski register bolnikov z EPP, ki na osnovi rednih kliničnih pregledov in standardiziranih vprašalnikov, ki jih izpolnjujejo bolniki in zdravniki, omogoča sprotno spremeljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja.

Sama aplikacija implantatov je potekala brez zapletov. Bolniki z EPP so poročali o pomembnem podaljšanju časa izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi v primerjavi z obdobjem pred uporabo afamelanotida. O morebitnih stranskih učinkih v času začetnega zdravljenja in v nadalnjem 12-mesečnem obdobju bolniki niso poročali, vrednosti opravljenih kontrolnih laboratorijskih preiskav so bile v mejah normalnih vrednosti. Edini stranski učinek zdravljenja, ki smo ga opazili, je bila lokalna hiperpigmentiranost kože, ki je bila še posebej izrazita na koži neposredno nad implantatom. Lokalna hiperpigmentacija kože je bila močnejše izražena tudi na mestih predhodno poškodovane, vnete in/ali brazgotinsko spremenjene kože.

## ZAKLJUČEK

Naše začetne izkušnje z uporabo afamelanotida za preprečevanje fototoksičnosti pri odraslih bolnikih z EPP kažejo, da je uporaba afamelanotida pri naših bolnikih povezana s pomembnim podaljšanjem časa izpostavljenosti sončni svetlobi. Naši bolniki so imeli zaradi tega bistveno manj omejitev pri dnevnih dejavnostih na prostem, saj so bila akutna poslabšanja kožnega stanja redka in minimalna, kar je pomembno vplivalo na izboljšanje kakovosti njihovega življenja. Za zmanjšanje akutnih poslabšanj in preprečevanje dolgoročnih zapletov bolezni pa je kljub možnosti zdravljenja z afamelanotidom še naprej najpomembnejša prilagoditev bolnikov na spremenjen način življenja, ki vključuje omejitve pri dnevnih dejavnostih na prostem, izvajanje preventivnih ukrepov za zaščito kože pred UV sevanjem ter zdrav način življenja.

## LITERATURA

1. Gouya L, Martin-Schmitt C, Robreau AM, Austerlitz F. Contribution of a single-nucleotide polymorphism to the genetic predisposition for erythropoietic protoporphyrria. *Am J Genet.* 2006; 78: 2-14.
2. Whatley SD, Ducamp S, Gouya L, Grandchamp B, Beaumont C, Badminton MN et al. C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyrria without anemia or iron overload. *Am J Hum Genet.* 2008; 83(3): 408-14.
3. Thunell S, Harper P, Brun A. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. IV. Pathophysiology of erytheopoietic protoporphyrria-diagnosis, care and monitoring of the patient. *Scand J Clin Invest.* 2000; 60: 581-604.
4. Holme SA, Anstey AV, Elder GH, Badminton MN. Erythropoietic protoporphyrria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life. *British Journal of Dermatology.* 2006; 155: 574-81.
5. Luger TA, Böhm M. An α-MSH analog in erythropoietic protoporphyrria. *J Invest Dermatol.* 2015; 135(4): 929-31.
6. Langedonk JG, Balwani M, Anderson KE, et al. Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyrria. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 48-59.
7. Biolcati G, Marchesini E, Sorge F, et al. Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyrria. *Br J Dermatol.* 2015; 172(6): 1601-12.

# Uspešno zdravljenje uremične kalcifilaksije z intravenskim natrijevim tiosulfatom

## *Successful treatment of uremic calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate*

asist. dr. Vesna Breznik, dr. med., spec. dermatovenerologije

Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor,

E-pošta: vesna.breznik@gmail.com

### IZVLEČEK

72-letno bolnico s končno ledvično odpovedjo na hemodializi smo obravnavali zaradi obsežne uremične kalcifilaksije na spodnjih okončinah. V sklopu multidisciplinarne timske obravnave smo ji zamenjali varfarin za nizkomolekularni heparin, prilagajali smo ji dializno, protibolečinsko in lokalno zdravljenje ter zdravili dve epizodi celulitisa. Prvič v naši ustanovi smo se odločili za zdravljenje z intravenskimi infuzijami natrijevega tiosulfata 25 mg 3-krat tedensko med hemodializo. Po osmih mesecih smo dosegli popolno zacetitev razjed. Kalcifilaksija je redka, a resna življenje ogrožajoča sistemska bolezen, ki se najpogosteje pojavlja pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in drugimi dejavniki tveganja. Odlaganje kalcija v kožnih in podkožnih arteriolah in kapilarah sproži vnetje, fibrozo in trombozo žil. Klinično se kaže z lividnimi in livedoidnimi bolečimi ploščami v koži, ki lahko napredujejo v izjemno boleče ishemične razjede. Konvencionalno zdravljenje uremične kalcifilaksije je podporno, v zadnjih letih pa se pojavljajo strokovni članki o uspešnem zdravljenju z natrijevim tiosulfatom, močnim kelatorjem kalcija, antioksidantom in vazodilatatorjem. Sistematične analize zdravljenja uremične kalcifilaksije so pokazale pomembno zmanjšanje enoletne umrljivosti bolnikov s kalcifilaksijo iz 50–80 % ob konvencionalnem podpornem zdravljenju, na 38–50 % ob zdravljenju z natrijevim tiosulfatom. Po drugi strani pa nedavna metaanaliza ni pokazala večje učinkovitosti natrijevega tiosulfata

v primerjavi s cinakalcetom, hiperbaričnim kisikom, bisfosfonati ali kirurško paratiroidektomijo. Poznavanje sodobnih metod zdravljenja kalcifilaksije in multidisciplinaren ter multimodalni pristop k obravnavi so pomembni za specialiste različnih strok, ki obravnavamo bolnike s to kompleksno boleznijo.

**Ključne besede:** kalcifilaksija, hemodializa, kronična ledvična bolez, natrijev tiosulfat, zdravljenje razjed

### **ABSTRACT:**

The author presents a 72-year-old female patient with an end-stage renal disease on online hemodialysis and advanced ulcerated calciphylaxis in the lower extremities. She was treated for eight months with intravenous sodium thiosulfate in combination with the modification of medication and dialysis treatment, careful wound care, and other supportive measures. Calciphylaxis is an uncommon, life-threatening systemic disease, mainly occurring in patients with chronic kidney disease and other risk factors. Vascular calcifications and inflammation lead to fibrotic and thrombotic occlusions of the cutaneous and subcutaneous arterioles and capillaries. It presents with livedoid painful plaques with possible progression to ischemic ulcers. Conventional treatment is supportive; however, in the last decades, successful treatment with sodium thiosulfate, a potent calcium chelator, antioxidant, and vasodilator, has been increasingly reported. Systematic reviews of the treatment of uremic calciphylaxis with systemic sodium thiosulfate have reported a significantly lower overall mortality rate of 38-50% compared to the 50-80% mortality rate after conventional treatment. In contrast, others did show significant clinical benefits of the STS compared to the treatment with cinacalcet, hyperbaric oxygen, bisphosphonates, or surgical parathyroidectomy. Knowledge of the contemporary treatment of calciphylaxis with a multidisciplinary and multimodal approach to patient management is essential for physicians and other professionals from various medical fields who treat patients with this complex disease.

**Key words:** calciphylaxis, hemodialysis, chronic kidney disease, sodium thiosulfate, wound care

## UVOD

Kalcifilaksija ali kalcificirajoča uremična arteriolopatija je redka, resna sistemski bolezen z več vzročnimi dejavniki in nejasno patogenezo, ki vključuje kalcifikacijo arteriol in kapilar s posledično ishemijo in nekrozo kože (1, 2). Najpogostejša je pri bolnikih s končno stopnjo ledvične odpovedi (uremična kalcifilaksija) s prevalenco 1–4,5 %, pri čemer je pogostejša pri bolnikih na peritonealni dializi kot pri bolnikih na hemodializi (1-3). Redkeje se pojavi pri bolnikih s presajenimi ledvicami, z zgodnjo stopnjo ledvične bolezni in pri posameznikih z normalnim ledvičnim delovanjem (neuremična kalcifilaksija). Dejavniki tveganja za kalcifilaksijo so poleg ledvične bolezni še ženski spol, debelost, sladkorna in jetrna bolezen, sistemske bolezni vezivnega tkiva, pomanjkanje beljakovin C ali S, primarni hiperparatiroidizem ter zdravljenje z varfarinom, sistemskimi kortikosteroidi, imunosupresivi ali kalcijevim fosfatom. Bolniki s kalcifilaksijo in kronično ledvično boleznijo imajo pogosto hkrati sekundarni hiperparatiroidizem, ki je posledica hiperfosfatemije. Sekundarni hiperparatiroidizem vodi v hiperkalciemijo in nastanek kristalov kalcijevega fosfata, ki so imunogeni in sprožijo hipersenzitivno reakcijo ter vnetje (1, 4). Histopatološko so značilne kalcifikacije medije, fibroza intime in trombotične zapore arteriol in kapilar v dermisu in podkožju, kar vodi v nekrozo tkiva.

Kalcifilaksija se večinoma manifestira v koži, lahko pa pride do žilnih kalcifikacij tudi v skeletnih mišicah, možganih, pljučih, prebavilih, očeh in v mezenteriju. Na koži se običajno kaže z izjemno bolečimi lividnimi mrežastimi lisami in bolečimi trdimi ploščami, ki lahko napredujejo v ishemične ulceracije (5). Poškodba kože lahko vodi v okužbo kože in mehkih tkiv, sepsu in septični šok, ki je najpogostejši vzrok smrti bolnikov s kalcifilaksijo. Negativni prognostični dejavniki uremične kalcifilaksije so močne bolečine, slabo celjenje razjed in okužbe. Konvencionalno zdravljenje kalcifilaksije je simptomatsko in prognoza bolnikov je zelo slaba, saj znaša enoletna umrljivost 50–80 % (2, 5).

## PRIKAZ PRIMERA

72-letno bolnico smo obravnavali zaradi en mesec razvijajočih se trdih podkožnih plošč na obeh spodnjih okončinah, ki so napredovale v zelo boleče ishemične razjede (sliki 1a in 1b). Zdravila se je zaradi končne ledvične bolezni s hemodializo (5 let), sekundarnega hiperparatiroidizma, stanja po akutnem miokardnem infarktu, kronične atrijske fibrilacije, srčnega popuščanja, dislipidemije, astme, osteoporoze in depresije. Pred leti je imela vensko razjedo desne goleni. Jemala je varfarin (6 mesecev), karvedilol, perindopril, metildigoksin, sevelamer, cinakalcet, tizanidin, rosuvastatin, pantoprazol, sertralin, bromazepam, tramadol in paracetamol. Ob sprejemu so v izvidih krvnih preiskav odstopale povisane vrednosti C-reaktivnega proteina 38 mg/L (referenčna vrednost <5), sedimentacije 72 mm/h (<10), kreatinina 426 µmol/L (49–90), gama-GT 4,7 µkat/L (<0,63), sečnine 10,1 mmol/L (2,8–7,5), kalija 6,0 mmol/L (3,5–5,3), fosfata 1,6 mmol/L (0,84–1,45) in intaktnega paratiroidnega hormona 188,9 ng/L (15–65), ob tem pa znižane vrednosti serumskega natrija 133 mmol/L (135–145) in klorida 95 mmol/L (97–110). Vrednosti serumskega kalcija, albuminov, protijedrnih protiteles (ANA), krioglobulinov, komplementa C3 in C4, revmatoidnega faktorja, antifosfolipidnih protiteles, beljakovin C in S, so bile v mejah normale. Mutacije gena za faktor Leiden V nismo potrdili. Ultrazvočna preiskava ven desne spodnje okončine je potrdila popuščanje vej velike safenske vene (VSM) in popuščanje safenopoplitealnega ustja s popuščanjem male safenske vene ter popuščanje intersafenske vene. Na levi spodnji okončini je bilo prisotno popuščanje VSM v distalnih dveh tretjinah. Globoke vene spodnjih okončin so bile prehodne in suficientne. Ultrazvočno je bila vidna močna kalcinoza arterij spodnjih okončin, a brez hemodinamsko pomembnih zožitev. Poleg tega so bile tudi na rentgenogramu spodnjih okončin vidne zmerne kalcifikacije v koži (slika 2). Histopatološki izvid roba ulceracije na desni goleni je bil skladen s kalcifilaksijo (slika 3).

Bolnico smo obravnavali v tesnem sodelovanju s specialisti nefrologi. Zdravljenje je vključevalo zamenjavo varfarina za nizkomolekularni heparin; prilagajanje odmerkov sevelamerja in cinakalceta glede na serumske vrednosti kalcija, fosfata in paratiroidnega hormona; podaljšanje trajanja

hemodializ; uporabo dializata z nizko koncentracijo kalcija (1,25 mmol/L); zdravljenje s 40-% kisikom preko maske Venturi 10 l/min 90 minut dnevno; ter zdravljenje bolečin po nasvetu specialista anesteziologa z metamizolom in oksikodonom, nato pa z buprenorfinskim transdermalnim obližem v kombinaciji s pregabalinom. Dva tedna po sprejemu se je razvila klinična slika celulitisa na desni goleni, ki smo ga začeli izkustveno zdraviti s peroralnim amoksicilinom/klavulansko kislino. Po prejetju izvida brisa razjede (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* in *faecium*, *Klebsiella pneumoniae* in *Achromobacter sp.*), smo ga zamenjali z usmerjenim intravenskim piperacillinom/tazobactamom in po 14 dneh je bila okužba sanirana.

Zaradi neizboljšanja kalcifilaksije smo ji uvedli zdravljenje z natrijevim tiosulfatom (NTS) v obliki intravenskih infuzij (25 mg NTS, razredčenega v 100 ml 0,9%-NaCl) tekom zadnje ure hemodialize trikrat tedensko. Po treh tednih se je bolnično stanje začelo izboljševati: trde podkožne plošče na okončinah so začele izzvenevati, razjede so se začele čistiti in celiti, bolečine v razjedah so se zmanjšale na VAS 3/10 in vnetni kazalniki so upadli. Po treh mesecih se je celulitis na desni goleni ponovil, a se je odzval na izkustveno intravensko zdravljenje z amoksicilinom/klavulansko kislino.

Topikalno zdravljenje je vključevalo čiščenje razjed z antisepetičnimi mili in raztopinami (oktenidin dihidroklorid); avtolitični debridement s hidrogeli, hidrokoloidi in alginati s srebrom; konservativni ostri debridement s skalpelom, škarjami in kireto; ter kompresijo z dolgo- in kasneje kratkoelastičnimi povoji zaradi perifernih edemov.

Po osmih mesecih multidisciplinarnega zdravljenja so razjede popolnoma zacetile in tipnih kalcifikatov v koži več ni bilo (slika 4).

## DISKUSIJA

Predstavljena bolnica je imela več dejavnikov tveganja za kalcifilaksijo: končna ledvična bolezen na večletnem hemodializnem zdravljenju, sekundarni hiperparatiroidizem, ženski spol, kavkazijska rasa in zdravljenje z varfarinom (2). Pri bolnici so bile prisotne obsežne trde podkožne plošče ne le na golenih, temveč tudi na medialnih delih stegen, zato je šlo za kombinacijo distalnega in proksimalnega tipa kalcifilaksije. Vemo, da

je distalna kalcifikacija, ki zajema goleni, pogosteješa in prognostično ugodnejša od proksimalne, ki zajema stegna, trebuh in zadnjico, zelo redko pa tudi obraz in zgornje okončine (6). Zaradi že razvitih razjed je bila bolničina prognoza še slabša s pričakovano stopnjo smrtnosti do 80 % (7). Pri bolnikih s kronično ledvično bolezni jo pospešena ateroskleroza (8), vendar pri naši bolnici z ultrazvočno preiskavo nismo potrdili pomembne periferne arterijske okluzivne bolezni. Čeprav je bolnica v preteklosti imela venske golenje razjede in so bili prisotni ultrazvočni znaki povrhnjega venskega popuščanja spodnjih okončin, prikazane boleče razjede z esharami niso bile skladne z venskimi razjedami. Pri bolnikih s kronično ledvično bolezni jo na nadomestnem ledvičnem zdravljenju predstavlja pojav bolečih in tipnih kožnih lezij takojšen sum na kalcifikacijo, vendar je treba izključiti številne klinične diferencialne diagnoze bolečih nekrotičnih razjed na okončinah: fulminantna purpura, varfarinske nekroze, antifosfolipidni sindrom, vaskulitis, arterijske razjede, različne vrste embolij, povrhnji tromboflebitis, ishemične hipertenzivne razjede, gangrenozna pioderma, oksalatna vaskulopatija, Buergerjeva bolezen in nefrogena sistemska fibroza (5, 9).

Glede na podatke iz literature je diagnoza kalcifikacije večinoma (v 57 % primerov) postavljena klinično (10). Pri prikazani bolnici so bile klinična slika in izvidi laboratorijskih ter rentgenskih preiskav skladni z uremično kalcifikacijo. Tudi histopatološka preiskava vzorca kože, ki je zlati standard diagnostike kalcifikacije, je pokazala značilne depozite kalcija v medii kožnih in podkožnih arteriol, mikrotromboze ter fibrointimalne hiperplazije dermalnih in podkožnih arteriol. Ob najdbi mikrokalcinacij je smiselno specifično barvanje po von Kossa ali Alizarin rdečemu.

Najustreznejše je multidisciplinarno zdravljenje kalcifikacije, pri katerem sodelujejo dermatolog, patolog, radiolog, nefrolog, anesteziolog in dietetik (11). Predstavljeno bolnico smo začeli zdraviti s konvencionalnimi metodami (2, 3, 5), ki so vključevale ukinitev varfarina, prilaganje medikamentozne nefrološke terapije (cinakalcet in sevelamer) glede na vrednosti serumskega kalcija, fosfata in parathormona, podaljšanje trajanja hemodializ, uporabo dializata z nizko vsebnostjo kalcija, sistemsko antibiotično terapijo in ledvično dieto. Velik izliv pri obravnavi naše bolnice je bila tudi analgezija,

saj so za kalcifilaksijo značilne hude bolečine, ki so kombiniranega izvora – ishemične in nevropatske. Bolnica je prejemala večirno analgezijo (12), sprva s kombinacijo opioidov, paracetamola, metamizola in sertralina, kasneje pa z opiatnim obližem in pregabalinom.

Pravilno lokalno zdravljenje ima velik pomen pri učinkovitem zdravljenju kalcifilaksije. Cilj učinkovite oskrbe razjed je redno odstranjevanje nekrotičnega tkiva in nadzor izločka, saj se tako zmanjša tveganje za okužbo in pospeši celjenje razjed. Nekateri avtorji so naklonjeni radikalnemu kirurškemu zdravljenju kalcifilaksije (10, 13), medtem ko so drugi za konservativno čiščenje (19). Pri bolnici smo za čiščenje razjed uporabljali antiseptike in izvajali kombiniran avtolitičen in konservativen kirurški debridement: na nekroze smo polagali hidrogele in alginate s srebrom, kasneje pa hidrokoloide in poliuretanske pene. Razjede so se začele hitreje celiti po uvedbi kompresije (14, 15) z večslojnim kompresijskim sistemom, ki smo jo uvedli zaradi obilnih vtilsjivih edemov goleni in nartov, ki so najverjetneje bili posledica kombinacije venskega, ledvičnega in srčnega popuščanja ter vnetja v sklopu kalcifilaksije.

V zadnjih letih se za zdravljenje kalcifilaksije preizkušajo nove metode, kot so bisfosfonati (16), tkivni aktivator plazminogena, vitamin K, zdravljenje s hiperbaričnim kisikom ali visokim pretokom kisika preko obrazne maske, NTS in transplantacija ledvic (5). Najpogosteje uporabljen je NTS, čeprav ni uradno registriran za zdravljenje kalcifilaksije. Sprva se je NTS uporabljal za zdravljenje zastrupitve s cianidom in zmanjševanje toksičnosti cisplatina. NTS je močan kelator, ki tvori vodotopne komplekse s številnimi kovinami in minerali. Veže se na kalcij, tvori vodotopno sol kalcijev tiosulfat in tako prepreči nastanek ter odlaganje kalcijevih depozitov v tkivih. Zaradi antioksidativnega delovanja ima ugoden učinek na izboljšanje endoteljske disfunkcije. Poleg tega je vazodilatator, kar pojasnjuje njegov vpliv na hitro izboljšanje simptomov (17, 18). Opisani so različni načini aplikacije NTS: intravensko, intravensko med dializo (intradializno), peroralno, intraperitonealno, intralezionalno in topikalno. Pri intradializni aplikaciji NTS so nekateri avtorji ugotavljali manj zapletov z metabolno acidozo in boljše preživetje bolnikov v primerjavi s čisto intravensko aplikacijo. V pregledni raziskavi pa niso našli pomembnih

razlik v učinkovitosti intravenskega, intradializnega, intraperitonealnega in peroralnega zdravljenja z NTS (19). Optimalen režim odmerjanja NTS in trajanje zdravljenja še nista znana. Običajno se aplicira intravensko v odmerku 5 do 25 g v 100 ml fiziološke raztopine trikrat tedensko v zadnji polovici ure hemodialize (20, 21), zato smo tak režim zdravljenja izbrali pri prikazani bolnici. Sistematične analize o zdravljenju uremične kalcifilaksije z intravenskim NTS so pokazale pomembno zmanjšanje enoletne umrljivosti bolnikov (38–50 %) (20, 22), v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni konvencionalno (50–80 %) (3, 5). Gre za razmeroma varno zdravilo. Neželeni učinki vključujejo slabost, bruhanje, glavobol, metabolno acidozo, hipernatriemijo, hipotenzijo in demineralizacijo kosti (20, 23). Pri predstavljeni bolnici z izjemo blage hipotenzije neželenih učinkov nismo ugotovljali. Zaradi obsežnosti kožnih sprememb in dobrega prenašanja smo jo zdravili osem mesecev, kar je bistveno dlje od večine že objavljenih primerov kalcifilaksije, kjer so bolniki največkrat prejemali NTS manj kot 3 mesece (10). Nasprotno pa nedavna metaanaliza o učinkovitosti zdravljenja bolnikov z uremično kalcifilaksozijo ni pokazala razlik v kliničnem izboljšanju po zdravljenju z NTS, cinakalcetom, hiperbaričnim kisikom, bisfosfonati ali kirurško paratiroidektomijo (24). Zanimiva bi bila raziskava o primerjavi učinkovitosti multimodalnega zdravljenja uremične kalcifilaksije v primerjavi z monoterapijami.

## ZAKLJUČEK

Pri predstavljeni bolnici z napredovalo uremično kalcifilaksijo se je dolgotrajno multidisciplinarno in multimodalno zdravljenje, ki je vključevalo intravenski NTS, izkazalo za učinkovito in varno. Na podlagi naše izkušnje in poročil o učinkovitosti ter pomembno manjši umrljivosti bolnikov s kalcifilaksijo, ki so zdravljeni z NTS, menimo, da ga je smiselno vpeljati v vsakdanjo obravnavo tovrstnih bolnikov, čeprav ni uradno registriran za to bolezen.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se prof. dr. Robertu Ekartu za sodelovanje pri zdravljenju prikazane bolnice, prof. dr. Boštjanu Luzarju za histopatološko preiskavo in fotografije, mag. Milki Kljaić Dujić za odčitavanje in posredovanje rentgenskih slik, prim. mag. Piju B. Marku in Alenu Joviću za sodelovanje pri klinični obravnavi bolnice na Oddelku za kožne in spolne bolezni.

## LITERATURA

1. Marques SA, Kakuda AC, Mendaçolli TJ, Abbade LP, Marques ME. Calciphylaxis: a rare but potentially fatal event of chronic kidney disease. Case report. An Bras Dermatol. 2013; 88(6 Suppl 1): 44-7.
2. Bhambri A, Del Rosso JQ. Calciphylaxis: a review. J Clin Aesthet Dermatol. 2008; 1(2): 38-41.
3. Nigwekar SU. Calciphylaxis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017; 26(4): 276-81.
4. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3(4): 1139-43.
5. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. Am J Kidney Dis. 2015; 66(1): 133-46.
6. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. Semin Dial. 2002; 15(3): 172-86.
7. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. Kidney Int. 2002; 61(6): 2210-7.
8. Okamoto S, Iida O, Mano T. Current Perspective on Hemodialysis Patients with Peripheral Artery Disease. Ann Vasc Dis. 2017; 10(2): 88-91.
9. Deverapalli SC, Jacob J, Santoro F. Recalcitrant ulcer on the lower leg. Cutis. 2017; 100(3): E11-E3.
10. Santos PW, He J, Tuffaha A, Wetmore JB. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in calcific uremic arteriolopathy. Int Urol Nephrol. 2017; 49(12): 2247-56.
11. Nigwekar SU. Multidisciplinary approach to calcific uremic arteriolopathy. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015; 24(6): 531-7.
12. Polizzotto MN, Bryan T, Ashby MA, Martin P. Symptomatic management of calciphylaxis: a case series and review of the literature. J Pain Symptom Manage. 2006; 32(2): 186-90.
13. Generali JA, Cada DJ. Sodium Thiosulfate: Calciphylaxis. Hosp Pharm. 2015; 50(11): 975-7.
14. Rabe E, Partsch H, Hafner J, Lattimer C, Mosti G, Neumann M, et al. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. Phlebology. 2018; 33(3): 163-84.
15. Rabe E, Partsch H, Morrison N, Meissner MH, Mosti G, Lattimer CR, et al. Risks and contraindications of medical compression treatment - A critical reappraisal. An international consensus statement. Phlebology. 2020; 35(7): 447-60.
16. Monney P, Nguyen QV, Perroud H, Descombes E. Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(8): 2130-2.
17. Yatzidis H. Successful sodium thiosulphate treatment for recurrent calcium urolithiasis. Clin Nephrol. 1985; 23(2): 63-7.
18. Yu Z, Gu L, Pang H, Fang Y, Yan H, Fang W. Sodium thiosulfate: an emerging treatment for calciphylaxis in dialysis patients. Case Rep Nephrol Dial. 2015; 5(1): 77-82.
19. Zitt E, König M, Vychytal A, Auinger M, Wallner M, Lingenhel G, et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28(5): 1232-40.
20. Peng T, Zhuo L, Wang Y, Jun M, Li G, Wang L, et al. A systematic review of sodium thiosulfate in treating calciphylaxis in chronic kidney disease patients. Nephrology (Carlton). 2018. 23(7): 669-75.

21. Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, Tsiaras W, Sise M, Bis S, et al. Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol.* 2013; 149(8): 946-9.
22. Sood AR, Wazny LD, Raymond CB, Leung K, Komenda P, Reslerova M, et al. Sodium thiosulfate-based treatment in calcific uremic arteriolopathy: a consecutive case series. *Clin Nephrol.* 2011; 75(1): 8-15.
23. Adirekkiat S, Sumethkul V, Ingsathit A, Domrongkitchaiporn S, Phakdeekitcharoen B, Kantachuvesiri S, et al. Sodium thiosulfate delays the progression of coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(6): 1923-9.
24. Udomkarnjananun S, Kongnathasate K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, Susantitaphong P. Treatment of Calciphylaxis in CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int Rep.* 2019; 4(2): 231-44.

# Dupilumab za obvladovanje srbeža pri limfomu limfocitov T

## *Dupilumab for Management of T-Cell Lymphoma Pruritus*

Irena Peteln, dr. med. spec. dermatovenerologije

Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor,

E-pošta: [irena.peteln@ukc-mb.si](mailto:irena.peteln@ukc-mb.si)

### **IZVLEČEK**

Sézaryjev sindrom je redka levkemična oblika kožnega limfoma limfocitov T, za katerega je značilna eritrodermia, limfadenopatija in srbež, ki je terapevtsko pogosto rezistenten in močno zmanjšuje kakovost življenja. Porušeno razmerje med celicami pomagalkami Th1 in Th2 v prid Th2 ima pomembno vlogo pri srbežu, okvarjeni kožni barieri in dovzetnosti za kolonizacijo in okužbe kože pri Sézaryjevem sindromu kot tudi pri atopijskem dermatitisu. Dupilumab, ki je registriran za zdravljenje zmernega od hudega atopijskega dermatitisa, zavira delovanje ključnih citokinov Th2 poti IL-4 in IL-13 preko skupne podenote receptorja IL-4R $\alpha$  in tako pripomore k vzpostavitvi ravnovesja med imunsko potjo Th1 in Th2. Na Oddelku za kožne in spolne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Maribor smo bolniku s pre-Sézaryjevim sindromom in terapevtsko odpornim srbežem uvedli dupilumab dodatno k ustaljeni terapiji z ekstrakorporalno fotoferezou in metotreksatom in dosegli zelo dobro zmanjšanje srbeža, izboljšanje kožne slike ter vrednosti Sézaryjevih celic v krvi.

**Ključne besede:** kožni limfom limfocitov T, srbež, dupilumab

### **ABSTRACT**

Sézary syndrome is a rare leukemic form of cutaneous T-cell lymphoma that manifests as erythroderma, lymphadenopathy, and pruritus, which is often therapy resistant and greatly impairs the quality of life. A shift in the balance between Th1 and Th2 helper cells towards Th2 greatly contributes to pruritus, impaired epidermal barrier, and increased susceptibility towards

skin colonization and infection in Sézary syndrome and in atopic dermatitis as well. Dupilumab, which is approved for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis, inhibits key Th2 pathway cytokines IL-4 and IL-13 through the mutual receptor subunit IL-4R $\alpha$  and thus the balance between Th1 and Th2 immune pathways can be restored. We started treating a patient with the pre-Sézary syndrome and therapy-resistant pruritus at the Department of Dermatology and Venereal Diseases of the University Medical Center Maribor with dupilumab as an addition to his standard treatment regime with methotrexate and extracorporeal photopheresis and achieved a marked reduction in pruritus, skin improvement and a decrease of Sézary cells in the blood.

**Key words:** cutaneous T-cell lymphoma, pruritus, dupilumab

## UVOD

Fungoidna mikoza (angl. *mycosis fungoides*, MF) in Sézaryjev sindrom (SS) sodita v skupino kožnih limfomov limfocitov T (angl. *cutaneous T cell lymphoma*, CTCL). MF predstavlja približno 55-odstotni delež, medtem ko je SS redkejši in obsega 5 % vseh CTCL (1). Pojavnost v ZDA je naraščala do 1998, nato je ostala stabilna (2), medtem ko so v Evropi tudi v zadnjih letih poročali o naraščanju incidence in prevalence MF in SS (3,4).

SS se lahko razvije iz leta prisotne plačne ali eritrodermične oblike MF ali popolnoma na novo. SS je levkemična oblika CTCL, pri kateri maligni klonalni limfociti T infiltrirajo kožo, bezgavke, kri, lahko tudi notranje organe in kostni mozeg. Klinično se kaže kot eritrodermija (prizadetost kože znaša 80 % ali več), limfadenopatija in hud srbež (5,6). Diagnozo postavimo na podlagi eritrodermije, vsaj 1000 Sézaryjevih celic/ $\mu$ L v krvi ter istega klena receptorja limfocitov T v koži in krvi (7).

Srbež je najpogostejši simptom, ki ga navajajo bolniki z napredovalimi stadiji MF in SS in močno krni kakovost življenja (8). Pogosto je stalno prisoten in se slabša proti koncu dneva ter ob višjih temperaturah (9). Terapevtsko ga le slabo obvladamo, zato so bolniki z napredovalimi stadiji MF ali SS srbež po numerični lestvici (NRS) ocenili povprečno s 6,1 (10), v raziskavi z eritrodermično obliko MF in SS pa celo z 9,8 (11).

Srbež pri CTCL nastane preko različnih poti. Veliko vlogo pri nastanku srbeža

predstavlja deviacija imunskega sistema v Th2 odgovor. Tako pri SS kot tudi pri napredovalih stadijih MF je namreč značilno porušeno ravnovesje med citokini celic pomagalk podtipa 1 (Th1) in citokini celic pomagalk podtipa 2 (Th2) v prid Th2. Citokini (interlevkini, IL) IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, ki jih proizvajajo celice Th2, preko različnih mehanizmov povzročajo srbež, kot so degranulacija mastocitov, razrast prostih živčnih končičev in proizvodnja nevopeptidov s strani keratinocitov ter drugih celic (12).

Zaradi neravnovesja v prid Th2 je zmanjšan imunski odziv po poti Th1 in povečana nevarnost za okužbe (6). Citokini celic Th2 povzročajo zmanjšano proizvodnjo antimikrobnih peptidov v koži in pripomorejo k okvarjeni kožni barieri. Kožni mikrobiom se spremeni, pogosta je kolonizacija z bakterijo *Staphylococcus aureus* (13). Pri bolnikih z MF ali SS so najpogosteje beležili bakterijske okužbe kože, redkeje bakterijske pljučnice, herpetične okužbe kože, bakteriemijske neznanega vstopnega mesta, sepse in okužbe sečil (14,15). Pogosto vstopno mesto za bakterije so predstavljali tudi intravenozne kanile in katetri (15).

Povečano koncentracijo citokinov Th2 povezujejo s periferno eozinofilijo in povišanimi imunoglobulinimi E (IgE), kar je značilno za SS, vendar tudi za atopijski dermatitis (AD), ki predstavlja pomembno diferencialno diagnozo SS. (5). AD in SS imata tako klinično kot tudi imunološko številne skupne značilnosti (13).

Dupilumab je monoklonsko protitelo proti verigi alfa receptorja IL-4 (IL-4Ra), preko katerega signalizirata tako IL-4 kot tudi IL-13. Registriran je za zdravljenje zmernega do hudega AD in učinkovito zmanjšuje srbež, vnetje kože (16) in zmanjša kolonizacijo z bakterijo *Staphylococcus aureus* (17).

Zaviranje poti Th2 pri SS bi lahko pripomoglo k zmanjšanju srbeža, kar so že prikazali Steck in sodelavci na primeru bolnice s SS na terapiji z dupilumabom in ECP (18).

## PRIKAZ PRIMERA

58-letni gospod z eritrodermijo, hiperkeratozami dlani in podplatov ter močnim srbežem je bil leto dni voden pod različnimi diagnozami (ekcematoidni dermatitis, pityriasis rubra pilaris) in več biopsij kože je prikazalo le spongiotični dermatitis.

V laboratorijskih preiskavah smo beležili normalne vrednosti vnetnih kazalnikov, hemograma, dušičnih retentov, hepatograma, lipidograma, elektrolitov, elektroforeze serumskih proteinov, tumorskih markerjev, celokupnih IgE in laktat dehidrogenaze (LDH).

Diagnozo pre-Sézaryjevega sindroma smo postavili na podlagi povečanih bezgavk v desni aksili ter obojestransko ingvinalno, prisotnosti CD4+ T limfocitov z aberantnim imunofenotipom (CD7 in CD26 negativnim), ki so ustrezale Sézaryevim celicam z absolutno vrednostjo  $0,13 \times 10^9/L$  oz.  $133 \text{ celic}/\mu\text{L}$  v krvi in 1 % med vsemi levkociti v kostnem mozgu. Testiranje ekspresije TCR Cbeta1 je govorilo za monoklonalnost limfocitov T tako v krvi kot v kostnem mozgu. Histološki pregled kostnega mozga je prikazal le reaktivne spremembe v ortotopni hemopozezi. Ultrazvočno vodena punkcija bezgavke ingvinalno ni prikazala diagnostičnih sprememb za Sézaryjev sindrom, vendar tkiva ni bilo dovolj za nadaljnjo imunohistokemično opredelitev. Zaradi tveganja pri bolnikih z eritrodermično obliko CTCL za razvoj sepse (19) se za ekscizijo celotne bezgavke nismo odločili.

Po sistemu TNM (T = tumor, N = bezgavke, M = zasevki) od ISCL/EORTC (angl. *International Society for Cutaneous Lymphoma/ European Organization of Research and Treatment of Cancer*) bi bolezen razvrstili kot T4N1M1 v stadij IVB (19).

Zdravljenje je obsegalo sistemske kortikosteroide (pred postavitvijo diagnoze), antihistaminike, metotreksat (MTX), acitretin v kombinaciji s fotokemoterapijo (re-PUVA) in samostojno fotokemoterapijo (PUVA), nazadnje kombinacijo MTX 25 mg v obliki tedenskih subkutanih injekcij v kombinaciji z zunajtelesno fototerapijo (angl. *Extracorporeal Photopheresis, ECP*) dva zaporedna dneva vsak drugi teden. Ob omenjeni terapiji je prejemal različne antihistaminike, nazadnje hidroksizin v največjem odmerku ter kortikosteroidne in negovalne kreme. Zaradi na novo nastale anksiozno-depresivne motnje je prejemal paroksetin in kvetiapin.

Gospod je kljub zgoraj omenjeni sistemski in lokalni terapiji zaradi izrazitega srbeža imel močno okrnjeno kakovost življenja in moten spanec. Srbež je ocenil po NRS podnevi 5 in ponoči 10, DLQI je znašal 28. Žarišča na koži (angl. *Body Surface Area, BSA*) so zajemala 70 % celotne površine telesa.

Glede na hud in terapevtsko rezistenten srbež smo obstoječi sistemski

terapiji (MTX, ECP) dodali dupilumab v standardnem odmerku za AD (600 mg sc., nato 300 mg sc. vsak drugi teden).

Srbež se je zmanjševal postopoma. Po treh mesecih zdravljenja z dodanim dupilumabom je srbež po NRS (podnevi in ponoči) znašal 3 in spanec ni bil več moten. Gospod je ob tem razpolovil odmerek antihistaminika. Število Sézaryjevih celic v imunofenotipizaciji periferne krvi se je zmanjšalo na  $0,07 \times 10^9/L$  oz.  $69$  celic/ $\mu L$ .

Po 6 mesecih zdravljenja je znašal srbež po NRS 2, tudi stanje kože in laboratorijski izvidi vključno z LDH so ostali stabilni. BSA je znašal približno 13 %.

## DISKUSIJA

Na Oddelku za kožne in spolne bolezni smo prvi v Sloveniji začeli zdraviti terapevtsko rezistenten srbež pri bolniku s pre-Sézaryjevim sindromom z dupilumabom. Terapijo ocenujemo kot uspešno in tudi po 6 mesecih zdravljenja je srbež minimalen, bolnikova kakovost življenja pa bistveno izboljšana.

Steck in sodelavci (18) so zdravili bolnico s SS z ECP in dupilumabom. Opazili so prehodni porast Sézaryjevih celic v krvi ob stabilnih vrednostih LDH in zmanjšano velikostjo bezgavk. Sklepali so, da je porast Sézaryjevih celic posledica prerazporeditve malignih celic iz kože in bezgavk v kri. Izraženost CD69 na Sézaryjevih celicah igra vlogo pri zadrževanju celic v koži in bezgavkah in se ob zaviranju IL-4 zmanjša. Tako bi lahko dupilumab povečal učinkovitost terapij, ki učinkujejo na maligne celice le v krvi, kot je ECP.

Pri zdravljenju bolnikov z AD z dupilumabom so poročali o primerih na novo nastalega CTCL. Kasneje se je izkazalo, da so bolniki imeli že pred uvedbo dupilumaba CTCL in ne AD in so bili zdravljeni samo z dupilumabom brez druge primerne terapije za CTCL. Nekaj bolnikov je bilo zdravljenih z dupilumabom zaradi srbeža v sklopu MF, s poslabšanjem osnovne bolezni. Nihče od bolnikov ni prejemal ECP ob dupilumabu, so pa nekateri bolniki z MF hkrati prejemali sistemsko terapijo (20).

Glede na omenjene primere je zagotovo potrebna previdnost in skrben nadzor bolnikov. SS ima lahko nekoliko drugačne biološke značilnosti kot

MF, saj maligne celice pri SS izhajajo iz centralnih spominskih limfocitov T, medtem ko maligne celice pri MF izhajajo iz spominskih limfocitov T kože (13). Poleg tega se zdi kombinacija ECP in dupilumaba pri SS zelo primerna glede na mehanizem delovanja. Za uvedbo dupilumaba bi se odločili le v primeru trdovratnega, terapevtsko rezistentnega srbeža z močno okrnjeno kakovostjo življenja, po predhodnem pogovoru z bolnikom o koristih in tveganjih.

Pri našem bolniku smo kot pri zgoraj opisani bolnici beležili stabilne vrednosti LDH in izboljšanje kožnega stanja, le srbež se je zmanjševal počasneje. Zanimivo bo tudi spremljanje takih bolnikov glede na okužbe. Če se zmanjša kolonizacija s *Staphylococcus aureus* zaradi ponovne vzpostavite ravnovesja med Th1 in Th2 ter izboljša kožna bariera, potem bo tudi okužb kože manj. Pri zgoraj opisani bolnici v obdobju 44 tednov niso zaznali okužbe, prav tako tovrstnih težav ni imel naš bolnik po šestih mesecih zdravljenja.

## ZAKLJUČEK

Na podlagi primera 58-letnega gospoda s trdovratnim srbežem v sklopu pre-Sézaryjevega sindroma smo pokazali, da dupilumab v kombinaciji z ECP in MTX bistveno pripomore k zmanjšanju srbeža in izboljšanju kakovosti življenja. Menimo, da je dupilumab glede na mehanizem delovanja proti prekomerni aktivaciji imunskih poti Th2 primerna terapija neobvladljivega srbeža SS v kombinaciji z ECP.

## LITERATURA

1. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoïdes/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Oct 9];77:57–74. Available from: <http://www.ejancer.com/article/S0959804917307931/fulltext>
2. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing Incidence Trends of Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2013 [cited 2022 Oct 8]; Available from: <https://jamanetwork.com/>
3. Ottевanger R, de Bruin DT, Willemze R, Jansen PM, Bekkenk MW, de Haas ERM, et al. Incidence of mycosis fungoïdes and Sézary syndrome in the Netherlands between 2000 and 2020. *Br J Dermatol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Oct 9];185(2):434. Available from: [/pmc/articles/PMC8453738/](https://pmc/articles/PMC8453738/)
4. Keto J, Hahtola S, Linna M, Väkevä L. Mycosis fungoïdes and Sézary syndrome: a population-wide study on prevalence and health care use in Finland in 1998–2016. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Oct 9];21(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7898452/](https://pmc/articles/PMC7898452/)
5. Clinical presentation, pathologic features, and diagnosis of Sézary syndrome - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Oct 8]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-pathologic-features-and-diagnosis-of-sezary-syndrome?search=sezary+syndrome&source=search\\_result&selectedTitle=1~58&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H449461419](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-pathologic-features-and-diagnosis-of-sezary-syndrome?search=sezary+syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~58&usage_type=default&display_rank=1#H449461419)
6. Krejsgaard T, Lindahl LM, Mongan NP, Wasik MA, Litvinov IV, Iversen L, et al. Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma—a hostile takeover. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Oct 9];39(3):269. Available from: [/pmc/articles/PMC5368200/](https://pmc/articles/PMC5368200/)
7. Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, Stranzenbach R, Stadler R, Ortiz-Romero PL, et al. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoïdes and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Oct 11];93:47–56. Available from: <http://www.ejancer.com/article/S0959804918301102/fulltext>
8. Vij A, Duvic M. Prevalence and severity of pruritus in cutaneous T cell lymphoma. *Int J Dermatol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Oct 10];51(8):930–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22788808/>
9. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Bernreiter S, Cozzio A, et al. S2k-Leitlinie – Kutane Lymphome (ICD10 C82-C86): Update 2021. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Oct 11];20(4):537–55. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.14706\\_g](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.14706_g)
10. Herbosa CM, Semenov YR, Rosenberg AR, Mehta-Shah N, Musiek AC. Clinical severity measures and quality-of-life burden in patients with mycosis fungoïdes and Sézary syndrome: comparison of generic and dermatology-specific instruments. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Oct 12];34(5):995–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630443/>
11. Booken N, Heck M, Nicolay JP, Klemke CD, Goerdt S, Utikal J. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2022 Oct 10];164(3):665–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2133.2010.10108.x>
12. Lewis DJ, Huang S, Duvic M. Inflammatory cytokines and peripheral mediators in the pathophysiology of pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Oct 12];32(10):1652–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.15075>
13. Saulite I, Hoetzenegger W, Weidinger S, Cozzio A, Guenova E, Wehkamp U. Sézary Syndrome and Atopic Dermatitis: Comparison of Immunological Aspects and Targets. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 12];2016. Available from: [/pmc/articles/PMC4886049/](https://pmc/articles/PMC4886049/)
14. Axelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoïdes and Sézary syndrome. *JAMA*. 1992 Mar;267(10):1354–8.

15. Blaizot R, Ouattara E, Fauconneau A, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A. Infectious events and associated risk factors in mycosis fungoïdes/Sézary syndrome: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Oct 13];179(6):1322–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.17073>
16. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Oct 13];143(1):155–72. Available from: <http://www.jacionline.org/article/S0091674918312661/fulltext>
17. Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, Kosciolek T, Vrbanac A, Kotol P, et al. IL-4Ra Blockade by Dupilumab Decreases *Staphylococcus aureus* Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Oct 13];140(1):191-202.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31252032/>
18. Steck O, Bertschi NL, Luther F, van den Berg J, Winkel DJ, Holbro A, et al. Rapid and sustained control of itch and reduction in Th2 bias by dupilumab in a patient with Sézary syndrome. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Oct 12];35(6):1331–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.17001>
19. Olsen E, ISCL/EORTC for the, Von der Heide E, ISCL/EORTC for the, Pimpinelli N, ISCL/EORTC for the, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoïdes and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* [Internet]. 2007 Sep 15 [cited 2022 Oct 11];110(6):1713–22. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/110/6/1713/24087/Revisions-to-the-staging-and-classification-of>
20. Park A, Wong L, Lang A, Kraus C, Anderson N, Elsensohn A, et al. Cutaneous T-cell lymphoma following dupilumab use: a systematic review. *Int J Dermatol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 8]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijd.16388>

# Zdravljenje supurativnega hidradenitisa z biološkimi zdravili

## *Biologics for hidradenitis suppurativa*

**doc. dr. Maruška Marovt, dr. med., spec. dermatovenerologije**

*Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor,*

*E-pošta: maruska.marovt@gmail.com*

### **IZVLEČEK**

Zdravljenje supurativnega hidradenitisa (HS) je pogosto zelo zapleteno in vključuje spremembo življenskega sloga, lokalne antiseptike, lokalno in sistemsko antibiotično zdravljenje, biološka zdravila in kirurško zdravljenje. Adalimumab sodi v skupino zaviralcev TNF- $\alpha$  in je trenutno edino odobreno zdravilo za zdravljenje zmerne do hude oblike HS, ki sta ga odobrili agenciji EMA (Evropska agencija za zdravila) in FDA (Ameriška uprava za hrano in zdravila). Gre za humano monoklonsko protitelo, ki se veže na TNF- $\alpha$  in zavira njegovo biološko delovanje. Zdravljenje HS predstavlja področje številnih raziskav, zato se v zadnjih letih preizkušajo tudi druga biološka in imunomodulatorna zdravila. V prispevku je predstavljen klinični primer bolnice s hudo obliko HS, zdravljeni z različnimi biološkimi zdravili.

**Ključne besede:** Supurativni hidradenitis, biološka zdravila, zdravljenje

### **ABSTRACT**

The treatment of hidradenitis suppurativa (HS) is often very complex and includes lifestyle modification, local antiseptics, local and systemic antibiotic treatment, biologics, and surgery. Adalimumab belongs to the group of TNF- $\alpha$  inhibitors and is currently the only EMA- and FDA-approved drug for the treatment of moderate to severe HS. It is a human monoclonal antibody that binds to TNF- $\alpha$  and inhibits its biological action. The treatment of HS is an area of intensive research, and other biologic and immunomodulatory drugs have been tested in recent years. We report a clinical case of a patient with severe HS treated with different biologic agents.

**Key words:** Hidradenitis suppurativa, biologics, therapy

## UVOD

Za supurativni hidradenitis (lat. *hidradenitis suppurativa*, HS) je značilno kronično vnetje kože s ponavljajočimi se bolečimi nodusi, abscesi, fistulami in podkožnimi tuneli, ki izločajo gnoj, najpogosteje v pregibnih predelih (1). Zdravljenje bolezni je zapleteno, vključuje pa spremembo življenjskega sloga, lokalne antiseptike, lokalno in sistemsko antibiotično zdravljenje, biološka zdravila in kirurško zdravljenje (2). V prispevku je predstavljen klinični primer bolnice s hudo obliko HS, zdravljeni z različnimi biološkimi zdravili.

## PRIKAZ PRIMERA

56-letna gospa je na Oddelku za kožne in spolne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (UKCM) obravnavana zaradi 15 let trajajočega, na zdravljenje odpornega HS. Ob prvem pregledu so bile težave prisotne eno leto. Sprva se je vnetje z nodusi in abscesi kože pojavilo v predelu dimelj, perigenitalnega področja, zadnjice in trebuha, kasneje pa so se vnetne spremembe razširile na širši predel trupa, pazduh in pubično. Podobne težave sta imeli sestra in nečakinja. Pridruženih bolezni gospa ob prvi obravnavi ni imela, kasneje sta se razvili depresija in hipotiroza, gospa pa je bila tudi kirurško zdravljeni zaradi pilonidalnega sinus. Je kadilka.

Prvotno zdravljenje je vključevalo doksiciklin 100 mg dnevno in 1-% klindamicin raztopino topikalno. Po začetnem zdravljenju je prišlo do začasnega izboljšanja. Kot drugo sistemsko zdravljenje je pet mesecev prejemala izotretino in brez terapevtskega odgovora. V sodelovanju s specialistom endokrinologom je bil nato uveden metformin 1000 mg v dvojnem dnevnom odmerku za obdobje treh mesecev, prav tako brez jasnega terapevtskega odgovora. Zaradi neizboljšanja je bilo uvedeno kombinirano zdravljenje s klindamicinom in rifampicinom v priporočenih odmerkih za obdobje 10 tednov, po katerem je prišlo do delnega izboljšanja. V nadaljevanju je bilo uvedeno zdravljenje z adalimumabom po priporočeni shemi za HS, ki ga je prejemala pol leta brez izboljšanja. Ob poslabšanjih je bila gospa večkrat obravnavana pri specialistih kirurgih z drenažnimi ekscizijami, ob tem je večkrat prejemala tudi različne sistemske antibiotike. Izven uradne indikacije je bilo nato po presoji konzilija za kronične vnetne kožne bolezni Oddelka za kožne in spolne bolezni UKCM uvedeno zdravljenje

s sekukinumabom v vzdrževalnem odmerku 300 mg enkrat mesečno po začetnem odmerjanju. Opazovali smo približno 50-odstotno izboljšanje kazalnika IHS4 (angl. *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System*) v prvih mesecih zdravljenja, nato ponovno poslabšanje. Gospa sedaj več kot dve leti prejema ustekinumab 45 mg vsakih 12 tednov in ob zadnjem kontrolnem pregledu nismo opazovali vnetnih sprememb.

## RAZPRAVA

Predstavljena je gospa z vrsto let trajajočim na zdravljenje odpornim HS ob pozitivni družinski anamnezi, pridruženi depresiji ter kajenju kot znanem dejavniku tveganja.

Mehanizem nastanka HS ni jasen, vendar se najverjetneje najprej pojavi folikularna hiperkeratoza, temu pa sledi vnetje. Aktivirajo se celice prirojenega in pridobljenega imunskega sistema, pri čemer so ključni vnetni citokini, kot so dejavnik tumorske nekroze  $\alpha$  (angl. *tumor necrosis factor- $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ), interlevkin 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in interlevkin 17 (IL-17). Znanim vzročnim dejavnikom prištevamo genetsko nagnjenost, kajenje, debelost in hormonske dejavnike. Zaradi kronične narave in pogostih ponovitev ima HS velik vpliv na kakovost življenja bolnikov. Za zagotovitev najboljšega možnega poteka te stigmatizirajoče in boleče bolezni je ključna zgodnja diagnoza (2).

Bolniki s HS imajo zaradi omejenega nabora na dokazih temelječega zdravljenja in pomanjkanju dolgoročno učinkovitih zdravil veliko neizpolnjenih zdravstvenih potreb. Kljub temu obstaja več nacionalnih in ene mednarodne smernice, ki opisujejo različne možnosti za obvladovanje bolezni (3–6). Za nadzor nad bolezni jo se priporoča prilagajanje zdravljenja resnosti HS in stanju bolnika, možnosti zdravljenja pa vključujejo kombinacijo farmakološkega zdravljenja, kirurških posegov in ukrepov za spremembo življenjskega sloga. Ob tem je treba upoštevati še osnovne terapevtske ukrepe, kot so izobraževanje o bolezni, obravnavna bolečine, ustrezna higiena, vzdrževanje normalne telesne teže in prenehanje kajenja (2).

Adalimumab, zaviralec TNF- $\alpha$ , je trenutno edino s strani EMA in FDA odobreno zdravilo za zdravljenje zmerne do hude oblike HS. Gre za humano monoklonsko protitelo, ki se z visoko afiniteto in specifičnostjo veže na

topen in membranski TNF- $\alpha$ , zato prepreči vezavo na receptor za TNF- $\alpha$  (p55 in p75) ter tako zavira njegovo biološko delovanje (3). Za zdravljenje se priporoča tudi infliksimab, ki je himerno monoklonsko protitelo proti TNF- $\alpha$ , vendar raziskave o učinkovitosti infliksimaba za zdravljenje HS vključujejo manjše število bolnikov. Tako se v zadnjih letih preizkušajo tudi druga biološka zdravila. Serije primerov in izsledki manjših raziskav kažejo na učinkovitost zdravil, ki delujejo proti IL-1, in tistih, ki zavirajo poti IL-12 in IL-23 (2, 7). V fazi kliničnih preskušanj so zaviralci IL-17 ter več drugih bioloških in sodobnih imunomodulatornih zdravil (8). Sekukinumab, zaviralec IL-17, je prejemala naša bolnica z delnim izboljšanjem, ustekinumab, zaviralec IL-12/23, pa prejema še zdaj, pri čemer za zdaj ne opazujemo vnetnih sprememb. Menim, da lahko v prihodnosti pričakujemo razširitev nabora terapevtskih možnosti in uporabo pristopa zdravljenja, prilagojenega posamezniku (9).

## ZAKLJUČEK

Terapevtske možnosti te obremenjujoče bolezni danes vključujejo antibiotično zdravljenje, biološka zdravila, kirurško zdravljenje ter spremembo življenskega sloga, vendar v prihodnosti potrebujemo širši nabor terapevtskih možnosti s posamezniku prilagojenim pristopom.

## LITERATURA

1. Zouboulis CC, de Marmol V, Mrowietz U, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: Criteria for diagnosis, severity assessment, classification and disease evaluation. *Dermatology*. 2015; 231 (2): 184–90.
1. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, et al. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6 (1): 18.
2. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29 (4): 619–44.
3. Hunger R.E, Laffitte E, Laechli S, et al. Swiss practice recommendations for the management of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Dermatology*. 2017; 233 (2–3): 113–9.
4. Megna M, Bettoli V, Chimenti S, et al. Hidradenitis suppurativa: Guidelines of the Italian society of dermatology and venereology (SIDeMaST) for the use of anti-TNF- $\alpha$  agents. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015; 150 (6): 731–9.
5. Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K, et al. S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa \* (number ICD-10 L73.2). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012; 10 (5): S1–31.
6. Montero-Vilchez T, Pozo-Roman T, Sanchez-Velicia L, Vega-Gutierrez J, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Ustekinumab in the treatment of patients with hidradenitis suppurativa: multicenter case series and systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2022; 33 (1): 348–53.
7. Zouboulis CC, Frew JW, Giamparellos-Bourboulis EJ, Jemec GBE, del Marmol V, Marzano AV, et al. Target molecules for future hidradenitis suppurativa treatment. *Exp Dermatol*. 2021; 30 (Suppl. 1): 8–17.
8. Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, et al. Hidradenitis suppurativa: Where we are and where we are going. *Cells* 2021; 10 (8): 2094.

# Zdravljenje terapevtsko rezistentnega atopijskega dermatitisa pri mladostniku z upadacitinibom

## *Upadacitinib for Treatment-Resistant Atopic Dermatitis in an Adolescent Patient*

Tijana Orešič Barać, dr. med., spec. dermatovenerologije

Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor

E-pošta: tijana.oresic-barac@ukc-mb.si

### **IZVLEČEK**

Atopijski dermatitis (AD) je kronična srbeča vnetna bolezen kože, ki se v blažjih oblikah zdravi z lokalno terapijo in nefarmakološkimi ukrepi, pri razširjenih in na zdravljenje odpornih oblikah pa pride v poštev sistemská terapija. Včasih tudi ob uvedbi sistemské terapie, kot je v predstavljenem kliničnem primeru kombinacija ciklosporina in biološkega zdravila dupilumab, ni zadostnega kliničnega odgovora. V prispevku je predstavljen klinični primer 14-letnega bolnika s hudo obliko na zdravljenje odpornega AD, uspešno zdravljenega z upadacitinibom.

**Ključne besede:** atopijski dermatitis, stopenjsko zdravljenje, biološka zdravila, zavirci Janus kinaz

### **ABSTRACT**

Atopic dermatitis (AD) is a chronic itchy inflammatory skin disease treated with local therapy and non-pharmacological measures in milder forms, while systemic therapy is considered in widespread and treatment-resistant forms. Even when systemic treatment is introduced, such as the combination of ciclosporin and the biological drug dupilumab in the presented clinical case, there is not always a sufficient clinical response. The article discusses a 14-year-old patient with a severe form of treatment-resistant AD who was successfully treated with upadacitinib.

**Key words:** atopic dermatitis, staged treatment, biologicals, Janus kinase inhibitors

## UVOD

Atopijski dermatitis (AD) je kronično, močno srbeče vnetno obolenje kože dojenčkov, otrok, mladostnikov in odraslih. Pogosto je povezan s povisanimi vrednostmi IgE ter osebno ali družinsko anamnezo atopije, kar opisuje skupek obolenj, kot so ekcem, astma in alergijski rinitis. Gre za kompleksno obolenje, na katero vplivajo številni dejavniki, in sicer genetski, imunske, okolijski, epidermalna barierna disfunkcija in spremenjen kožni mikrobiom (1,2). Zdravljenje je dolgotrajno, stopenjsko in zahteva individualiziran pristop. Zajema lokalno terapijo, fototerapijo, konvencionalno sistemsko imunosupresivno terapijo (ciklosporin, metotreksat, azatioprin), biološka zdravila (dupilumab, tralokinumab), zaviralce Janus kinaz (baricitinib, upadacitinib) ter sistemski kortikosteroide (kot prehodno kratko premostitveno zdravljenje) (3). V prispevku je predstavljen klinični primer 14-letnega bolnika s hudo obliko na zdravljenje odpornega AD, uspešno zdravljenega z upadacitinibom.

## KLINIČNI PRIMER

14-letnega bolnika zaradi AD spremljamo štiri leta. Od šestega meseca starosti se zdravi zaradi AD, ima pridružen alergijski rinokonjunktivitis in astmo. Pri dečku je znana preobčutljivost na hišno pršico, cvetni prah trav in dreves, arašide in lešnik. Družinska anamneza glede atopije je pozitivna. Sprva je bil zdravljen s topikalnimi kortikosteroidi (TKS), zaviralci kalcinevrina in različnimi negovalnimi mazili, izogibal se je tudi vsem dokazanim alergenom.

Zaradi poslabšanja klinične slike je bila uvedena fototerapija (NB-UVB), po kateri se je kožno stanje stabiliziralo za približno leto dni.

Postopoma se je nato kožno stanje začelo precej slabšati z opazovano oceno bolezni: površina prizadete kože (angl. *Body Surface Area*, BSA) 80 %, globalna ocena raziskovalca (angl. *Investigator Global Assessment*, IGA) 3, vidna analogna lestvica (VAS) za srbež 10/10, VAS za nespečnost 10/10, dermatološki indeks kakovosti življenja (DLQI) 17. Vsled temu smo mu po opravljenih predhodnih laboratorijskih preiskavah uvedli ciklosporin v odmerku 3 mg/kg telesne teže. Kožno stanje se je sprva stabiliziralo, nato pa je ob poskusu nižanja odmerka prihajalo do poslabšanj. Ob rednem

prejemanju ciklosporina je bila po šestih mesecih ocena bolezni: BSA 68 %, IGA 3, VAS srbež 7/10, VAS nespečnosti 8/10 in DLQI 16, tako smo mu ob ciklosporinu uvedli še dupilumab 300 mg vsaka dva tedna. Zdravljenje je dobro prenašal, vendar smo ob poskusu nižanja odmerka ciklosporina, ki ga je prejemal v odmerku 1,25–3 mg/kg telesne teže, ob dupilumabu opazovali poslabšanja. Celokupno je dupilumab ter ciklosporin sočasno prejemal devet mesecev. Izraženost bolezni pa je bila ob opisani terapiji: BSA 70 %, IGA 2, VAS za srbež 6/10, VAS za nespečnost 7/10, DLQI 15.

Glede na še vedno slab kliničen odgovor in neučinkovitost zdravljenja smo se odločili za uvedbo upadacitiniba. V izvidih laboratorijskih preiskav ni bilo ugotovljenih odstopanj. Pred uvedbo upadacitiniba je bila predhodna sistemski terapija ukinjena. En mesec po začetku zdravljenja je bolnik navajal bistveno zmanjšanje srbeža, kar je začel opažati po prvem tednu. Izraženost bolezni po prvem mesecu: BSA 10 %, IGA 1, VAS za srbež 2/10, VAS za nespečnost 4/10. Tri mesece po uvedbi upadacitiniba je bolnik izražal zadovoljstvo s kožnim stanjem in bistveno manj srbeža, zdravljenje je dobro prenašal brez resnih neželenih učinkov. Po dveh mesecih prejemanja zdravila se je pojavila blaga oblika komedonično-papuloznih aken na nosu in perinazalno. Ugotavljalci smo nadaljnje izboljšanje klinične slike z BSA 2 %, IGA 1, DLQI 4, VAS za srbež 3/10 in VAS za nespečnost 4/10. V izvidih kontrolnih laboratorijskih preiskav ni bilo odstopanj. Glede na zadovoljstvo bolnika in njegovih staršev ter bistveno izboljšanje klinične slike v skladu z mnenjem in odobritvijo komisije za biološka zdravila se zdravljenje z upadacitinibom nadaljuje. Ob sistemski terapiji uporablja negovalna mazila.

## ZAKLJUČEK

AD je kronična, močno srbeča vnetna bolezen kože, ki se v blažjih oblikah zdravi običajno z lokalnim zdravljenjem in nefarmakološkimi ukrepi, pri razširjenih in na zdravljenje odpornih oblikah pa pride v poštev sistemsko zdravljenje. Nabor terapevtskih možnosti je pri otrocih in mladostnikih nekoliko omejen. Potreben je individualen pristop, ki upošteva starost otroka in njegovo sodelovanje, težo bolezni, morebitna pridružena obolenja in privolitev staršev. Včasih tudi ob uvedbi sistemski terapije, kot je v

predstavljenem kliničnem primeru kombinacija ciklosporina in biološkega zdravila dupilumab, ni zadostnega kliničnega odgovora. Upadacitinib sodi v skupino zaviralcev Janus kinaz in je odobren za zdravljenje zmernega do težkega AD pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje (3). Terapija s ciklosporinom, dupilumabom in upadacitinibom je indicirana za zdravljenje zmernih do hudih oblik AD (3), vendar ni jasno, katero od zdravil uvesti kot prvočno terapevtsko možnost. Tovrstne izkušnje bomo lahko pridobili v vsakdanji klinični praksi in iz klinične prakse dermatologov z večjim naborom tovrstnih bolnikov s težjimi, na zdravljenje odpornimi oblikami AD. Upamo, da nam bodo v prihodnosti pri načrtovanju zdravljenja na voljo za AD specifični biološki označevalci, ki bi lahko bili v veliko pomoč pri izbiri najbolj učinkovitega in varnega zdravila za vsakega posameznega bolnika.

## LITERATURA

1. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 105:99.
2. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014; 70:338-51.
3. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European Guideline (EuroGuiderm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2022; 36(9): 1409-31.

# Izboljšanje terapevtsko rezistentne oblike buloznega pemfigoida po uvedbi omalizumaba

## *Improvement of Treatment-Resistant Bullous Pemphigoid Following Omalizumab Therapy*

Aleksandra Dugonik, dr. med., spec. dermatovenerologije

E-pošta: aleksandra.dugonik@ukc-mb.si

### **IZVLEČEK**

Bulozni pemfigoid (BP) je avtoimunsko pogojena kožna bolezen, ki se najpogosteje pojavi pri starejši populaciji. Zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi je relativno kontraindicirano ob nekaterih pridruženih boleznih oziroma neučinkovito ob hujšem poteku bolezni, zato je potrebna alternativna ali kombinirana imunosupresivna terapija. BP potrdimo ob pristnosti avtoprotiteles skupine IgG proti avtoantigenom, ki jih največkrat predstavlja dezmosomska proteina BP180 in BP230. Enako vlogo naj bi imela tudi avtoprotitelesa anti BP180 IgE. Zdravili omalizumab, monoklonsko protitelo proti IgE, in dupilumab, antagonist za interleukinske receptorje 4 in 13, predstavlja novo učinkovito možnost zdravljenja BP.

**Ključne besede:** bulozni pemfigoid, omalizumab, zdravljenje

### **ABSTRACT**

Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune skin disease that primarily affects the elderly. Treatment with systemic corticosteroids is either contraindicated or ineffective in the case of a more severe course of the disease. Therefore, alternative or combined immunosuppressive therapy is required. IgG autoantibody authentication against autoantigens needs to be verified to confirm BP, which are represented mainly by the desmosomal proteins BP180 and BP230. Anti-BP180 IgE autoantibodies are thought to function in the same way. Omalizumab, IgE monoclonal antibody, and dupilumab, an interleukin 4 and 13 receptor antagonist, represent a new effective treatment option for BP.

**Key words:** bullous pemphigoid, omalizumab, treatment

## UVOD

Bulozni pemfigoid (BP) je najpogosteja bulozna imunsko pogojena kožna bolezen, ki prizadene zlasti starejše ljudi (1,2).

Avtoprotitelesa skupine IgG proti dezmosomskim proteinom, najpogosteje proti BP180 in BP 230, povzročijo dermoepidermalno separacijo, ki se izrazi z značilno klinično sliko dermatitisa z mehurji. Sopojav urtikam podobnih sprememb, srbenja, s povišanimi vrednostmi serumskih IgE in eozinofilnih levkocitov nakazuje, da v patofiziološkem mehanizmu BP sodelujejo tudi drugi vnetni mediatorji (2).

Novejše študije dokazujejo, da pri pojavu BP sodelujejo tudi protitelesa IgE anti BP180 (1,2,3,4), ki so končni produkt aktivirane Th2 poti oziroma interlevkinov 4 in 5. (4). Patofiziološki mehanizem delovanja avtoprotiteles IgE zajema direktno in selektivno vezavo na antigen, ki ga predstavljajo dezmosomski proteini na dermoepidermalni meji (najpogosteje BP180), kot tudi preko aktivacije/degranulacije mastocitov, ki z izločenimi mediatorji vnetja (histamin, proteaze, proteoglikani) povzročijo dodatno dezmosomsko destrukcijo. Slednji mehanizem vključuje tudi aktivacijo eozinofilnih in nevtrofilnih levkocitov (5).

Omalizumab, humanizirano monoklonalno protitelo proti IgE, je klinično dokazano terapevtska možnost za zdravljenje BP zlasti pri bolnikih s pridruženimi obolenji, kjer je sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi kontraindicirano ali neučinkovito.

## PRIKAZ PRIMERA

61-letna bolnica z znano depresijo, v stanju po dveh poskusih samomora, odvisnostjo od benzodiazepinov, debelostjo in stanjem po bariatrični operaciji zapleti je bila prvič obravnavana v marca 2022 zaradi intenzivnega srbenja kože celotnega telesa.

Težave s kožo naj bi imela od otroštva, ko je bila postavljena diagnoza nevrodermitis, od 40. leta starosti se je ponovno zdravila pri dermatologu pod diagnozama nevrodermitis in prurigo subacuta. Za zdravljenje je prejemala lokalne in sistemske kortikosteroide, v letu 2018 pa ciklus obsevanj z NB UVB.

Ob pregledu so bili na koži vidni številni razpraskani nodusi, histopatološko opredeljeni kot spongiotični dermatitis z elementi nodularnega pruriga,

laboratorijsko dokazana izolirana makrocitoza ob pomanjkanju vitamina B12 (posledica bariatrične operacije) in povišana vrednost celokupnih IgE 346 KU/l.

Maja 2022 je bila bolnica sprejeta na hospitalno obravnavo zaradi poslabšane klinične slike z generaliziranim makulourtrikarijskim eksantemom, posamično nakazanimi mehurji in intenzivnega srbenja.

V histologiji je bila potrjena subepidermalna bulozna dermatozna, preiskava DIF je potrdila prisotnost linearnih depozitov IgG in C3 vzdolž epidermodermalne meje, v krvi so bili dokazana protitelesa IgG anti BP180 v vrednosti >200 RU/ml.

V laboratoriju je izstopala eozinofilija (1,48 109/l, 15,7 %) in povišana vrednost LDH (4,98 ukat/l) ter nizka vrednost B12 (109 pmol/l).

Zdravljenje smo začeli s parenteralno aplikacijo metiprednizolona v odmerku 60 oz. 80 mg dnevno (0,5 oz. 0,7 mg/kg telesne teže) ob podporni terapiji s kalcijevim karbonatom, vitaminom D in zavircem protonske črpalke.

Zaradi vsakodnevnega pojava novih mehurjev smo se po dveh tednih zdravljenja odločili za uvedbo dvotirne imunosupresivne terapije. Klinični farmakolog je odsvetoval uvedbo peroralnih imunosupresivov (metotreksata, azatioprina, mofetilmikofenolata) in dapsona zaradi nezadostne absorpcije zdravila po bariatričnem posegu.

Istočasno je postala bolnica hipotenzivna, somnolentna, dokazani so bili povišani kazalci vnetja (CRP 108, levkociti 13,5 109/l), v hemokulturah in erozijah na koži je bil izoliran *S. aureus*.

Po navodilih infektologa smo bolnico zdravili s flukloksacilinom (2 g/6h IV) , uvedena je bila profilaksa pred okužbo s pneumocisto carinii, s trimetoprimom in sufometoksazolom (80/400 mg /12h per os).

Zaradi pojavljanja novih mehurjev kljub štirinajstdnevnu zdravljenju z metilprednizolonom in pridruženi sepsi smo za dodatno zdravljenje izbrali intravenske imunoglobuline (IVIG) v skupnem odmerku 200 g, ki smo ga razdelili na štiri zaporedne odmerke .

Teden dni po začetku septičnega stanja smo na hrbtni unilateralno opazili nove, grupirane vezikule. Postavljen sum na pasavec smo potrdili s preiskavo PCR. Zaradi okužbe z VZV smo v zdravljenje vključili aciklovir

(750 mg/8h IV, 7 dni).

Klinična slika BP v četrtem tednu po uvedbi zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi oz. dva tedna po aplikaciji IVIG ni bila izboljšana, zato smo se odločili za dodatno zdravljenje z omalizumabom (300 mg sc.).

V tednu po aplikaciji omalizumaba se je klinična slika bolnice dramatično izboljšala do stopnje, ko je bilo možno zdravljenje nadaljevati ambulantno. Ob odpustu iz bolnišnice je bolnica nadaljevala zdravljenje s kombinacijo metilprednizolona v padajočih odmerkih in omalizumabom v odmerku 300 mg sc. na 14 dni. Po štirih mesecih kombiniranega zdravljenja se je srbenje kože popolnoma umirilo, novi mehurji se niso pojavljali, vrednost avtoprotiteles proti antigenu BP 180 ostaja kljub opisanemu kliničnemu izboljšanju še vedno visoka (>200 RU/l).

## ZAKLJUČEK

S prikazom primera 61-letne bolnice z BP in številnimi pridruženimi boleznimi smo žeeli predstaviti možnost sodobnega zdravljenja buloznega pemfigoida z zdravilom omalizumab, ki prinaša ob dokazani učinkovitosti tudi bistveno zmanjšano tveganje za zaplete, ki so povezani z dolgotrajnim zdravljenjem z metilprednizolonom, še posebej izpostavljenostjo okužbam. V primeru kontraindikacij ali neučinkovitosti standardnega zdravljenja buloznega pemfigoida je zdravljenje z omalizumabom pa naših izkušnjah učinkovito in varno.

Omalizumab se glede na trenutno razpoložljive podatke lahko uporabi za zdravljenje buloznega pemfigoida v obliki monoterapije ali kombiniranega zdravljenja, najpogosteje z nižjimi odmerki sistemskih kortikosteroidov (1,2,5,6,7,8,9).

V nadaljevanju zdravljenja želimo odmerek metilprednizolona čim prej znižati in nadaljevati zdravljenje z omalizumabom v obliki monoterapije.

Menimo, da je treba za dokončno potrditev varnosti in učinkovitosti omalizumaba za zdravljenje buloznega pemfigoida opraviti več multicentričnih randomizirani raziskav, ki bi lahko spremenile trenutno veljavna priporočila za zdravljenje buloznega pemfigoida.

## LITERATURA:

1. Liu J, Xiang T, Wang W, Bu Z. Case Report: Omalizumab Successfully Treated Recalcitrant Bullous Pemphigoid in an Elderly Patient with Multiple Comorbidities. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022 Jul 21;15:1391-1396.
2. Seyed Jafari SM, Feldmeyer L, Bossart S, Simon D, Schlapbach C, Borradori L. Case Report: Combination of Omalizumab and Dupilumab for Recalcitrant Bullous Pemphigoid. *Front Immunol.* 2021 Jan 29;11:611549.
3. Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, Hachiya T, Kuroda K, Hashiguchi M, Kawakami T, Ishii N. Detection of IgE autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2017 Jul;177(1):141-151
4. Eyerich K , Eyerich S . Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 32: 692-703.
5. Mendes-Bastos P, Cunha D, Cardoso J. Omalizumab no Tratamento do Penfigóide Bolhoso - O Estado da Arte. *Revista SPDV.* 2015 Oct; 74(1)
6. D'Aguanno K, Gabrielli S, Ouchene L, Muntyanu A, Ben-Shoshan M, Zhang X, Iannattone L, Netchiporuk E. Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *J Cutan Med Surg.* 2022 Jul-Aug;26(4):404-413.
7. Lonowski S, Sachsman S, Patel N, Truong A, Holland V. Increasing evidence for omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid. *JAAD Case Rep.* 2020 Feb 26;6(3):228-233
8. Yu KK, Crew AB, Messingham KA, Fairley JA, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Sep;71(3):468-74.
9. Uysal, P.İ., Yalçın, B., & Öktem, A. Our clinical experience with the use of omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid. *Turkderm,* 2017;51, 124-128.



# Značilne manifestacije psihokutanih obolenj

## *Typical manifestations of psychocutaneous diseases*

doc. dr. Katarina Trčko, dr. med., spec. dermatovenerologije

Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor

### **IZVLEČEK**

Psihodermatologija ali psihokutana medicina je interdisciplinarno področje, ki se ukvarja s kožnimi obolenji, povezanimi z duševnimi motnjami posameznika. Ocenjujejo, da ima 40–80 % bolnikov, ki poiščejo pomoč pri dermatovenerologu, določene duševne motnje. Psihodermatološke bolezni delimo na primarno psihiatrične, sekundarno psihiatrične ter psihosomatske. Najpogosteje so psihosomatske bolezni, dermatoze, na poslabšanje in resnost katerih vpliva psihični stres. Stres bolezni ne povzroča, jo pa poslabšuje. Primarno psihiatrične bolezni ali primarno psihogene dermatoze so redkejše od psihosomatskih in so posledica psihiatričnih bolezni, kot so obsesivno-kompulzivne, psihotične, anksiozne in depresivne motnje ter se kažejo s sekundarnimi dermatološkimi manifestacijami. Sekundarne psihiatrične bolezni so običajno posledica hudih dermatoloških obolenj, kažejo pa se z depresijo, anksioznostjo, spolnimi motnjami in nizko samopodobo, kar negativno vpliva na kakovost življenja in oteži potek dermatološke bolezni. Razlikovanje med primarnimi in sekundarnimi psihodermatološkimi boleznimi je ključnega pomena pri diagnozi ter zdravljenju. V prispevku bomo natančneje predstavili primarno psihogene dermatoze. Pристop k bolniku s psihodermatološko boleznijo mora biti individualen, interdisciplinaren in celosten. Interdisciplinarni pristop k zdravljenju vključuje standardno dermatološko obravnavo s psihoterapijo in po potrebi psihofarmakoterapijo.

**Ključne besede:** psihodermatologija, depresija, dermatitis artefakta, psihofarmakoterapija, primarne psihodermatološke motnje

## ABSTRACT

Psychodermatology or psychocutaneous medicine is an interdisciplinary field combining skin diseases and mental disorders. Approximately 40 to 80% of patients seen in dermatology practices have some psychological disorders. Three major psychodermatologic disorders can be differentiated: primary psychiatric, secondary psychiatric, and psychosomatic. Psychosomatic diseases are associated with skin problems that are not directly connected to the mind, but that react to emotional states, such as stress. In primary psychiatric disorders or primarily psychogenic dermatoses, primary pathology is psychiatric conditions, such as obsessive-compulsive disorders, psychotic disorders, anxiety or depressive disorders, and skin complaints are self-induced and secondary. Secondary psychiatric disorders are associated with disfiguring skin disorders. The disfigurement results in psychological problems, such as decreased self-esteem, depression, or social phobia. The differentiation between primary and secondary disorders is critical for diagnosing and deciding on treatment. This paper describes common skin manifestations in primarily psychogenic dermatoses. The approach to the psychodermatology patient must be individual, interdisciplinary, and holistic. A multidisciplinary approach to treatment involves dermatological treatment with psychotherapy and, if necessary, psychopharmacotherapy.

**Key words:** psychodermatology, depression, dermatitis artefacta, psychopharmacotherapy, primary psychodermatological disorders

## UVOD

Koža je največji organ v telesu in je pomembna za interakcijo posameznika z okoljem. Ima velik vpliv na samopodobo in duševno stanje posameznika. Psihodermatologija je interdisciplinarno področje, ki zajema kožna obolenja, povezana z duševnimi motnjami posameznika, ter povezuje psihiatrijo, psihologijo in dermatologijo. Ocenjujejo, da ima približno 40–80 % bolnikov, ki poiščejo pomoč pri dermatologu, pridruženo duševno motnjo, ki bodisi povzroči bodisi poslabša kožno bolezen (1,2). Bolniki s psihodermatološkimi obolenji pogosto zavračajo psihiatrično pomoč, kar ima za posledico ponavljanje se obiske izbranega zdravnika in dermatologa

ter neuspeh zdravljenja.

Čeprav ni enotnega splošno sprejetega klasifikacijskega sistema psihodermatoloških bolezni, se pri kliničnem delu najpogosteje uporablja klasifikacija, ki jih deli v tri kategorije (tabela 1)(2):

1. Primarno psihiatrične bolezni s kožnimi manifestacijami (primarno psihogene dermatoze).
2. Psihosomatske kožne bolezni predstavljajo kožne bolezni, na poslabšanje in resnost katerih vpliva psihični stres. Stres bolezni ne povzroča, jo pa poslabšuje.
3. Sekundarno psihiatrična obolenja, pri katerih je kožna bolezen vzrok za psihiatrične simptome.

*Tabela 1. Klasifikacija psihodermatoloških bolezni*

<b>Psihodermatološko obolenje</b>	<b>Bolezen</b>
Psihosomatske bolezni	Luskavica Alopecija areata Atopijski dermatitis Urtikarija Hiperhidroza Seboroični dermatitis Herpes simpleks Kronični telogeni efluvinj Blodnjava parazitoza
Primarno psihiatrične bolezni s kožnimi manifestacijami (primarno psihogene dermatoze)	Dermatitis artefakta Nevrotične ekskoriacije Trihotilomanija Dismorfna telesna motnja
Sekundarno psihiatrične bolezni	Alopecija areata Konglobatne akne Luskavica Vitiligo Kongenitalni gigantski nevusi Rinofima

V prispevku se bomo podrobneje osredotočili na primarno psihogene dermatoze.

## 1. PSIHOSOMATSKE PSIHODERMATOLOŠKE BOLEZNI

V to skupino uvrščamo kožne bolezni, na potek katerih vpliva psihični stres. Sem prištevamo atopijski dermatitis, herpes simpleks, hiperhidrozo, luskavico, kronični telogeni efluxij, alopecijo areato, seboroični dermatitis, akne, rozaceo idr. Zdravljenje kroničnih kožnih bolezni je dolgotrajno in težavno, tako za bolnika kot terapevta. Če pri bolniku s kronično kožno boleznijo ni ustreznega terapevtskega odziva na standardno zdravljenje, je treba pomisliti, ali morda psihosocialni stres prispeva k poslabšanju kožne bolezni (3,4). Poleg specifičnega zdravljenja kožne bolezni svetujemo učenje obvladovanja stresa z obiskom tečajev za obvladovanje stresa, psihoterapijo, po potrebi predpišemo anksiolitike in antidepresive oziroma bolnika napotimo k psihiatru.

## 2. PRIMARNO PSIHIATRIČNE BOLEZNI S KOŽNIMI MANIFESTACIJAMI

So redke. Primarna motnja je psihiatrična bolezen, pri kateri si kožne spremembe bolnik povzroča sam in so torej sekundarne. Dermatolog in zdravnik družinske medicine imata ključno vlogo pri prepoznavi teh bolnikov. Včasih je diagnoza preprosta, velikokrat pa kožne spremembe posnemajo druge dermatoze, kar vodi v zapozneno postavitev diagnoze ter zdravljenje (5). Ti bolniki imajo navadno osnovna psihiatrična obolenja, npr. blodnjavo motnjo, obsesivno kompulzivno motnjo (OKM), anksioznost, depresijo, motnjo nadzora impulzov (angl. *Impulse Control Disorder*, ICD) ali osebnostno motnjo, ki jih je treba prepoznati in ustrezno zdraviti. Naloga dermatologa je, da pravilno oceni kožne manifestacije ter duševno stanje bolnika, pozna osnove farmakološkega in nefarmakološkega zdravljenja takšnega bolnika, ter ga pravočasno napoti k psihiatru oz. psihologu.

### Dermatoze zaradi blodnjave motnje

**Blodnjava parazitoza** je poznana pod različnimi sinonimi, kot so sindrom Ekbom, blodnjava infestacija, psihogena parazitoza, blodnjava ektoparazitoza, kronična taktilna halucinoza in parazitofobija.

Je blodnjava motnja somatskega tipa in sodi v podskupino blodnjavih motenj, pri kateri je osnova motnje neobstoječa bolezen ali sprememba telesa (2). Osnovna psihiatrična težava je monosimptomatska

hipohondrična psihoza. Gre za motnjo, pri kateri so bolniki neomajno in kljub nasprotnim argumentom napačno prepričani, da so okuženi s paraziti, črvi, pršicami, »živimi nitmi« ali drugimi živimi organizmi. Tega prepričanja ni mogoče spremeniti s prepričevanjem ali logičnimi argumenti. Pogosto zavračajo psihiatrično pomoč, kar ima za posledico ponavljanje se obiske izbranega zdravnika in dermatologa ter neuspeh zdravljenja. Bolezen je redka, pogosteje se pojavlja pri ženskah po 50. letu starosti. Bolniki običajno nimajo predhodnega psihiatričnega obolenja, motnjo pa navadno sproži kak dogodek, pri katerem bi lahko prišlo do morebitne izpostavljenosti parazitom, kot je spanje v umazanih rjuhah, izposoja oblačil ali potovanje po eksotičnih krajih (6,7). Redko bolnik svoja prepričanja prenese na družinskega člena (inducirana blodnjava motna oz. »norost v dvoje«, iz fr. *folie à deux*). Bolniki običajno navajajo nevzdržen srbež, mravljinčenje, gomazenje pod kožo ter doživeto in natančno opisujejo videz in gibanje parazitov oz. tujkov v koži. Približno polovica bolnikov prinese na pregled »vzorec parazitov« (delci kože, dlake, žuželke). Pacient je lahko brez kožnih sprememb ali pa opazujemo ekskoriacije, lihenifikacijo, prurigo papule in ulceracije. Vse spremembe so samopovzročene, navadno s praskanjem, različnimi orodji ali pesticidi z namenom odstranitve »parazita«. Večina bolnikov ima bolezen več mesecev, nekateri pa več let, preden se postavi diagnoza. Psihosocialno funkcioniranje bolnikov je navadno normalno, pri manjšini lahko blodnje o parazitski okužbi motijo običajne dejavnosti in lahko vodijo v socialno izolacijo. Diagnozo postavimo na podlagi anamneze in kliničnih značilnosti. V diferencialni diagnozi moramo upoštevati različne psihiatrične in somatske motnje. Treba je izključiti okužbe s paraziti, internistična, nevrološka obolenja in druga psihiatrična obolenja. Pri zdravljenju takšnih bolnikov je pomembno, da bolnika v njegovem prepričanju ne izpodbijamo, prav tako ne pritrjujemo njegovim blodnjam. Natančna anamneza ter preiskave nam bodo pomagale izključiti organske vzroke za nastanek bolezni ter vzpostaviti z bolnikom zaupen odnos. Pri zdravljenju uporabljamo antipsihotike, in sicer risperidon (0,5–6 mg/dan), olanzapin (2,5–20 mg/dan), kvetiapin (25–600 mg/dan) in aripiprazol (2–30 mg/dan), v preteklosti so pogosto predpisovani pimozid (1–10 mg/dan).

## **Samopovzročeni dermatitisi (faktični dermatitisi) (MKB-10: F68.1, L98.1)**

So opredeljeni kot samopoškodovalna vedenja, ki niso povezana s samomorilnimi nameni, posamezniku pa povzročajo pomembno škodo (2,8). V to skupino prištevamo dermatitis artefakta, ki je posledica nezavednega samopoškodovalnega vedenja; dermatitis paraartefakta, ki je posledica motnje nadzora impulzov, pogosto kot manipulacija obstoječe specifične dermatoze (pogosto polzavestna, bolnik prizna samopoškodbo); zavestno simulirane poškodbe (angl. *malingering*), bolezni za pridobivanje materialne koristi (MKB-10: Z76.5) in posebne oblike, kot so Gardner-Diamondov sindrom, Münchhausnov sindrom in Münchhausnov sindrom po posredniku.

**Dermatitis artefakta** (DA) je bolezen, pri kateri si bolniki namerno povzročajo kožne lezije in je posledica nezavednega samopoškodovalnega vedenja. Večinoma se pojavi v adolescenci ali pri odraslih, mlajših od 30 let. Pogosteje se pojavlja pri ženskah kot pri moških (3:1 do 20:1). Bolezen je multifaktorsko pogojena, na pojav vplivajo genetski in psihosocialni vzroki. Navadno se pojavi pri bolnikih z mejno osebnostno motnjo, anksioznostjo, depresijo, psihozo, obsesivno-kompulzivno motnjo ali duševno zaostalostjo.

Kožne eflorescence so navadno na delih telesa, ki so pacientu dosegljivi. Lezije nastanejo z uporabo ostrih predmetov, nanašanjem ali vbrizgavanjem kemičnih snovi, umetno povzročenimi opeklinami idr. Bolnik opisuje, da so spremembe nastale akutno ter zanika kakršno koli vlogo pri nastanku lezij. Lezije so simetrično razporejene na delih telesa, ki so na dosegu rok: na obrazu, hrbitičih rok ter podlahteh. So polimorfne, nenavadnih oblik, vse v isti fazi razvoja, ostro omejene od zdrave kože, in lahko posnemajo številne vnetne dermatoze. Druga pogosta manifestacija so kronične okužene razjede, ki ne celijo. Diagnoza DA je težavna. Nanj posumimo pri kožnih spremembah z netipično morfologijo na netipičnih mestih, s histološko izključitvijo drugih dermatoz ter po nezadovoljivem terapevtskem odgovoru. V diferencialni diagnozi prihaja v poštev blodnjava parazitoza, dermatitis paraartefakta ter zavestno simuliranje, ki poteka s podobno klinično sliko. Münchhausnov sindrom je posebna oblika motnje, pri kateri

se prizadeta oseba pretvarja, da ima bolezen, da bi pritegnila pozornost ali naklonjenost. Pri tem sindromu so dermatološke težave redke. Zdravljenje je težavno, dolgotrajno in vključuje psihoterapijo, psihiatrično zdravljenje ter zdravljenje kožnih sprememb.

Poleg lokalnega zdravljenja kožnih lezij s sodobnimi oblogami je bistveno, da zdravnik vzpostavi odnos s pacientom s pogostimi obiski, simptomatskim zdravljenjem in postopnim raziskovanjem kompleksne osebnostne in vedenjske motnje, ki je v ozadju tega stanja.

Pri **dermatitis paraartefakta** je osnovna duševna motnja navadno motnja nadzora impulzov (MKB-10: F63.9), kar ima za posledico samopoškodbo kože, sluznic ali kožnih priveskov. V to skupino prištevamo nevrotične ekskoriacije, trihotilomanijo in druge.

**Nevrotične ekskoriacije (sindrom trganja kože, angl. skin-picking syndrome)** (MKB-10: L98.1, F63.9) so posledica motnje impulznega nadzora, za katero je značilna nezmožnost upreti se nenadni, močni želji po praskanju. Kožne spremembe so posledica čezmerne manipulacije obstoječe specifične dermatoze, ki pa jo lahko bolnik doživlja kot iznakaženost. Bolnik ima pogosto pridruženo depresivno ali anksiozno motnjo. Pogosteje se pojavljajo pri ženskah med 30. in 50. letom starosti. Bolnik samopoškodbo prizna, vendar se ji ne more upreti in ob tem navadno čuti krivdo. Kožne spremembe nastanejo *de novo* ali s praskanjem sprememb pri aknah, po pikih žuželk ali brazgotin. Značilne so ekskoriacije, erozije, razjede, prurigo papule, kraste ter atrofične ter hiperpigmentirane brazgotine. Kožne spremembe so na izteznih delih rok in podlahti, po zgornjem delu hrbtna oz. na vseh delih, ki jih bolnik doseže z roko. Posebna oblika so nevrotične ekskoriacije na obrazu, ki jih imenujemo ekskoriirane akne ali *acne excoriée* (MKB-10: F68.1, L70.5.) Bolnice si navadno blago obliko aken poslabšajo s praskanjem z nohti ali ostrimi predmeti ali stiskanjem, kar vodi do nastanka ekskoriacij, erozij in razjed, ki celijo z brazgotinami. Za razliko od AD se bolniki z nevrotičnimi ekskoriacijami svojih dejanj zavedajo. Zdravljenje vključuje psihoterapijo, v posameznih primerih je indicirano zdravljenje z benzodiazepini ali selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotoninina (SSRI). Pri bolnicah z ekskoriiranimi aknami je treba zdraviti akne – lokalno predpisujemo zdravila, ki kože dodatno ne dražijo ter po potrebi uvedemo

sistemski antibiotike ali retinoide.

### **Trihotilomanija**

Izraz trihotilomanija pomeni impulzivno puljenje las s posledično izgubo las (8,9). Bolniki si lase pulijo zaradi nenačne močne želje oz. potrebe po puljenju, ob tem pa se dejanja zavedajo in se mu skušajo upreti. Motnja pri bolniku povzroča izrazito stisko ter vpliva na njegovo poklicno, socialno ali drugo področje življenja. Pogosteje se pojavlja pri ženskah, navadno se začne v najstniških letih, povprečna starost ob nastopu težav je 13 let. Odrasli imajo pogosteje pridruženo depresijo in anksioznost, redkeje pa blodnjavo motnjo ali obsesivno-kompulzivno motnjo. Bolniki si najpogosteje pulijo dlake na lasišču, redkeje pa obrvi, trepalnice, sramne dlake in dlake na trupu. Izguba las je lahko blaga do obsežna. Na prizadetih mestih je lahko eno ali več žarišč z razredčenimi lasmi, ki so različnih dolžin. Alopetična žarišča so ostro omejena, asimetrična, včasih bizarnih oblik. Diagnozo potrdimo s trihoskopijo ali histopatološkim pregledom kože. Potrebno je izključiti alopecijo areato, tineo capititis in trihotemnomanijo. Prognoza in obravnava takšnega bolnika sta odvisna od njegove starosti ter pridružene psihopatologije. Zdravljenje izbora je vedenjska terapija, psihoterapija ali zdravljenje z antidepresivi. V raziskavah se je izkazal za učinkovitega N-acetil cistein 1200 do 2400 mg dnevno.

### **Dismorfna telesna motnja (dismorfofobija)**

Dismorfna telesna motnja, znana tudi kot dismorfofobija ali »dermatološka ne-bolezen«, je motnja, za katero je značilna izkrivljena predstava o lastnem telesu. Bolnik je preobremenjen zaradi namišljene telesne hibe. Spada med somatoformne motnje, bolniki pa imajo velikokrat sočasno druge duševne bolezni, kot so depresija, socialna fobija ali osebnostna motnja. Je pogosta motnja, ki prizadene 10–15 % dermatoloških bolnikov (4,8). Večina bolnikov so ženske v tridesetih letih. Bolniki najpogosteje opisujejo telesne hibe na treh lokacijah: obrazu, lasišču ali spolovilu. Simptomi, ki jih opisujejo, so prekomerna rdečica obraza, zardevanje, brazgotine, velike pore, prevelik nos, dlake na obrazu, izguba las, rdeča barva skrotuma, izcedek iz sečnice, fobija pred okužbo z virusom HIV idr. Bolniki pogosto obiskujejo estetske dermatologe in plastične kirurge ter uporabljajo lepotne posege, ki pa

jim ne doprinesejo želenega zadovoljstva. Motnja navadno močno okrni kakovost življenja, pogosti so celo poskusi samomora. Zdravljenje je težavno in vključuje psihoterapijo ter antidepresive.

### **Psihogeni srbež**

Za psihogeni srbež (pruritus) je značilen kroničen, lokaliziran ali generaliziran srbež ob odsotnosti primarnih kožnih ali nevroloških bolezni ali bolezni notranjih organov. Ocenjena incidenca pri dermatoloških bolnikih znaša 2 %, pogosteje so prizadete ženske med 30. in 45. letom starosti (7,8). Za psihogeni srbež je značilno, da ga sprožijo določeni stresni življenjski dogodki, okrepi se pri dodatnem psihičnem stresu in med počitkom oziroma mirovanjem umiri. Bolnik imajo pogosto pridružene duševne motnje. Po psihoterapiji in zdravljenju s psihotropnimi zdravili se srbež pomiri. Sekundarne eflorescence, kot so ekskoriacije, prurigo papule, erozije, razjede in brazgotine opazujemo na predelih, ki jih bolnik doseže z roko, najpogosteje na obrazu ali lasišču. Diagnozo postavimo po izključitvi srbeža zaradi kožne, internistične ali nevrološke bolezni. Treba je izključiti sočasno duševno bolezen. Zdravljenje z antihistaminiki, negovalnimi mazili in steroidi ne zagotavlja dolgotrajnega izboljšanja. Okluzivni povoji pomagajo preprečiti praskanje. Antidepresivi, kot so paroksetin (20–50 mg/dan), fluvoksamin (50–300 mg/dan) in sertralin (25–200 mg/dan), lahko ublažijo kronično generalizirano srbenje. Doxepin (25–300 mg vsak večer) je lahko koristen. Pomaga tudi psihoterapija.

### **3. SEKUNDARNE PSIHIATRIČNE BOLEZNI**

Čeprav kožne bolezni redko ogrožajo življenje bolnika, lahko pomembno zmanjšajo njegovo kakovost. Ocenjujejo, da ima 30–60 % bolnikov s kožno boleznjijo posledično duševne motnje (7,8). Kronični potek bolezni ter prizadetost vidnih delov telesa vodijo v zadrego, depresijo, anksioznost, nizko samopodobo ter samomorilne misli. Bolniki s kožno boleznjijo so velikokrat stigmatizirani, kar lahko vodi v socialno izolacijo ali težave pri zaposlitvi. Številni bolniki se uspešno spopadajo s kožno boleznjijo, le redki razvijejo sekundarno duševno bolezen. Z raziskavami so ugotovili, da je imelo 8,4 % bolnikov s kožno boleznjijo hudo depresivno epizodo, 5 % bolnikov s hudo luskavico in hudo obliko aken je navajalo samomorilne

misli, 25 % bolnikov z vitiligom pa je imelo psihiatrično obolenje, kot je depresija, prilagoditvena motnja ali distimija. Pri bolnikih s kroničnimi dermatozami je treba pomisliti na sekundarno duševno obolenje ter jim ponuditi možnost zdravljenja v obliku podpornih skupin, psihoterapije, psihofarmakoterapije ter po potrebi napotiti k psihiatru.

## ZAKLJUČEK

Uspešno zdravljenje psihodermatoloških bolezni ni možno brez celostnega, interdisciplinarnega pristopa dermatologa, psihologa in psihiatra. Ker se dermatolog običajno prvi sreča s takšnim bolnikom, je bistveno, da pozna osnove farmakoterapije, možnosti nefarmakološkega zdravljenja ter bolnika pravočasno napoti k psihiatru. Ozaveščenost dermatologov bo vodila k boljši obravnavi teh bolnikov ter k boljši prognozi.

## LITERATURA:

1. Cotterill JA. Psychiatry and the skin. Br J Hosp Med 1989; 42: 401-4.
2. Stoudemire A, McDaniel JS. History classification, and current trends in psychosomatic medicine. V: Sadock BJ, Sadock VA, ur. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Vol. 2. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 1765.
3. Koblenzer CS. Psychosomatic concepts in dermatology. A dermatologist-psychanalyst's viewpoint. Arch Dermatol 1983; 119: 501-12.
4. Marshall C, Taylor R, Bewley A. Psychodermatology in Clinical Practice: Main Principles. Acta Derm Venereol. 2016 Aug 23;96(217):30-4.
5. Roberts JE, Smith AM, Wilkerson AH et al. „Psychodermatology“ knowledge, attitudes, and practice among health care professionals. Arch Dermatol Res 2020;312: 545–558.
6. Mostaghimi L, Noughani H. „Psychodermatology“: The present standing and a path forward. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Aug;36(8):1162-1163.
7. Kuhn H, Mennella C, Magid M, Stamu-O'Brien C, Kroumpouzos G. Psychocutaneous disease: Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol. 2017 May;76(5):779-791.
8. Koblenzer CS. Cutaneous manifestations of psychiatric diseases that commonly present to the dermatologist – diagnosis and treatment. Int J Psychiatry Med 1992; 22:47-63.
9. Buljan D, Šitum M, Buljan M. Psihodermatologija. U: Buljan D, ur. Konzultativno-sradna psihijatrija. Zagreb: Naklada Slap, 2016, 93-116.

# **PSIHIATRIČNA KLASIFIKACIJA IN FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PSIHKUTANIMI OBOLENJI**

## *Psychiatric Classification and Pharmacological Treatment of Patients with Psychocutaneous Conditions*

**Kristina Melanič, dr. med., spec. psihijatrije**

*Oddelek za psihijatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor,*

*E-pošta: kristina.melanic@gmail.com*

### **IZVLEČEK**

Psihodermatologija je relativno nova medicinska veda, ki predstavlja področje interakcije med dermatologijo in psihijatrijo. Ukvaja se s številnimi odnosi med višjimi psihičnimi funkcijami in kožo ter omogoča boljše razumevanje vzroka, začetka, poteka, diagnostike in zdravljenja številnih kožnih bolezni. Psihodermatološke motnje lahko klasificiramo v tri večje podskupine, in sicer psihofiziološke, primarne duševne in sekundarne duševne motnje. Pri zdravljenju omenjenih bolezni uporabljamo interdisciplinarni pristop, ki predstavlja kombinacijo dermatološkega zdravljenja, psihoterapije in psihofarmakoterapije.

**Ključne besede:** psihodermatologija, psihofarmakoterapija, psihosomatske motnje

### **ABSTRACT**

Psychodermatology is a relatively new medical discipline that encompasses the interaction of dermatology and psychiatry. It addresses numerous relationships between the mind and the skin. It also allows a better understanding of the causes, course, diagnostics, and management of many skin diseases. Psychodermatological disorders can be broadly classified into three categories as follows: psycho-physiological disorders, primary psychiatric disorders, and secondary psychiatric disorders.

An interdisciplinary approach combining dermatological treatment, psychotherapy, and psychopharmacotherapy is used in the management of these disorders.

**Key words:** psychodermatology, psychopharmacotherapy, psychosomatic disorders

## UVOD

Psihodermatologija ali psihokutana medicina je relativno novo interdisciplinarno področje, ki se ukvarja s kompleksnimi interakcijami med kožo in duševnimi funkcijami. (1). Povezava med psihiatrijo in dermatologijo predstavlja kompleksno interakcijo med nevroendokrinim in imunskim sistemom. (2) Približno 30 do 40 % bolnikov, s katerimi se srečuje dermatolog, ima sočasno duševno motnjo, ki bodisi povzroča bodisi komplicira dermatološko bolezen. (3) Na potek številnih dermatoloških obolenj vplivajo stres in drugi psihogeni dejavniki. Prav tako dermatološka stanja, ki povzročajo estetsko prizadetost vse do iznakaženosti, lahko privedejo do hude duševne obolenosti in sekundarnih duševnih motenj. Zaradi omenjenih razlogov je zaželeno, da dermatolog odkrije, ali vsaj posumi na primarno duševno motnjo s kožnimi manifestacijami in obratno: posumi na sekundarno duševno motnjo, ki se lahko pojavi pri bolnikih s kroničnimi dermatozami. (4) Bolniki s psihokutanimi motnjami pogosto zavračajo napotitev k psihiatru, zato je sodelovanje med družinskim zdravnikom, dermatologom in psihiatrom lahko koristno pri obravnavi tovrstnih pacientov. (2)

Koža, ki je največji organ človeškega telesa, in centralni živčni sistem (CŽS) imata skupno embriološko poreklo: gre za derivata ektoderma. Posledično sta koža in centralno živčevje povezana že pred rojstvom. (5) Prav tako koža in CŽS delita skupne nevrotransmitorje, nevromodulatorje, peptide in biokemijske sisteme prenosa informacij. (6)

## ETIOPATOGENEZA PSIHKUTANIH OBOLENJ

Možgani, živci in koža so, embriološko gledano, derivati nevralne plošče oz. ektoderma. O'Sullivan je prvi predlagal t. i. nevro-imuno-kutano-endokrini model kot razlago povezav med kožo in višjimi psihičnimi funkcijami centralnega živčevja. (7) Omenjene strukture komunicirajo med sabo

in uporabljojo skupne neuropeptide, citokine, glukokortikoide in druge molekule. Fiziološki odgovor na stres vključuje aktivacijo hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi in posledično povečano izločanje CRH, ACTH in glukokortikoidov. Prav tako stres privede do aktivacije simpatičnega avtonomnega živčevja in povečanega sproščanja kateholaminov, neuropeptidov in nevromediatorjev, kot sta substanca P in CGRP. Vse našteto privede do aktivacije kožnih mastocitov, ki suprimirajo imunski odgovor prek TH1 limfocitov in promovirajo odgovor prek TH2 limfocitov. pride tudi do povišanja koncentracije serotoninu v strukturah kože. Posledično se lahko razvijejo imunska disregulacija, nevrogena inflamacija, proinflamatorni odgovor in vazodilatacija v koži. Omenjeni pojavi so lahko pomembni v etiopatogenezi vnetnih, avtoimunskih ali alergijskih kožnih obolenj. (4)

## **KLASIFIKACIJA PSIHODERMATOŠKIH MOTENJ OZ. PSIHOKUTANIH OBOLENJ**

Eden prvih klasifikacijskih sistemov psihodermatoloških bolezni je predstavila Koblenzer leta 1983. (8) Omenjene bolezni je razdelila v tri skupine: a) stanja, ki so izključno oz. izvirno psihološko-psihiatrična (npr. faktičijski dermatitis, trihotilomanija, blodnjava parazitoza); b) stanja, na katera imajo psihogeni dejavniki pomemben vpliv (npr. urtikarija); c) stanja odvisna od genskih, predispozicijskih ali okoljskih dejavnikov, pri katerih je potek bolezni pomembno odvisen od stresa (npr. vitiligo, ekcem).

Danes je v uporabi večinoma klasifikacijski sistem, ki sta ga vpeljala Koo in Lee. (9) Psihokutane motnje sta razdelila na: a) psihofiziološke oz. psihosomatske motnje; b) primarne duševne motnje s kožnimi manifestacijami in c) sekundarne duševne motnje pri primarnih dermatoloških obolenjih.

Psihodermatološke motnje so z vidika veljavnih psihiatričnih klasifikacijskih sistemov kot sta MKB-10 in DSM-5 sicer umeščene v različne diagnostične kategorije (npr. anksiozne motnje, motnje kontrole impulzov, blodnjave motnje, razpoloženjske motnje itn.), ki pa niso praktične za vsakdanjo uporabo s strani dermatologov. Iz tega razloga se v dermatološki klinični praksi danes uporablja zgoraj navedena klasifikacija po Koo in Lee.

## PSIHOFIZIOLOŠKE (PSIHOSOMATSKE) MOTNJE

Psihofiziološke motnje so stanja, pri katerih na potek primarno kožne bolezni vpliva psihično stanje bolnika. Emocionalni stres in anksioznost pogosto poslabšuje ali precipitirata zagon tovrstnih kožnih bolezni. (9) Tipične bolezni iz te skupine so: psoriaza, akne, alopecia areata, rosacea, urtikarija, atopijski dermatitis, mukokutana okužba z virusom herpesa simpleksa, hiperhidroza, vitiligo, seboroični dermatitis, psihogena purpura. (1) Pomembno je poudariti, da omenjena kožna obolenja niso povzročena s stresom *per se*, vendar je lahko stres pomemben sprožilec za njihov razvoj oz. lahko privede do njihovega poslabšanja. Glede na reakcijo posameznika na stres razlikujemo angl. »*responderje*« in »*non-responderje*«, tj. bolnike, pri katerih je izražen močan vpliv stresa na poslabšanje njihove bolezni, in tiste, pri katerih je vpliv stresa manj izrazit. (10, 11)

Psihonevroimunološke raziskave so npr. oblikovale domnevo, ki poslabšanje klinične slike atopijskega dermatitisa razлага z mehanizmom, ki vključuje s stresom povzročeno povišanje ravni endogenih glukokortikoidov. Leti motijo kohezijo roževinaste plasti kože in zmanjšujejo protimikrobne lastnosti epiderma. (12) Pod vplivom stresa se zmanjšuje tudi sinteza lipidov v koži. Vse omenjeno moti zaščitno funkcijo kože. (13) Raziskave pri bolnikih s psoriazo so pokazale, da je 44 % pacientov navajalo stres kot dejavnik pred prvim izbruhom bolezni in celo do 80 % bolnikov je poslabšanje bolezni pripisalo stresu. (2, 14, 15) Psihofiziološko gledano lahko imajo neuropeptidi, kot sta vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) in substanca P, vlogo pri razvoju psoriatičnih lezij. (16) Najpogostejši psihiatrični simptomi pri bolnikih s psoriazo so motnje doživljjanja lastnega telesa in okrnjeno socialno ter poklicno funkcioniranje. (34) Depresivna simptomatika in suicidalna ideacija se pojavljata pogosteje pri bolnikih s hudo psoriazo v primerjavi s kontrolno skupino bolnikov. (35) Prav tako stresne situacije lahko prispevajo k poslabšanju preeksistentne urtikarije. (2) Od psihofarmakov so pri zdravljenju kronične idiopatske urtikarije lahko koristni antidepresivi iz skupine SSRI, od tricikličnih antidepresivov pa nortriptilin in doksepin (nista na voljo v Sloveniji). (33) Še en primer psihofizioloških motenj je reaktivacija okužbe z virusom herpesa simpleksa. S stresom povzročeno sproščanje imunomodulatornih signalnih molekul,

kot so kateholamini, citokini in glukokortikoidi, kompromitira celični imunski odgovor gostitelja in lahko privede do reaktivacije virusa. (23)

Bolniki s psihofiziološkimi motnjami imajo načeloma dobro ohranjen uvid v svoje stanje in so primerni kandidati za psihoterapevtsko obravnavo. Od psihofarmakoterapije pridejo v poštev predvsem antidepresivi iz skupine SSRI. Benzodiazepini se lahko uporabijo kratkotrajno, upoštevaje vse kavtele glede odmerka in trajanja zdravljenja v izogib razvoju odvisnosti. (4)

## **PRIMARNE DUŠEVNE MOTNJE S KOŽNIMI MANIFESTACIJAMI**

Primarne duševne motnje s kožnimi manifestacijami so redkejše od psihofizioloških motenj. Gre za anksiozne, obsesivno-kompulzivne, depresivne ali psihotične motnje s sekundarnim induciranjem sprememb na koži. (17, 18) V zadnjih letih v literaturi zasledimo angleški termin »self-inflicted skin lesions« (SISL) (kožne spremembe, nastale s samopoškodovanjem). (19) Pri omenjenih motnjah ni nobenega kožnega obolenja in vse spremembe na koži so sekundarne, nastale kot posledica bolnikovih dejanj. Skoraj vedno so povezane z določeno psihopatologijo v ozadju in predstavljajo prototip psihodermatološke bolezni. (9) Pomembno je poudariti, da ti bolniki primarno prihajajo v dermatološko ambulanto, tožijo za kožnimi spremembami in hkrati zavračajo kakršno koli drugo etiologijo. Tipični predstavniki te skupine psihodermatoloških bolezni so: faktičijski dermatitis, blodnjava parazitoza, trihotilomanija, dismorfofobija, nevrotske ekskoriacije, psihogeni pruritus, SISL ob obsesivno-kompulzivni motnji.

**Faktičijski dermatitis** predstavlja stanje, pri katerem bolnik poškoduje lastno kožo in tipično zanika, da je poškodbe povzročil sam. (2) Sodi med motnje ponarejanja, faktičiske motnje. Stanje je pogostejše pri ženskah kot pri moških (3:1 do 20:1). (20, 21) Lezije so običajno bilateralno simetrične, v dosegu dominantne roke, lahko so bizarre oblike. Bolniki jih povzročajo na različne načine: z drgnjenjem, praskanjem, zbadanjem, rezanjem, ščipanjem, sesanjem, grizenjem, z aplikacijo toplove, različnih kemikalij itd. (2) V ozadju so pogosto: mejna osebnostna motnja, obsesivno-kompulzivna motnja, depresija, psihozna in duševna manjrazvitost (2) Diagnostično so značilni: a) namerno povzročanje ali fingiranje fizičnih znakov ali

simptomov; b) motiviranost oz. psihološka potreba po pridobitvi vloge bolnika; c) brez potreb po sekundarnih koristih. (4) Značilen je začetek med najstništvom ali pred 30. letom. Zdravljenje je psihoterapevtsko in psihofarmakološko. Psihofarmakoterapija zajema antidepresive iz skupine SSRI in nizke odmerke atipičnih antipsihotikov. (21) **Nevrotske ekskoriacije** imajo lahko podobne kožne manifestacije kot faktičjski dermatitis. Pogosto jih spremljata depresija ali obsesivno-kompulzivna motnja kot komorbiditeti. Za razliko od bolnikov s faktičjskim dermatitisom pri nevrotskih ekskoriacijah bolniki samopoškodovanja ne zanikajo in imajo pogosto občutke krivde. (4) Tukaj gre za kompulzivno naravo obolenja, ki po veljavni klasifikaciji ICD-10 sicer sodi v skupino motenj kontrole impulzov (ICD-10, koda F63). Psihiatrična klasifikacija DSM-5 pa jih umešča med motnje obsesivno-kompulzivnega spektra pod nazivom motnja trganja kože (angl. *skin picking disorder*, SPD). (42) Zdravljenje je multimodalno, od psihofarmakoterapije pa se uporabljam predvsem antidepresivi iz skupine SSRI. (4) Opioidni antagonist naltrekson je lahko koristen, saj zmanjšuje občutek gratifikacije pri bolniku po samopoškodovanju kože. Od stabilizatorjev razpoloženja je lahko učinkovit lamotrigin. V izbranih primerih je možna avgmentacija z nizkimi odmerki atipičnih antipsihotikov. (42, 44) N-acetilcistein, ki ima modulatorne učinke na glutamat, je pokazal obetavne rezultate v nekaj raziskavah. (43, 44)

Za **motnje ponarejanja, faktičjske motnje** (angl. *factitious disorders*) (ICD-10, koda F68.1) je značilno, da bolniki s svojimi dejanji povzročajo bolezenske znake in napačno predstavljajo simptome, hkrati pa je njihov edini primarni cilj pridobitev vloge bolnika in pozornosti. Kljub zavestnemu producirjanju simptomov se bolniki vedenju ne morejo upreti, saj gre za kompulzivno naravo motnje. Njihova notranja motivacija je nezavedna oz. podzavestna in je povezana s pridobitvijo vloge bolnika. Vedenje je vedno maladaptivno, zato je stanje klasificirano kot duševna motnja. (39) Bolniki zahtevajo boleče, neprijetne in potencialno nevarne preiskave, njihovo stanje pa se ne izboljša kljub medikamentoznemu ali kirurškemu zdravljenju. Zdravljenje je težavno, s konfrontacijo večinoma ne dosežemo izboljšanja, lahko pride celo do izbruha psihotične motnje. (38) Faktičjske motnje so znane tudi po eponimu Münchhausnov sindrom. Če pa oseba

ponareja fizičalne značke in simptome pri drugi osebi, običajno pri tisti, za katero skrbi (tipičen primer je mati, ki ponareja bolezen pri svojem otroku), gre za t. i. Münchhausnov sindrom po posredniku. (42)

Obstaja tudi skupina pacientov, ki namerno producira bolezenske značke in navajajo neobstoječe simptome. Gre za t. i. **simuliranje** (angl. *malingering*). Ti pacienti imajo zavestno težnjo po sekundarni koristi, ki je materialne narave (pridobivanje denarnega nadomestila, odškodnine, izogibanje delu, odgovornosti ali kazni). Značilno je, da ta skupina uporabnikov zdravstvenih storitev ves čas zna presojati, ali je korist od takega vedenja večja od potencialne škode, ki jim jo lahko prinese diagnostična in terapevtska obravnava. Če ocenijo, da je korist nezadostna oz. manjša od potencialne škode, s simuliranjem prenehajo. (38) Simuliranje je pogosteje prisotno pri osebah z antisocialno osebnostno motnjo. (42) Simuliranje ni duševna motnja, temveč vedenjska strategija, ki jo lahko uporabljo zdravi ali bolni ljudje v določenih okoliščinah. Tovrstna strategija je v specifičnih okoliščinah lahko ustrezena, tudi kar se tiče moralnosti, jo lahko eni opazovalci vrednotijo kot pravilno, drugi pa kot napačno glede na okoliščine in zorni kot. Zaradi omenjenega je lahko takšna strategija visoko adaptivna ali hudo maladaptivna. V številnih primerih je težko ali nemogoče določiti naravo notranje motivacije (zavedna ali podzavestna) in posledično ni možno jasno ločiti simuliranja od faktičiske motnje. (39)

**Blodjava parazitoza**, znana tudi pod eponimom Ekbomov sindrom, je relativno redka motnja. Sodi med blodnjave motnje somatocentričnega tipa, v preteklosti so jo imenovali tudi monosimptomatska hipohondrična psihoza. (40, 42) Bolniki z omenjeno diagnozo razvijejo blodnjavo prepričanje, da je njihovo telo okuženo z zajedavci, zelo pogosto navajajo prav kožo kot mesto infestacije s paraziti. Prepričanje spremljajo občutki krivde in strahu. V populaciji obolelih dominirajo ženske, starejše od 40 let. (22) Bolniki iznašajo vizualne in taktilne iluzije in halucinacije v zvezi z domnevнимi paraziti in njihovo aktivnostjo po telesu. Skoraj vsi bolniki navajajo pruritus kot vodilni simptom. (40) Pogoste so ekskoriacije kot poskus odstranitve »povzročiteljev«. Pogosto s seboj prinašajo »dokaze« infestacije s paraziti, kot so nitke iz blaga, kraste ali delce epiderma, ki jih napačno razlagajo kot dele organizma zajedavcev, njihove larve ali jajca. (4)

Blodnje pri blodnjavi parazitozi vseeno nimajo bizarnih lastnosti kot npr. pri shizofreniji. Bolniki s svojimi blodnjavimi prepričanji lahko »inficirajo« druge osebe, običajno družinske člane v obliki t. i. inducirane blodnjave motnje po tipu »norost v dvoje« (fr. *folie à deux*). (40) Med diagnostično obdelavo je vedno treba izključiti dejansko infestacijo z zajedavci. Diferencialno diagnostično pridejo v poštev duševne motnje, kot so shizofrenija, psihotična depresija, psihotične epizode pri maničnih bolnikih, formikacije brez blodenj in organski vzroki, kot so odtegnitev od kokaina, amfetaminov ali alkohola, pomanjkanje vitamina B12, multipla skleroza, sifilis in določena nevrološka obolenja. (4) Glavno mesto pri zdravljenju blodnjave parazitoze imajo antipsihotiki. V preteklosti je zdravilo izbora bil pimozid, ki ni registriran v Sloveniji, danes imamo na voljo druge antipsihotike prve in druge generacije. (4)

**Dismorfobija** (angl. *body dysmorphic disorder*, BDD) je motnja, za katero je značilno izkrivljeno dojemanje lastne telesne slike. Po trenutno veljavni klasifikaciji ICD-10 sodi med somatoformne motnje, ameriška psihiatrična klasifikacija DSM-5 pa jo umešča med motnje obsesivno-kompulzivnega spektra. Tudi klasifikacijski sistem ICD-11, ki bo kmalu v uporabi, uvršča dismorfofobijo med obsesivno-kompulzivne motnje. (41) Bolnik je zaskrbljen in preokupiran z navideznim fizičnim defektom, oz. če je trivialen defekt dejansko prisoten, je bolnikova reakcija nanj čezmerna in nesorazmerna. (4) Za bolnike je značilno, da iznašajo veliko simptomov in imajo malo ali nič objektivnih kožnih znakov. (2, 4) Od komorbiditet so pogoste obsesivno-kompulzivna motnja, socialna fobija in motnje razpoloženja, kot je depresija. (24) Pri določenih bolnikih imajo prepričanja lastnosti blodenj in jih v tem primeru uvrščamo med psihotične motnje. (25) Večina bolnikov so ženskega spola v svojih tridesetih letih. (26) Težave, ki jih navajajo, se večinoma nanašajo na neobstoječe ali minorne defekte na obrazu, dojkah, laseh, nosu, trebuhu, genitalijah. (4) Sčasoma pride do težav v funkcioniranju doma, na delovnem mestu in pri socialnih interakcijah. Pogosto je prisotno ponavljajoče se vedenje (kompulzije in rituali) z namenom prikrivanja navideznega/trivialnega defekta. (41) Tipični primeri takega vedenja so pogosto ogledovanje v zrcalu, pretirano in kompulzivno ličenje, merjenje določenih delov telesa, primerjanje svojega

videza z videzom drugih ljudi itn. (44) Omenjeni bolniki pogosto hodijo k zdravnikom in zahtevajo različne estetske postopke, z rezultati katerih so večinoma nezadovoljni. (27) Pri njih je pogosta suicidalna ideacija in poskusi samomora. (28) Obstajata dva tipa bolnikov z dismorofofobijo: bolniki z uvidom in tisti brez uvida. Slednji imajo pogosto sočasno diagnozo blodnjave motnje somatskega tipa. (4) Sicer bolniki z dismorofofobijo kažejo distribucijo svojih prepričanj od polnega uvida do pomanjkanja uvida, ki ima značilnosti blodenj v zvezi z lastnim fizičnim videzom. Skupina bolnikov brez uvida ima pogosto še interpretativne blodnje poleg osnovnih blodenj v zvezi s svojim izgledom. (41) Zdravljenje je izjemno težko. Najtežja naloga je preusmerjanje fokusa s primarne dermatološke bolezni, ki je v bistvu ni, na motnjo, ki zahteva psihiatrično zdravljenje. (4) Bolniki z uvidom lažje sprejemajo potrebo po zdravljenju, tako psihoterapiji kot psihofarmakoterapiji. Od psihofarmakov se lahko uporabljam predvsem antidepresivi iz skupine SSRI in kloripramin (ki v Sloveniji ni več na voljo). (4) Za bolnike, neodzivne na zdravljenje s SSRI, se lahko uporabi tehnika avgmentacije z buspironom, kloripraminom, venlafaksinom, bupropionom, litijem ali antipsihotiki pod skrbnim nadzorom psihiatra. Na voljo so tudi podatki iz sicer majhnih raziskav o uspešni uporabi SNRI venlafaksina kot monoterapije. (41, 42) Skupina bolnikov brez uvida je posebej težavna in je zdravljenje podobno zdravljenju blodnjave parazitoze s poudarkom na antipsihotikih, poleg že omenjenih psihofarmakov. (4)

**Trihotilomanija** je ponavljajoče se puljenje lastnih las, ki po veljavni klasifikaciji ICD-10 sodi v skupino motenj kontrole impulzov. Stanje ima tudi značilnosti motenj obsesivno-kompulzivnega spektra in se po ameriški psihiatrični klasifikaciji DSM-5 uvršča mednje. (42) Motnja ima za posledico izgubo las, spremljajo jo ponavljajoči se poskusi upiranja puljenju las. Bolniki imajo občutek napetosti, tesnobnosti neposredno pred puljenjem las ali ko se poskušajo upreti puljenju, in občutek zadovoljstva, olajšanja in gratifikacije po puljenju las. Za diagnozo je pomembno, da povzroča puljenje las klinično pomembno stisko in/ali prizadetost v socialnem, poklicnem ali drugem področju funkcioniranja. Prav tako je treba izključiti drugo duševno motnjo, ki bi bolje pojasnila puljenje las. (4) Za motnjo je značilna bimodalna starostna distribucija bolnikov: prvi vrh (angl. peak)

se javlja v otroštvu (5–15 let), drugi pa pri odraslih bolnikih. Slednji imajo slabšo prognozo. (29) Pogoste psihiatrične komorbidnosti so anksioznost, depresija, demenca, duševna manjrazvitost, motnje razpoloženja, prilagoditvene motnje, motnje hranjenja, zloraba PAS. (4) Zdravljenje je multimodalno in vključuje psihoterapijo (npr. kognitivno-vedenjsko terapijo) in psihofarmakoterapijo glede na dominantne simptome. V uporabi so predvsem antidepresivi iz skupine SSRI in klonipramin, če je na voljo. (4) Pri rezistentnih primerih je lahko učinkovita avgmentacija SSRI z antipsihotiki. (44) Dober terapevtski učinek so v določenih primerih dosegli z uporabo prekurzorja glutationa, N-acetilcisteina. (43, 45)

**Psihogeni pruritus** je slabo definirana entiteta, za katero je značilna prisotnost persistentne srbečice, ki ni povzročena s kakršno koli somatsko oz. dermatološko boleznijo. Za motnjo so značilna ciklična obdobja stresa, ki povzroča pruritus in obratno: pruritus prispeva k poudarjanju stresa. (2) Pomemben delež bolnikov ima pridruženo depresijo in/ali anksioznost. (30) Med obravnavo je potrebno izključiti dermatološke in sistemske vzroke pruritusa, preden postavimo diagnozo psihogenega pruritusa. Poleg psihoterapije uporabljamo antidepresive, še posebej ob prisotni anksioznosti in/ali depresiji. Uporablja se predvsem selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina (SSRI), mirtazapin in doksepin (če je na voljo). (31) Opisani so prikazi primerov, kjer je bila uspešna uporaba gabapentina. (32) Za dermatologe je pomemben podatek, da ima antihistaminik hidroksizin poleg antipruriginoznega še anksiolitično delovanje.

V sklopu **obsesivno-kompulzivne motnje (OKM)** se lahko pojavijo kožne spremembe, nastale s samopoškodovanjem (SISL), kar je ena izmed možnih manifestacij kompulzij. Od psihofarmakoterapije se za zdravljenje uporablja antidepresivi iz skupine SSRI in klonipramin (ni več na voljo v Sloveniji).

## **SEKUNDARNE DUŠEVNE MOTNJE PRI PRIMARNIH DERMATOLOŠKIH OBOLENJIH**

Ta skupina zajema bolnike, ki imajo duševne motnje kot posledico kožne bolezni. (2) Čeprav so kožna obolenja redko življenje ogrožajoča, pogosto povzročajo pomembno obolevnost in negativen vpliv na kakovost življenja. Prevalenca duševnih motenj pri bolnikih s kožnimi boleznimi se giblje med 30 in 60 %. (3) Kožna obolenja, predvsem kronična, ki prizadenejo eksponirane dele telesa in privedejo do estetske prizadetosti vse do iznakaženosti, lahko povzročajo občutke sramu, depresivnost, anksioznost, nizko samozavest, težave s samopodobo, socialno fobijo in celo suicidalno ideacijo. (4) Dermatološka stanja, ki najpogosteje privedejo do sekundarne duševne motnje, so psorijaza, akne, alopecija, vitiligo, rinofima, ihtioza, nevrofibromatoza, gigantski kongenitalni nevusi ali hemangiomi. (2, 4) V tej skupini bolnikov je bistvenega pomena učinkovito dermatološko zdravljenje, če je na voljo. Z uspešnim zdravljenjem kožnega obolenja pride do popravljanja sekundarne psihiatrične simptomatike. Naloga dermatologa je, da ob sumu na razvoj pomembne sekundarne duševne obolevnosti (npr. anksioznost, depresija, socialna fobija) takega bolnika napoti na pregled k psihiatru.

## **PSIHOFARMAKOTERAPIJA BOLNIKOV S PSIHKUTANIMI OBOLENJI**

Pri zdravljenju bolnikov s psihokutanimi obolenji je ključnega pomena multidisciplinarna obravnavna, ki v optimalnih pogojih vključuje dermatologa, psihologa, psihiatra, družinskega zdravnika in po potrebi tudi socialno službo. Pomembni cilji pri zdravljenju tovrstnih bolnikov so: izboljšanje bolnikovega funkcioniranja, ugotavljanje in zdravljenje motenj spanja, zmanjševanje fizičnega nelagodja, diagnostika in zdravljenje psihiatričnih simptomov, kot so depresija, anksioznost, socialna izolacija/umik in težave s samopodobo. Izbira psihofarmakov je odvisna od narave psihopatoloških pojavov, ki so v ozadju (anksioznost, depresija, psikoza, kompulzije). Najpogosteje uporabljana zdravila so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI),

stabilizatorji razpoloženja in antipsihotiki. (36) Antipsihotike se lahko uporablja za avgmentacijo drugih zdravil ali kot monoterapijo pri bolnikih z določenimi motnjami, kot je blodnjava parazitoza. (1) Pri zdravljenju bolnikov s psihodermatološkimi obolenji se je treba zavedati, da lahko večina psihofarmakov povzroča kožne stranske učinke *per se* in obratno: sistemski zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje dermatoloških bolezni, predvsem glukokortikoidi in izotretinoin, lahko povzročajo psihiatrične simptome. (2) Kot je že večkrat bilo poudarjeno, so najpogosteje psihiatrične komorbidnosti pri bolnikih s psihokutanimi obolenji anksiozne, obsesivno-kompulzivne, depresivne ali psihotične motnje. (4, 17, 18) Izbera psihofarmakoterapije je zaradi tega odvisna od vodilne psihopatološke simptomatike. (4)

Pri bolnikih s psihofiziološkimi (psihosomatskimi) motnjami s kožnimi manifestacijami ima stres pomembno vlogo pri poslabševanju bolezni. Če ima takšen bolnik poudarjeno anksioznost, ki sproži kožno obolenje, so zdravila prve izbire antidepresivi z anksiolitičnim delovanjem iz skupine SSRI. (1) Sicer je osnovna terapevtska modaliteta za zdravljenje anksioznosti psihoterapija (suportivna in predvsem kognitivno-vedenjska terapija). Od psihofarmakov so poleg že omenjenih antidepresivov iz skupine SSRI na voljo tudi antidepresivi iz skupin SNRI in NaSSA. Starejši antidepresivi s triciklično strukturo (triciklični antidepresivi, TCA) niso terapija izbora predvsem zaradi profila stranskih učinkov. Za kratkotrajno zdravljenje anksioznosti so na voljo tudi benzodiazepinski anksiolitiki. Pri uporabi benzodiazepinov se moramo zavedati precej visokega tveganja razvoja odvisnosti in njihovo uporabo omejiti na 2 do 4 tedne. (4) Za zdravljenje kronične anksioznosti je ponekod na voljo nebenzodiazepinski anksiolitik buspiron, ki pa v Sloveniji ni registriran. V zadnjem času se kot zdravila »off label« uporabljajo tudi gabapentinoidi (gabapentin in pregabalin), ki pa imajo določen adiktogeni potencial. Za zdravljenje situacijske anksioznosti je na voljo neselektivni zaviralec beta-adrenergičnih receptorjev propranolol, njegova uporaba je prav tako »off label«. Antihistaminik hidroksizin, ki se v dermatologiji uporablja zaradi antipruriginoznega delovanja, ima tudi anksiolitičen učinek, kar je posebej zaželeno pri bolnikih s prurigoznimi dermatozami in sočasno anksioznostjo. (4)

Klinična slika depresije, ki spremlja psihokutana obolenja, je lahko posledica primarne duševne motnje ali se pojavi kot sekundarna motnja ob kožni bolezni. Za zdravljenje imamo na voljo več terapevtskih modalitet, le-te so odvisne predvsem od teže simptomov. Pri bolnikih z blago klinično sliko je zdravljenje izbora psihoterapija, in sicer kognitivno-vedenjska terapija. V primeru zmerne ali hude klinične slike depresije je indicirano zdravljenje z antidepresivi poleg sočasne psihoterapije. Zaradi ugodnega profila stranskih učinkov se običajno odločimo za uporabo zdravil iz skupine SSRI kot zdravil prvega izbora. Klinični odgovor na antidepresive je postopen in se običajno pojavi po 2 do 3 tednih od doseganja terapevtskega odmerka, vendar je za popolno terapevtsko učinkovitost potrebno vsaj 6 tednov. (4) Poleg antidepresivov iz skupine SSRI imamo na voljo še številna zdravila iz skupin SNRI, NRI, NaSSA, NDRI, SARI in starejše antidepresive iz skupine TCA (triciklični antidepresivi) ter MAOI (zaviralci monoaminoooksidaze). Prav tako so na voljo različne terapevtske strategije t. i. avgmentacije z zdravili iz različnih farmakoterapevtskih skupin (stabilizatorji razpoloženja, antipsihotiki itn.). Kot zadnja terapevtska modaliteta (*»ultima ratio«*) za bolnike, neodzivne na vsakršno psihofarmakološko, psihoterapevtsko in drugo zdravljenje (npr. transkranielna magnetna stimulacija, TMS), ki imajo zelo hudo klinično sliko s suicidalnostjo, ostaja na voljo še elektrokonvulzivna terapija (EKT). (4, 37)

Antipsihotike primarno uporabljamo za zdravljenje psihokutanih motenj iz psihotičnega spektra, kot je npr. blodnjava parazitoza. Pogosto se pojavi problem kompliance, saj omenjeni bolniki nimajo uvida. Nekoč je zdravilo prve izbire za zdravljenje bolnikov z blodnjavo parazitozo bil antipsihotik pimozid, ki v Sloveniji ni na voljo. Danes uporabljamo predvsem antipsihotike druge generacije (risperidon, olanzapin, kvetiapin itn.) zaradi ugodnejšega profila stranskih učinkov in boljše kompliance, redkeje uporabljamo antipsihotike prve generacije (haloperidol, flufenazin, zuklopentiksol itn.). (4) Pri bolnikih, ki se ne odzovejo na monoterapijo z antipsihotiki, lahko poskusimo z dodajanjem stabilizatorjev razpoloženja (valproat, litij itn.). Takšna strategija pride v poštev še posebej pri bolnikih, ki kažejo znake ali imajo v anamnezi motnjo razpoloženja. (42)

Stanja, kot so dismorfofobija in motnje kontrole impulzov (trihotilomanija, onihotilomanija), se psihofarmakoterapevtsko zdravijo podobno kot obsesivno-kompulzivno motnjo (OKM). Omenjene motnje se po veljavni ameriški psihiatrični klasifikaciji DSM-5 uvrščajo med motnje obsesivno-kompulzivnega spektra. Terapija prvega izbora so zaviralci ponovnega prevzema serotonina (SSRI) fluoksetin, paroksetin in sertralin. Bolniki pogosto potrebujejo višje odmerke kot pri zdravljenju depresije. Začetni terapevtski odgovor se lahko pojavi kasneje kot pri depresiji, in sicer po 4 do 8 tednih, za maksimalen učinek je potrebno tudi do 20 tednov zdravljenja. (4) Ob neučinkovitosti SSRI pride v poštev klonipramin, če je na voljo. Če je zdravljenje s SSRI in klonipraminom neučinkovito, se lahko poslužujemo avgmentacije s stabilizatorji razpoloženja oz. uporabimo antidepresive iz drugih skupin (SNRI, MAOI). Prehodno (2–4 tedne) se v terapijo lahko uvede tudi benzodiazepin, kot je klonazepam. V posameznih primerih je koristno dodajanje atipičnega antipsihotika, kot je risperidon. (42)

## ZAKLJUČEK

Psihokutana obolenja so motnje, ki se razvijejo kot posledica interakcij med duševnostjo in kožo. Učinkovito zdravljenje tovrstnih motenj je možno le s pomočjo holističnega, interdisciplinarnega pristopa, ki vključuje sočasno obravnavo s strani dermatologa, psihiatra, psihologa in družinskega zdravnika. Psihofarmakoterapija je pomemben del terapevtskih ukrepov poleg psihoterapije in dermatološkega zdravljenja.

## LITERATURA

1. Jafferany M, Franca K. Psychodermatology : Basic Concepts. Acta Derm Venereol 2016; Suppl 217:35-37
2. Jafferany M. Psychodermatology: A Guide to Understanding Common Psychocutaneous Disorders. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2007; 9:203-213
3. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: An issue to be recognized. Br J Dermatol 2000; 143:983-91
4. Yadav S, Narang T, Kumaran MS. Psychodermatology : A comprehensive review. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013; 79:176-92
5. Gregurek R, Suradna I. Konzultativna psihijatrija: psihijatrijski i psihološki problemi u somatskoj medicini. Zagreb: Školska knjiga; 2006
6. Rodriguez-Cerdeira C, Pera-Grasa JT, Molares A et al. Psychodermatology: Past, Present and Future. The Open Dermatology Journal 2011; 5:21-27
7. O'Sullivan RL, Lipper G, Lerner EA. The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: Relationship of mind and skin. Arch Dermatol 1998; 134:1431-5

8. Koblenzer CS. Psychosomatic concepts in dermatology. A dermatologist-psychanalyst's viewpoint. *Arch Dermatol* 1983; 119: 501-12
9. Koo JY, Lee CS. General approach to evaluating psychodermatological disorders. In: Koo JY, Lee CS editors. *Psychocutaneous medicine*. New York: Marcel Dekker Inc.; 2003. p. 1-29
10. Koo J. *Psychodermatology: a practical manual for clinicians*. *Curr Prob Dermatol* 1995; 6:204-32
11. Nakano K. Operant self-control procedure in modifying Type A behaviour. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1990; 21:249-55
12. Meštrović-Štefekov J, Novak-Bilić G, Kuna M, Pap N, Lugović-Mihic L. Psychological stress in patients with atopic dermatitis. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2018; 26:297-303
13. Senra MS, Wollenberg A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 2014; 170:38-43
14. Al'Abadie MS, Kent CG, Gawkrodger DJ. The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Br J Dermatol* 1994; 130:199-203
15. Griffiths CE, Richards HL. Psychological influence in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:338-342
16. Farber EM, Lanigan SW, Rein G. The role of psychoneuroimmunology in the pathogenesis of psoriasis. *Cutis* 1990; 46: 314-316
17. Šitum M, Kolić M, Buljan M. Psihodermatologija. *Acta Med Croatica* 2016; 70:35-38
18. Tohida H, Shenefelt PD, Burney WA, Aqeel N. Psychodermatology: An Association of Primary Psychiatric Disorders with Skin. *Rev Colomb Psiquiatr* 2019; 48:50-57
19. Gieler LJ, Consoli SG, Tomas-Aragones L et al. Self-inflicted lesions in dermatology: terminology and classification – a position paper from the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP). *Acta Derm Venereol* 2013; 93:4-12
20. Koblenzer CS. Dermatitis artifacts. Clinical features and approaches to treatment. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1:47-55
21. Rodriguez Pichardo A, Garcia Bravo B. Dermatitis artefacta: revision. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104: 854-866
22. Hasbiallah Y. Basic Concept and Approach to the Psychodermatology Patient. *Scientia Psychiatrica* 2022; 3:306-310
23. Sainz B, Loutsch JM, Marquart ME et al. Stress-associated immunomodulation and herpes simplex virus infection. *Med Hypotheses* 2001; 56:348-356
24. Perugi G, Giannotti D, Frare F, Di Vaio E et al. Prevalence, phenomenology and comorbidity of body dysmorphic disorder (dysmorphophobia) in a clinical population. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 1997; 1:77-82
25. Phillips KA, Menard W, Pagano ME, Fay C, Stout RL. Delusional versus nondelusional body dysmorphic disorder: Clinical features and course of illness. *J Psychiatr Res* 2006; 40:95-104
26. Otto MW, Wilhelm S, Cohen LS, Harlow BL. Prevalence of body dysmorphic disorder in a community sample of women. *Am J Psychiatry* 2001; 158:2061-3
27. Crerand CE, Franklin ME, Sarwer DB. Body dysmorphic disorder and cosmetic surgery. *Plastic Reconstr Surg* 2006; 118:167-80
28. Phillips KA, Menard W. Suicidality in body dysmorphic disorder: A prospective study. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1280-2
29. Christenson GA, Mackenzie TB, Mitchell JE. Characteristics of 60 adult chronic hair pullers. *Am J Psychiatry* 1991; 148:365-70
30. Gieler U, Neimeir V. Psychosomatic aspects of pruritus. *Dermatol Psychosomat* 2002 ; 3 :6-13
31. Kouwenhoven TA, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M. Use of oral antidepressants in patients with chronic pruritus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77:1068
32. Yesudian PD, Wilson NJ. Efficacy of gabapentin in the management of pruritus of unknown origin. *Arch Dermatol* 2005; 141:1507
33. Gupta MA, Gupta AK, Ellis CN. Antidepressant drugs in dermatology. An update. *Arch Dermatol* 1987; 123:647-652
34. Gupta MA, Gupta AK, Habermann HF. Psoriasis and psychiatry: an update. *Gen Hosp Psychiatry* 1987; 9:157-166
35. Gupta MA, Gupta AK, Ellis CN et al. Some psychosomatic aspects of psoriasis. *Adv Dermatol* 1990; 5:21-30
36. Jafferany M. When the mind and skin interact. *Psychiatric Times* 2011; 28:12

37. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: Treatment and Management. NG222. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/resources/depression-in-adults-treatment-and-management-pdf-66143832307909> [Last accessed on 2022 Sep 28]
38. Brinšek B. Disociativne, somatoforme in ostale nevrotske motnje. In: Brinšek B, Stamos V, ed. Zbornik Nevrotske, stresne in somatoformne motnje v splošni medicini in psihijatriji. Begunje: Psihijatrična bolnišnica, 1997: 48-59
39. Merten T, Meckelbach H. Factitious disorders and malingering. In: Geddes JR, Andreasen, Goodwin GM eds. New Oxford Textbook of Psychiatry. 3rd ed.: OUP; 2020: 1342-49
40. Marneros A. Delusional disorders. In: Geddes JR, Andreasen, Goodwin GM eds. New Oxford Textbook of Psychiatry. 3rd ed.: OUP; 2020: 619-27
41. Kelly AA, Phillips KA. Body dysmorphic disorder. In: Geddes JR, Andreasen, Goodwin GM eds. New Oxford Textbook of Psychiatry. 3rd ed.: OUP; 2020: 1031-41
42. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Concise Textbook of Clinical Psychiatry. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017: 22-440
43. Oliver G, Dean O, Camfield D, Blair-West S, Ng C, Berk M, Sarris J. N-acetyl cysteine in the treatment of obsessive compulsive and related disorders: a systematic review. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2015; 13: 12-24
44. Jacoby RJ, Baker AW, Jenike MA, Rauch SL, Wilhelm S. Obsessive-Compulsive and Related Disorders. In: Walker AM, Schlozman SC, Alpert JE eds. Introduction to Psychiatry. 1st ed. Cambridge: CUP; 2021: 146-165
45. Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. 7th ed. Oxford: OUP; 2018: 161-673

# **Psihološki vidiki kožnih bolezni in možnosti psihoterapevtske obravnave**

## ***Psychological aspects of skin diseases and possibilities of psychotherapeutic treatment***

**Mag. Darja Škrila Čuš, univ. dipl. psih., spec. klin. psih.**  
*Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za psihijatrijo*

### **IZVLEČEK:**

Kožne bolezni so psihosomatske bolezni, saj obstaja veliko ontogenetskih, anatomskev in funkcionalnih povezav med kožo, duševnostjo in imunskim sistemom. Pomembne psihiatrične ali psihološke težave so prisotne pri vsaj 30 % bolnikih s kožnimi boleznimi. Psihološka stiska je pogosto dejavnik, ki sproži ali poslabša kožno bolezen, in je pomembna determinanta v izidu zdravljenja. Kožne bolezni lahko imajo negativen vpliv na večino vidikov posameznikovega življenja. Pomembno je, da psihološko stisko pri bolnikih prepoznamo in jim zagotovimo celostno obravnavo, ki vključuje tudi psihološko oz. psihoterapevtsko pomoč. Psihološke intervencije so se po raziskavah pokazale kot koristne in učinkovite. Najpogosteje se uporabljajo tehnike kognitivno-vedenjske terapije (npr. terapija spremembe navade, sproščanje, trening asertivnosti idr.), v poštev pa pridejo tudi druge vrste psihoterapije (npr. psichoanalitična in sistemski družinska terapija). Idealno bi bilo, da bi znotraj dermatološkega oddelka obstajal multidisciplinarni psihodermatološki tim, v katerega bi bil vključen tudi klinični psiholog, ki bi lahko zagotavljal klinično psihološko ocenjevanje in psihoterapijo za bolnike, izvajal usposabljanje osebja in bil na voljo za konzultacije.

**Ključne besede:** psihodermatologija, kožne težave, psihološki vpliv, klinična psihologija, psihoterapija

## **ABSTRACT:**

Skin diseases are psychosomatic, as there are many ontogenetic, anatomical, and functional connections between the skin, the psyche, and the immune system. Significant psychiatric or psychological problems exist in at least 30% of patients with skin diseases. Psychological distress is often a precipitant of or exacerbating factor in skin disease and is an essential determinant in treatment outcome. Skin diseases can have a negative impact on most aspects of an individual's life. It is vital to recognize psychological distress in patients and provide them with comprehensive treatment, including psychological or psychotherapeutic help. Psychological interventions are helpful and effective. Cognitive behavioral therapy techniques are often used (e.g., habit reversal therapy, relaxation, assertiveness training, etc.), but other types of psychotherapy (e.g., psychoanalytic and systemic family therapy) are also considered. Ideally, there would be a multidisciplinary psychodermatology team within the dermatology department, including a clinical psychologist who could provide clinical psychological assessment and psychotherapy for patients, conduct staff training, and be available for consultations.

**Key words:** psychodermatology, skin conditions, psychological impact, clinical psychology, psychotherapy

## **1 UVOD**

Moderna psihosomatska medicina uporablja t. i. biopsihosocialni model bolezni, po katerem k patogenezi katere koli bolezni preko kompleksnih interakcij pomembno prispevajo biološki, psihološki in socialni dejavniki (1). Kožne bolezni so opredeljene kot »paradigmatske« psihosomatske bolezni, saj obstaja veliko ontogenetskih, anatomskeih in funkcionalnih povezav med kožo, duševnostjo in imunskim sistemom (1). Da bi razumeli psihološke posledice kožnih bolezni in jih učinkovito zdravili, moramo na bolnika gledati celostno (2).

## 2 PSIHOLOŠKI VPLIV KOŽNIH BOLEZNI

Čeprav se veliko ljudi dobro prilagodi na življenje s kožnimi težavami, obstaja za nekatere izmed njih tveganje, da bodo doživljali psihosocialno stisko (3). Vedno bolj je prepoznano, da je prevalenca psihološke stiske in duševnih motenj pri dermatoloških bolnikih visoka (4). Ocenjeno je, da so pomembne psihiatrične ali psihološke težave prisotne pri vsaj 30 % dermatoloških bolnikih (5). Pri bolnikih s kožnimi boleznimi so pogoste tudi samomorilne misli, in sicer pogostejše kot na splošno pri telesnih bolnikih (6). Splošna prevalenca samomorilne ideacije v velikem, heterogenem vzorcu bolnikov s kožnimi boleznimi je bila npr. 8,6 % (7).

Psihološka stiska je pogosto dejavnik, ki bodisi sproži bodisi poslabša kožno bolezen, in je pomembna determinanta v izidu zdravljenja (4). Kožne bolezni lahko imajo negativen vpliv na večino vidikov posameznikovega življenja, vključno z medosebnimi odnosi, delom oz. šolo, socialnim funkcioniranjem in športnimi dejavnostmi (4,8).

Za bolnika je večkrat problematično že samo zdravljenje kožne bolezni, saj lahko zahteva veliko časa in/ali je neprijetno (8), možni pa so tudi neželeni učinki zdravil (3). Lahko obstaja vrzel med pričakovanji bolnikov glede zdravljenja in tem, kar je medicinsko možno, kar lahko vpliva na sodelovanje pri zdravljenju in psihosocialno funkcioniranje (3).

Pri nekaterih kožnih boleznih so prisotni simptomi, s katerimi je težko živeti, npr. bolečina, srbenje in luskasta koža (8). Ti simptomi lahko povzročajo težave s spanjem in utrujenost, kar je dejavnik tveganja za razvoj depresije in anksioznosti (8).

Nekateri bolniki lahko uporabljajo nekoristne strategije spoprijemanja, med drugim zlorabo psihoaktivnih snovi. Obstaja nekaj dokazov, da imajo nekatere skupine bolnikov s kožnimi boleznimi višje ravni zlorabe psihoaktivnih snovi, kar lahko negativno vpliva tako na kožno bolezen kot na splošno telesno in duševno zdravje (8).

Koža je edini organ, ki je popolnoma viden in ga lahko bolniki ves čas opazujejo. Imajo prosto pot za ustvarjanje svojih idej glede patogenetskih mehanizmov (1). Ključno je torej raziskati pacientovo zaznavo njegove bolezni, kakšen model bolezni ima bolnik, in to vključiti v pogovor (1,6).

Lezije na koži pa niso vidne le bolnikom samim, ampak tudi drugim ljudem

(1). Bolniki s kožnimi boleznimi imajo lahko težave v odnosih in se pogosto izogibajo dejavnostim, kjer bi lahko bila njihova koža vidna drugim; od športnih dejavnosti do intimnih odnosov (9). Kožne bolezni lahko pri drugih ljudeh povzročajo odpor ali strah pred okužbo (1). Občutki, kot npr. zadrega glede svoje bolezni, ali gonus, izražen s strani drugih ljudi, lahko vplivajo na bolnikov pogled na življenje (1). Kožna bolezen lahko vpliva na posameznikovo samopodobo in sproži misli o neprivlačnosti in zavračanju s strani drugi ljudi (8). Bolniki s kožnimi boleznimi so pogosto izpostavljeni stigmatizaciji (1), kar zanje predstavlja dodatno breme (8). Nekateri bolniki pričakujejo in doživljajo namišljeno stigmatizacijo tudi v primerih minimalnih kožnih lezij (1).

Pomembno je poudariti, da pri dermatoloških bolnikih obstaja variabilnost glede stiske, ki jo doživljajo, pri čemer le-ta lahko izvira iz razlik v socialni podpori, zaznavi bolezni, prepričanjih in v spretnostih spoprijemanja (9). Objektivna resnost kožnih težav ni dober napovednik psihološke stiske (8). Zdravnikova ocena resnosti kožne težave je v le majhni korelaciji s psihološko stisko pri bolniku, medtem ko je bolnikova ocena resnosti kožne težave s psihološko stisko močneje povezana (8). Ni redko, da obstaja neskladje med zdravnikovo in bolnikovo oceno resnosti kožne težave, zato je vredno ugotoviti bolnikov pogled na resnost svoje kožne bolezni (8). Lahko ga npr. vprašamo: »Koliko resna se vam zdi vaša bolezen na lestvici od 1 do 10?« (8). Če je bolnikova ocena pomembno višja kot zdravnikova, je pomembno, da natančneje ocenimo vpliv kožne bolezni na bolnika (8). Edini objektivni kriterij, ki je bil identificiran kot napovednik psihološke stiske, je vidnost kožnih težav (10), pomembno pa je imeti v mislih, da imajo tudi bolniki, katerih kožne težave niso vidne, visoko raven psihološke stiske in negativnega samovrednotenja (9).

### **3 OCENA PSIHOLOŠKIH TEŽAV**

Različne ravni psihološke stiske morda niso vedno očitne, vendar se je pokazalo, da ko si zdravstveni delavec vzame čas, mu bolniki eksplisitno zaupajo svoje psihiatrične in psihosocialne težave (4). Bolnike lahko rutinsko neposredno vprašamo o potencialnem psihosocialnem vplivu kožne bolezni nanje (npr. »Ni neobičajno, da ima (poimenujemo kožno

bolezen) vpliv na počutje ljudi; kako vpliva na vas?» (8). Ko raziskujemo psihološko stisko, je ključno, da le-to normaliziramo, hkrati pa razložimo tudi povezavo med duševnostjo in kožo (9). Področja, ki jih je potrebno pokriti, so naslednja: doživljanje kožnih težav, razpoloženje/psihična stiska, bolečina in mobilnost, navade v zvezi s kožo, spanje/motenost rutine, strategije spoprijemanja/izogibalno vedenje, socialna podpora/izolacija (9). Za odkrivanje ranljivih bolnikov si lahko pomagamo tudi z enostavnimi orodji, kot so npr. Dermatološki indeks kakovosti življenja (angl. *Dermatology Life Quality Index – DLQI*), Skindex 29 idr. (4). Obstajajo tudi psihometrična ocenjevalna orodja za odkrivanje psihiatrične komorbidnosti, npr. Bolnišnična lestvica anksioznosti in depresivnosti (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS*) (angl. *working party report*). Te standardizirane mere lahko brez posebnega usposabljanja uporablja vsak zdravstveni strokovnjak, pomembno je le, da se drži navodil za izvedbo in vrednotenje (9).

Vedno je treba opraviti tudi oceno tveganja za samopoškodovanje (9). Če obstaja tveganje za samomor, je pomembno, da si vzamemo čas in pristno poslušamo, kaj bolnika skrbi (9). Vedeti moramo, kam lahko bolnika usmerimo in sklenemo antisuicidalni pakt oz. naredimo varnostni načrt (9).

## 4 PSIHOLOŠKE INTERVENCIJE IN PSIHOTERAPIJA

V dermatološki literaturi je bilo glede na tesno in jasno povezavo med psihološkimi dejavniki in kožnimi boleznimi vedno več pozornosti namenjene terapevtskim koristim psiholoških intervencij in raziskavam učinkov le-teh (2), še vedno pa primanjkuje randomiziranih kontroliranih raziskav (6). Metaanaliza učinkovitosti psiholoških intervencij pri odraslih s kožnimi boleznimi je pokazala, da so psihološke intervencije koristne; imele so zmeren učinek na resnost kožnega stanja in na psihosocialne izide ter zmeren do velik učinek na srbenje oz. praskanje (11).

Psihoterapijo je možno izvajati individualno, v paru, v družini ali v skupini ter pri ljudeh vseh starosti. Različne modalitete terapije imajo različne prednosti in pomanjkljivosti. Npr. v skupinski terapiji imajo bolniki možnost deliti svoje izkušnje z drugimi, kar jim lahko pomaga zmanjšati stigmo, normalizirati težavo in čutiti podporo, poleg tega drug drugega pogosto

spodbujajo, predstavlja drug drugemu model pozitivnih strategij, zmanjšajo se občutki izoliranosti in poveča samozaupanje (6). V individualni terapiji imajo bolniki možnost raziskati globoko zakoreninjene težave, bolj kompleksne težave, terapijo pa je mogoče tudi prikrojiti posameznikovim individualnim potrebam (6).

Psihoterapija lahko bolnikom s kožnimi boleznimi pomaga:

- spriajazniti se s svojo boleznjijo;
- raziskati možnosti zdravljenja in olajšati sprejemanje odločitev;
- raziskati težave, ki jih imajo s svojo boleznjijo, in dobiti vpogled v to, kateri dejavniki vzdržujejo te težave;
- raziskati in spremeniti disfunkcionalne presoje, prepričanja in predpostavke;
- odkriti koristne strategije spoprijemanja;
- pridobiti spremnosti socialne interakcije;
- preučiti teme, ki so posredno povezane s kožno težavo;
- spoprijeti se z anticipatorno anksioznostjo in depresijo (2).

Skupinska terapija, posebej trening socialnih spremnosti in trening asertivnosti, lahko bolnikom s kožnimi boleznimi pomaga:

- spopasti se s težavami v socialnih situacijah;
- pogovoriti se o svojih težavah z drugimi, ki so lahko empatični;
- razviti boljše razumevanje s pomočjo tega, kako drugi doživljajo svojo bolezen;
- omogoči članom, da pridobijo in razvijejo vrsto spremnosti, ki jih lahko vadijo z drugimi člani skupine;
- služi kot način čustvene in socialne podpore (2).

Pogoste indikacije za psihoterapijo v dermatologiji:

- poslabšanje kožnih simptomov pod vplivom čustvenega stresa (akutno ali kronično);
- pomembna socialna anksioznost ali izogibalno vedenje zaradi kožne bolezni;
- dismorfofobija;
- pretirana manipulacija kože (12).

## Omejitve psihoterapije:

- akutna psihoza,
- organske možganske disfunkcije,
- akutna samomorilnost,
- alkoholizem,
- pomanjkanje motivacije za psihoterapijo (najprej potrebna motivacijska faza),
- simulacija,
- časovne omejitve pri bolniku (12).

Dermatologi in medicinske sestre lahko v svoji praksi uporabljajo osnovne psihološke tehnike (npr. sproščanje, terapija spremembe navade) (6), za bolj kompleksne težave pa napotijo bolnika h kliničnemu psihologu. Že to, da zdravnik z bolnikom razvije terapevtski odnos in da naredi kratko psihološko oceno, predstavlja intervencijo samo po sebi in močno izboljša kakovost klinične oskrbe bolnika (6). K razvoju pozitivnega terapevtskega odnosa pripomore to, da smo empatični, pristni, spoštljivi, vzdržujemo očesni stik, izkazujemo podporo in gradimo zaupanje (9). Bolniku lahko pomagamo že s tem, da ga spodbujamo pri uporabi preprostih tehnik za zmanjševanje stresa, npr. dobra higiena spanja, globoko dihanje, zdravo življenjsko ravnotežje med delom in počitkom, čas zase, zdrav in pozitiven življenjski stil (6). Podporne socialne povezave z drugimi, ki doživljajo enake težave, lahko vplivajo na boljši izid zdravljenja (6). Koristno je tudi, da bolniku predstavimo možnost podpornih skupin, psihoedukacijo s pomočjo ustreznih spletnih strani, mu damo informacijsko brošuro (6).

## **4.1 Osnovne psihološke intervencije**

### **4.1.1 Psihoedukacija**

Psihoedukacija, ki vključuje razlago in informativno gradivo, je koristna v smislu povečevanja bolnikovega razumevanja in sodelovanja pri zdravljenju ter zmanjševanja anksioznosti (9). S pomočjo informativnega gradiva lahko pri bolnikih okreplimo razumevanje povezave med duševnostjo in kožo, povečamo posameznikov uvid, normaliziramo situacijo, zmanjšamo občutke sramu in strahu (9).

#### **4.1.2 Samopomoč**

Samopomoč pokriva vrsto intervencij, pri čemer lahko gre za »čisto samopomoč« ali »voden samopomoč« (10). Vključuje preproste tehnike, ki pogosto temeljijo na kognitivno vedenjski terapiji (v nadaljevanju KVT) (9). Na razpolago je preko različnih medijev, in sicer spleta, knjig, brošur in aplikacij (10). Je časovno ekonomična in ekonomična glede porabljenih virov (9). Lahko je učinkovita, če jo uporabimo pri bolnikih, pri katerih je primerna glede na njihove potrebe, saj lahko zmanjša psihološko stisko, vezano na kožno bolezen (9).

### **4.2 Vedenjska terapija**

Temelji na predpostavki, da so vse oblike vedenja naučene (6) in vključuje uporabo teorije učenja (klasično in instrumentalno pogojevanje) (2). Namen vedenjske terapije je spremeniti nekoristno vedenje in zunanje dejavnike, ki povečujejo stres (6). Uporabljajo se različne vedenjske terapevtske strategije, posebej ali v kombinaciji z drugimi psihološkimi tehnikami (2).

#### **4.2.1 Terapija spremembe navade**

Terapija spremembe navade je bila v osnovi razvita za pomoč osebam z atopijskim dermatitisom (6). S tem pristopom poskušamo spremeniti negativno vedenje, razviti in okrepliti novo vedenje ter ga vzdrževati. (6). Cilj te terapije je zmanjšati praskanje, da se lahko koža zaceli (13). Model v ozadju tovrstne terapije poudarja odnos med ekcemom, suho kožo, občutkom srbenja ter vedenjem praskanja, saj praskanje poveča občutek srbenja in vzdržuje ekcem (13). Ključno pri terapiji je prekiniti ta začarani krog (13).

Sprememba navade, kombinirana z optimalno uporabo negovalnih mazil in lokalnih kortikosteroidov, kar se imenuje »kombinirani pristop«, v 4 do 6 tednih uspešno ozdravi atopični ekcem (14). Ta pristop lahko uporabljajo tudi nepsihologji, npr. medicinske sestre, dermatologi in splošni zdravniki (13). V osnovi je bil ta pristop razvit za individualno delo, možno pa ga je uporabljati tudi v skupini (13). Obstaja tudi različica za samopomoč (14). Primeren je tako za odrasle kot tudi za otroke, pri čemer so pri otrocih v obravnavo vključeni starši (14). Informacije o tem pristopu so na voljo na spletni strani, kjer je na razpolago tudi priročnik za praktike (<https://www.atopicskindisease.com/categories/atopic-skin-disease-manual-practitioners>), priročnik za odrasle in starejše otroke (<https://issuu.com/ckbridgett/docs/>)

asd\_pt\_tb\_2011?mode=embed&layout=http%3A%2F%2Fskin.issuu.com%2Fv%2Flight%2FLayout.xml&showFlipBtn=true) ter priročnik za mlajše otroke in njihove starše ([https://issuu.com/ckbridgett/docs/live\\_without\\_eczema\\_hbk\\_for\\_p\\_yc?mode=embed&layout=http%3A%2F%2Fskin.issuu.com%2Fv%2Flight%2FLayout.xml&showFlipBtn=true](https://issuu.com/ckbridgett/docs/live_without_eczema_hbk_for_p_yc?mode=embed&layout=http%3A%2F%2Fskin.issuu.com%2Fv%2Flight%2FLayout.xml&showFlipBtn=true)).

Osnovni koraki treninga spremembe navade vključujejo ustvarjanje zavedanja, trening sproščanja in razvijanje nadomestnega odziva (15). Bolnik se mora najprej zavedati svoje navade, da jo lahko začne odpravljati. Naučimo ga tudi sprostitvenih tehnik, da sprosti mišično napetost. Nato ga poučimo o tem, kako lahko nezaželeno vedenje nadomesti z manj škodljivim in bolj ustreznim vedenjem (15), npr. namesto da bi se popraskal, za krajši čas stisne pest, nato pa del kože, ki ga srbi, bodisi rahlo uščipne bodisi stisne s prstom oz. z nohtom (14).

Trening spremembe navade je lahko koristen kot del zdravljenja katere koli kožne bolezni, ki jo poslabšuje oz. povzroča stalno praskanje, drgnjenje ali drezanje, še posebej za acne excorinee, trihotilomanijo, onihofagijo, psihogeno ekskoriacijo (14).

#### **4.2.2 Sproščanje**

Stres lahko povzroči poslabšanje kožne bolezni, kar lahko povzroči še več stresa in vodi v začaran krog (9). Sproščanje je lahko učinkovito v zmanjševanju stanja vzburenosti in posledično občutkov tesnobe in stresa (9). Obstaja mnogo vrst sprostitvenih tehnik, med drugim npr. tehnike dihanja, postopno mišično sproščanje, avtogeni trening, imaginacija, čuječnost idr. (2,9,12). V klinični praksi so se kot uporabne izkazale brošure, ki vsebujejo osnovne sprostitvene tehnike (9). Tudi zdravnik lahko bolnike nauči preproste tehnike dihanja, ki jo bolnik vsakodnevno vadi nekaj minut (9). Če to tehniko vadimo sami, jo lažje predstavimo bolniku (9).

#### **4.2.3 Trening asertivnosti in socialnih spretnosti**

Primeren je za tiste osebe s kožnimi boleznimi, ki vzbujajo pozornost drugih in se srečujejo s strmenjem drugih oseb vanje ali z osebnimi vprašanji (2). Intervencije se osredotočajo na izboljševanje socialnih spretnosti in načinov izražanja čustev, s čimer pomagamo bolnikom, da se bolj učinkovito spoprijemajo z odzivi drugih in se naučijo bolj pozitivnega načina socialnega funkcioniranja (2).

#### **4.3 Kognitivno-vedenjska terapija**

Kognitivno-vedenjska terapija (KVT) je pristop, katerega namen je spremeniti neprilagojene načine mišljenja, občutenja in vedenja z uporabo kognitivnih in vedenjskih intervencij (2). KVT temelji na ideji, da na to, kako razmišljamo in se vedemo, vpliva naša zaznava stvari in da psihološke težave pridobivamo in spremojemo skozi proces učenja (9). Klienti aktivno sodelujejo v svoji terapiji, pri čemer jim pomagamo odkriti, izzvati in spremeniti njihove problematične misli in vedenjske vzorce, ki vzdržujejo simptome (9). KVT deluje »tukaj in zdaj« v zmanjševanju znakov in simptomov psiholoških težav (9). Tekom terapije usposobljen psihoterapeut prilagaja seanse in izbira tehnike na podlagi sproti dopolnjujoče konceptualizacije bolnika in njegove težave v odnosu do njunih specifičnih ciljev (9).

KVT lahko igra vlogo v podpori in prilagoditvi pri motnjah iz vseh treh kategorij (primarno psihološke, psihofiziološke in sekundarne psihološke) (8). V kategoriji primarno psiholoških motenj je KVT lahko glavna oblika zdravljenja, saj je etiologija težave psihološka. Obstajajo vzpostavljeni protokoli KVT za npr. zdravljenje trihotilomanije, ki običajno vključujejo vedenjske tehnike, povezane s spremembo navade (8). Protokoli KVT za obravnavo sekundarne stiske, povezane s kožno bolezni, niso dobro vzpostavljeni, vendar je mogoče protokole za obravnavo anksioznosti in depresije prilagoditi za uporabo pri bolnikih s kožnimi boleznimi (8). Kožne bolezni, ki imajo psihofiziološki element, kjer se telesni simptomi poslabšajo z vnetjem, ki je povezano s stresom, lahko uporabimo protokole KVT za zmanjševanje stresa in sproščanje (8).

Raziskave, predvsem pri bolnikih s psoriazo, ekcemom in pruritusom, so pokazale, da je KVT učinkovito zdravljenje (9). Učinkovita je lahko v zmanjševanju teže simptomov, zmanjševanju potrebe po zdravilih, zmanjševanju psihološke stiske in povečevanju zmožnosti obvladovati kožno bolezen ter se ji prilagajati (9).

#### **4.4 Psihoanalitična psihoterapija**

Psihoanalitični psihoterapevtski pristopi poudarjajo psihodinamiko in nezavedne procese (2). Psihodinamični pogled predpostavlja, da je kožna

bolezen izraz težave na čustveni ravni (Harth). Koža je nabita z različnimi pomeni, tako lahko postane organ, ki razkriva deficite (12). V psihoanalitični psihoterapiji si prizadevamo predelati oz. razrešiti razvojno oz. psihološko pomembne konflikte in deficite, pri čemer upoštevamo transfer in kontratransfer (12). Psihoanalitična terapija je indicirana, če resne vztrajajoče osebnostne težave prispevajo h kožni bolezni (12). V literaturi obstajajo prikazi primerov, pri katerih je uporaba psihoanalitične terapije vodila v pomembno izboljšanje kožnih težav (2).

#### **4.5 Sistemska družinska psihoterapija**

V družinski terapiji delamo s celotno družino, na katero gledamo kot na sistem, v katerem člani vzajemno vplivajo na vedenje drug drugega (12). Sistemska družinska terapija se je izkazala za učinkovito pri zmanjševanju psihološke stiske, povečevanju pozitivnih odnosov in izboljšanju kožnih težav, posebej pri bolnikih, ki imajo psoriazo, nevrotično ekskoriacijo, dermatitis artefacta (9). Pri tem pristopu je ključno razumevanje, da težava izvira iz konteksta družine in socialnih odnosov, in kako vzajemna dinamika vpliva na težavo (9). Potrebne so še empirične raziskave, da se dokaže učinkovitost tega pristopa za osebe s kožnimi boleznimi (9).

#### **4.6 Druge oblike psihoterapije**

Pri bolnikih, pri katerih lahko kožno bolezen dojemamo kot izraz psihosocialnih stresorjev (npr. travme, zlorabe, upokojitve, žalovanja ipd.), lahko osredotočenost v terapiji na psihološko težavo in ne na samo kožno bolezen, pomaga izboljšati stanje kože in razrešiti psihološko stisko. Pri tem so lahko koristne različne vrste terapije, poleg že omenjenih KVT, analitične psihoterapije in sistemske družinske terapije tudi terapija sprejemanja in predanosti, shema terapija idr. (6,9,12).

### **5 SITUACIJA V SLOVENIJI**

V idealnem primeru bi psihodermatološko službo sestavljal multidisciplinirani tim, v katerem bi sodelovali dermatolog, psihijater, klinični psiholog in specializirane medicinske sestre (9). V Sloveniji se po mojih informacijah s psihodermatologijo za zdaj ne ukvarja nobeden od kliničnih psihologov. Kolegica A. Ključevšek, trenutno v procesu

specializacije iz klinične psihologije, katere magistrsko delo je bilo s področja psihodermatologije (16), mi je v pisni obliki sporočila, da je kot pripravnica nekaj časa delala pri dermatologu S. Vujasinoviču, ki v svoji praksi kot psihoterapevtsko metodo uporablja logoterapijo (17).

Kar se tiče samopomoči, lahko bolnika usmerimo v društvo bolnikov z določeno kožno boleznijo. V Sloveniji po mojih informacijah obstajata Društvo psoriatikov Slovenije (<https://drustvo-psoriatikov.si/>), ki je med epidemijo za svoje člane organiziralo celo brezplačno psihološko pomoč po telefonu, in Društvo atopijski dermatitis (<https://drustvoad.si/>).

Na spletu so na voljo zloženke, brošure in priročniki o tehnikah sproščanja, spoprijemanju s stresom, depresijo, anksioznostjo ipd., ki pa sicer niso prilagojeni za bolnike s kožnimi boleznimi. Veliko publikacij je na voljo na spletni strani Nacionalnega inštituta za javno zdravje (v nadaljevanju NIJZ) ([https://www.nijz.si/sl/publikacije?field\\_ciljna\\_skupina\\_publikacije\\_tid=All&field\\_podrocje\\_publikacije\\_tid=392&field\\_tip\\_publikacije\\_tid=All&field\\_oblika\\_publikacije\\_tid=All&field\\_leto\\_objave\\_tid=All](https://www.nijz.si/sl/publikacije?field_ciljna_skupina_publikacije_tid=All&field_podrocje_publikacije_tid=392&field_tip_publikacije_tid=All&field_oblika_publikacije_tid=All&field_leto_objave_tid=All)). Informacije s področja duševnega zdravja so na voljo tudi na: <https://www.zadusevnozdravje.si/>. Za bolnike, ki razumejo angleško, je na voljo veliko uporabnih spletnih strani (8,10,14).

Sledijo povezave do najbolj uporabnih publikacij:

[https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/brosura\\_anksiozne\\_motnje\\_2016.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/brosura_anksiozne_motnje_2016.pdf)

[https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/zlozenka\\_depresija.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/zlozenka_depresija.pdf)

<https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/depresija.pdf>

[https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/ko\\_te\\_strese\\_stres.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/ko_te_strese_stres.pdf)

<http://skupajzazdravje.nijz.si/media/tehnike.sproscanja.pdf>

<http://skupajzazdravje.nijz.si/media/stres.za.udelence.pdf>

V primeru blažjih težav (doživljanje stresa, anksioznost, depresivnost) lahko bolniku priporočimo, da se udeleži podpornih psihoedukativnih delavnic v Centru za krepitev zdravja v lokalnem zdravstvenem domu; le-te izvaja psiholog. Več informacij o delavnicah in povezavah do seznama, kje se

izvajajo, je na voljo na spletni strani NIJZ (<https://www.nijz.si/sl/podrocja-dela/moj-zivljenjski-slog/dusevno-zdravje/podporne-delavnice>).

V primeru resnejših psiholoških težav je potrebna napotitev h kliničnemu psihologu. Zaenkrat so čakalne dobe za obravnavo pri kliničnih psihologih še (pre)dolge, upamo pa, da se bo situacijah v naslednjih letih izboljšala, saj se v skladu z Nacionalnim programom duševnega zdravja (18) v okviru zdravstvenih domov vzpostavlajo Centri za duševno zdravje, kjer so v timu zaposleni tudi klinični psihologi, ki se tekom specializacije usposobijo za samostojno delo pod supervizijo v eni od psihoterapevtskih smeri, ki jo priznava klinično-psihološka stroka (vedenjsko-kognitivni, sistemsko-družinski in sodobni psihoanalitični terapevtski pristopi). Seznam centrov za duševno zdravje odraslih je na voljo na naslednji spletni strani: <https://www.zadusevnozdravje.si/kam-po-pomoc/centri-za-dusevno-zdravje/odrasli/>

Bolniki se lahko v psihoterapevtsko obravnavo vključijo tudi samoplačniško, pri čemer je pomembno, da je psihoterapeut ustrezno usposobljen. Za zdaj področje psihoterapije še ni zakonsko urejeno. Navajam nekaj spletnih strani, kjer so navedeni psihoterapevti z ustrezno izobrazbo:

<http://www.drustvo-vkt.org/21/akreditirani-terapevti-vkt-v-sloveniji/> (vedenjsko kognitivni terapevti)

<http://www.zpsi.si/psihoterapevti-seznam> (psihoterapevti različnih smeri)

<https://institut.dirona.si/seznam-terapeutov/> (sistemske družinske terapevti)

## 6 ZAKLJUČEK

Kožna bolezen lahko izzove psihološko stisko, prav tako pa lahko psihosocialni stresi izzovejo kožno bolezen (4). Pomembno je, da smo pri bolnikih s kožnimi boleznimi pozorni na psihološke težave, s katerimi se soočajo, jih pravočasno prepoznamo in bolnika celostno obravnavamo, kar vključuje tudi dostop do psihološke oz. psihoterapevtske pomoči. Idealno bi bilo, da bi bil klinični psiholog vključen v multidisciplinarni psihodermatološki tim. Da je klinični psiholog zaposlen na dermatološkem oddelku, se je izkazalo za klinično učinkovito in ekonomično (19).

Koristno je tako za osebje kot za bolnike, saj lahko klinični psiholog izvaja usposabljanje osebja, je na voljo za konzultacije, kakor tudi zagotavlja specialistično klinično-psihološko ocenjevanje in psihoterapijo za bolnike (19). Povratna informacija s strani bolnikov nakazuje, da razpoložljivost kliničnega psihologa na dermatološkem oddelku pomaga zmanjševati stigmo duševnega zdravja v dermatologiji, saj so težave z duševnim zdravjem naslovljene znotraj dermatologije in bolnika ni treba napotiti v zunanje službe za duševno zdravje, kar jim je neprijetno (19). To, da je klinični psiholog znotraj hiše, ima pozitivni učinek tudi na udeležbo v psihološkem ocenjevanju in psihoterapiji (19).

Izjava o navzkrižju interesov: avtorica nima navzkrižja interesov.

## LITERATURA

1. Gieler U, Gieler T, Peters EMJ, Linder D. Skin and Psychosomatics - Psychodermatology today. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020 Nov;18(11):1280-1298. doi: 10.1111/ddg.14328. PMID: 33251751; PMCID: PMC7756276.
2. Papadopoulos L. Psychological therapies for dermatological problems. In: Walker C, Papadopoulos, L., eds. *Psychodermatology: The Psychological Impact of Skin Disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 101-113.
3. Thompson A. Psychosocial impact of skin conditions. *Dermatol Nurs.* 2009;8(1):43-8.
4. Bewley A, Affleck A, Bundy C, Higgins E, McBride S. Psychodermatology services guidance: The report of the British Association of Dermatologists' Psychodermatology Working Party. *Br J Dermatol* 2013;168:1149-50. doi: 10.1111/bjd.12330. PMID: 23738635.
5. Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(12):833-42. doi: 10.2165/00128071-200304120-00003. PMID: 14640776.
6. Shah R. Psychological Interventions. In: Bewley A, Lepping P, Taylor RE, eds. *Psychodermatology in Clinical Practice*. Cham: Springer; 2021. p. 51-64.
7. Picardi A, Mazzotti E, Pasquini P. Prevalence and correlates of suicidal ideation among patients with skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Mar;54(3):420-6. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1103. Epub 2006 Jan 18. PMID: 16488292.
8. Clarke EN, Thompson, AR. Cognitive Behavioural Therapy for Skin Conditions. In: Bewley A, Lepping P, Taylor RE, eds. *Psychodermatology in Clinical Practice*. Cham, Switzerland: Springer; 2021. p. 65-74.
9. Shah, RB. Psychological assessment and interventions for people with skin disease. In: Bewley A, Taylor RE, Reichenberg JS, Magid M, eds. *Practical Psychodermatology*. London: Wiley; 2014. p. 40-9.
10. Thompson AR. Self-help for management of psychological distress associated with skin conditions. In: Bewley A, Taylor RE, Reichenberg JS, Magid M, eds. *Practical Psychodermatology*. London: Wiley; 2014. p. 60-5.
11. Lavda AC, Webb TL, Thompson, AR. A meta-analysis of the effectiveness of psychological interventions for adults with skin conditions. *Br J Dermatol.* 2012; 167:970-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11183.x. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22924999.
12. Harth W, Gieler U, Tausk FA, Kusnir D. *Clinical Management in Psychodermatology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 231-8.
13. Shah R. Habit reversal therapy. In: Bewley A, Lepping P, Taylor RE, eds. *Psychodermatology in Clinical Practice*. Cham: Springer; 2021. p. 383-8.
14. Bridgett C. Habit reversal therapy: a behavioral approach to atopic eczema and other skin conditions. In: Bewley A, Taylor RE, Reichenberg JS, Magid M, eds. *Practical Psychodermatology*. London: Wiley; 2014. p. 66-71.

15. Jafferany M, Roque Ferreira B, Patel A. *The Essentials of Psychodermatology*. Cham: Springer; 2020. p. 105-110.
16. Ključevšek A. Osebnostne značilnosti oseb s psihosomatskimi boleznimi kože: magistrsko delo (master's degree thesis). Koper: A. Ključevšek; 2018.
17. Vujsasinović S. Psihosomatika in dermatologija (cited 2022 Sep 28). Available from: <http://dermatolog-celje.si/images/dani-Anja-Maja--Ljubljana-predstavitev-10.10.2017.compressed.pdf>
18. Maučec Zakotnik J, Švab V, Anderluh M, Dernovšek MZ, Konec Juričič N, Dominkuš D, et al. MIRA za duševno zdravje Nacionalni program duševnega zdravja. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019 (cited 2022 Sep 28). Available from: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/m.vinko\\_mira\\_npdz\\_brosura.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/m.vinko_mira_npdz_brosura.pdf)
19. Shah RB. Impact of collaboration between psychologists and dermatologists: UK hospital system example. *Int J Womens Dermatol*. 2018;4(1):8-11. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.10.003. PMID: 29872670; PMCID: PMC5986107.



# PRIKAZ PRIMEROV BLODNJAVE INFESTACIJE

## *Delusional Infestation: Two Case Reports*

Špela Šuler Baglama, dr. med.,

asist. dr. Vesna Breznik, dr. med., spec. dermatovenerologije,  
doc. dr. Katarina Trčko, dr. med., spec. dermatovenerologije

### **IZVLEČEK**

Blodnjava infestacija ali deluzijska infestacija je redka psihodermatološka motnja, katere značilnost je nepravilno prepričanje bolnika, da je infestiran s paraziti ali drugimi živimi organizmi oz. neživimi snovmi kljub odsotnosti objektivnih medicinskih dokazov za slednje. Prispevek prikazuje dva primera bolnic z dolgoletnimi ponavljajočimi se zagoni blodnjave infestacije s številnimi obiski v dermatološki ambulanti zaradi pojavljanja trdovratnih razpraskanih ran in papulo-nodusov. Ko je druga bolnica sprejela napotitev k psihiatru, so se njene težave po predpisu večtirne psihiatrične terapije deloma umirile, medtem ko se je prva bolnica pričela voditi pri psihiatru že pred prvo napotitvijo k dermatologu, vendar je njen multidisciplinarno zdravljenje zaenkrat še neuspešno.

### **ABSTRACT**

Delusional parasitosis, also known as delusional infestation, is a rare psychodermatological disorder characterized by the patient's mistaken belief that they are infested with parasites or other living organisms or pathogens despite the absence of objective medical evidence. The article outlines two cases of patients who had long-term repeated onsets of delusional infestation and required numerous dermatology clinic visits due to the appearance of continuous scratch wounds and papulonodules. When the second patient accepted a referral to a psychiatrist, her problems improved following psychiatric therapy. The first patient began seeing a psychiatrist before the first referral to a dermatologist; however, her multidisciplinary treatment has been unsuccessful thus far.

## UVOD

Blodnjava infestacija ali deluzijska infestacija je redka psihodermatološka motnja, katere značilnost je nepravilno prepričanje bolnika, da je infestiran s paraziti ali drugimi živimi organizmi oz. neživimi snovmi kljub odsotnosti objektivnih medicinskih dokazov za slednje. Bolniki pogosto opisujejo srbež, zbadanje in druge neprijetne senzacije, ki jih pripisujejo prisotnosti majhnih patogenov v koži (1). Prevalenca blodnjave infestacije v splošni populaciji je 0,0002 do 0,03 % (primarna blodnjava infestacija, kjer deluzija nastane spontano), medtem ko se sekundarna blodnjava infestacija pojavlja pogosteje, in sicer s prevalenco 0,1-0,5% (2). Blodnjava infestacija se pojavlja z dvema vrhovoma, in sicer pri starosti med 20 in 30 let in po 50. letu. Porazdelitev pojavljjanja blodnjave infestacije pri prvem starostnem vrhu je med moškimi in ženskami enakomerna, medtem ko se po 50. letu pogosteje pojavlja pri ženskah (1). Zadnja teorija nastanka taktilnih halucinacij in deluzije je s starostjo povezana izguba sistema transporta dopamina, ki privede do povišanega nivoja dopamina v živčnih sinapsah. To teorijo podpira pogostejše pojavljanje primarne blodnjave infestacije pri starejših ženskah, pri katerih je upad ravni estrogena povezan z manjšim nevroprotективnim učinkom hormona (3). Zdravljenje blodnjave infestacije je zahtevno, saj bolniki pogosto zavračajo psihiatrično obravnavo ali pa je njihova komplianca predpisanih zdravil nezadovoljiva. Randomiziranih kontroliranih raziskav zdravljenja blodnjave infestacije z antipsihotiki ni na voljo. Glede na sistematični pregled literature je na voljo največ dokazov učinkovitosti pri zdravljenju blodnjave infestacije za pimozid. Za učinkovite pa so se izkazali še naslednji tipični antipsihotiki: haloperidol, trifluoperazin, klorpromazin, flufenazin dekanoat, cis-flupentiksol dekanoat, sulpirid in promazin. Med atipičnimi antipsihotiki je bil za zdravljenje blodnjave infestacije najpogosteje predpisan risperidon, sledil je olanzapin, redkeje so bili predpisani aripiprazol, kvetiapin, amisulpirid, paliperidon in iloperidon. Sistematični pregled literature je ugotavljal malo razlik učinkovitosti med tipičnimi in atipičnimi antipsihotiki; pri večini bolnikov je predpisana terapija privedla do ugodnega učinka, vendar pa so dokazi šibki, temelječi večinoma na prikazih posameznih primerov ali serij primerov (1).

## PRIKAZ PRIMEROV

Povzetek dermatoloških in psihiatričnih obravnav dveh bolnic z blodnjavo infestacijo prikazuje tabela 1.

*Tabela 1: Prikaz primera 1 in 2.*

	Primer 1	Primer 2
Spol	Ženski	Ženski
Starost ob začetku težav	24	63
Prvi obisk v dermatološki ambulanti	Avgust 2008	Avgust 2012
Celokupno trajanje težav	30 let	10 let
Število vseh obiskov v dermatoloških ambulantah/ oddelku	13/0	33/6
Anamneza	Glavna težava je srbež, zaradi katerega se spraska; srbež je najintenzivnejši ponoči. Pojavljanje podkožnih bunčic. 7/2022: ima občutek lezenja črvov pod kožo.	Pojavljanje drobnih podkožnih zatrdlin, ki si jih spraska. Po praskanju nastanejo ranice, v katerih zatiplje majhne kroglice, ki si jih ponovno skuša izpraskati. V eni izmed kasnejših obravnav pove, da ima občutek, da ji pod kožo nekaj leze in da mora to odstraniti. Iz kožnih sprememb iztisne belkaste nitke. Ima občutek prisotnosti strženov ali parazitov. Stanje se poslabša ob znojenju.
Lokacije kožnih težav	Trup, zgornji del prsnega koša, zgornji udi, manj spodnji udi.	Trup, zgornje in spodnje okončine.
Morebitni sprožilci	Pojav po zdravljenju pljučne tuberkuloze.	Nekaj dni pred pojavom prvih težav je spravljala seno. Nekaj mesecev pred nastankom težav uvedena Arcoxia, ki je bila zato v eni izmed obravnav ukinjena. Ukinitev ni privredla do izboljšanja težav.

	<b>Primer 1</b>	<b>Primer 2</b>
Osebna anamneza	Abdominalne kolike, gastritis, ezofagitis, ileitis, ciste na desnem ovariju, astma, stanje po akutnem miokardnem infarktu, depresija.	Dislipidemija, arterijska hipertenzija, sinusna tahikardija, vazomotorni rinitis, astma, st. po perioralnem dermatitisu, st. po akutnih pankreatitisih, st. po pielonefritisu, st. po stresni inkontinenci urina, st. po apendektomiji in holecistektomiji, gastritis, hemoroidi, revmatoidni artritis susp., esencialni tremor, nodozna golša, hipertonično srce, varikozni sindrom spodnjih okončin, degenerativne spremembe celotne hrbtnice, depresija, generalizirana anksiozna motnja.
Redna zdravila (razen psihiatrične terapije)	Bisoprolol, zofenopril, acetilsalicilna kislina; Berodual in Oxis Turbuhaler zaradi astme.	Gemfibrozil, rosuvastatin, propranolol, acetilsalicilna kislina, Kreon, valsartan, amlodipin, pantoprazol, primidon, etorikoksib, kompleks železovega (iii) oksida.
Socialna anamneza	Bolnica je odražala v težkih družinskih razmerah, oba starša sta bila alkoholika. Mama je bolnici umrla, ko je bila stara 14 let. Samska, živi z bratom in očetom.	Je upokojena vzgojiteljica, živi z možem. Nekadilka, alkohola ne uživa. Poslabšanje stanja po smrti bolničnega očeta. Ob tem je bila v skrbeh zaradi potrebne nege ostarele mame.
Epidemiološka anamneza	Negativna.	Negativna.
Alergije	Niso znane.	Cvetni prah trav, pršica.
Dermatološki status	Na vratnem izrezu, ramenih, zgornjem delu hrbta, izteznih straneh udov in na obrazu številne ekskoriirane papule in erozije, ob njih prisotne do 8 mm velike atrofične brazgotine in postinflamatorne hiperpigmentacijske makule.	Diseminirano preko ekstenzornih delov zgornjih in spodnjih okončin ter trupa številni razpraskani nodusi, ponekod obloženi z rjavkastimi krastami; ob tem prisotne do 3 cm velike erozije, mestoma ulceracije, ki so nepravilnih oblik. Med njimi postinflamatorne hiperpigmentacijske makule in brazgotine.

	<b>Primer 1</b>	<b>Primer 2</b>
Laboratorijske preiskave	<ul style="list-style-type: none"> <li>- KKS, DKS, KS, hepatogram, dušični retenti, elektroliti, železo, feritin, tumorski markerji, proteini, TSH, celokupni IgE znotraj referenčnih vrednosti</li> <li>- Elektroforeza serumskih proteinov: blago zvišana frakcija alfa 2</li> <li>- Pregled blata na parazite negativen</li> <li>- VDRL, TPHA nereaktivna</li> <li>- ANA titer 1:160</li> <li>- Kožni vbodni (angl. prick) testi negativni</li> <li>- Bris rane na patogene bakterije: <i>S. aureus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bris rane na patogene bakterije sterilen dvakrat</li> <li>- DKS, dušični, retenti, KS, celokupni IgE, RAST mix-i, TSH, ščitnična protitelesa, elektroforeza serumskih proteinov znotraj referenčnih vrednosti oz. negativni</li> <li>- Do 2015 hepatogram znotraj referenčnih vrednosti, nato povišane vrednosti (ALT 0,63, gamaGT 0,86, AF 2,5)</li> <li>- Povišani trigliceridi (4,8)</li> <li>- Mikrocitna anemija s Hb 117 in znižanimi vrednostmi železa (6,8 mmol/l)</li> <li>- AGA, EMA, tTG, ANA negativni</li> <li>- IIF na pemfigusna in pemfigoidna protitelesa negativna</li> <li>- Pregled blata na parazite negativen</li> <li>- Epikutani testi s standardno lestvico vse negativno</li> <li>- 1/3 hematestov pozitiven, kontrolni v celoti negativni</li> <li>- Gastroskopija s pozitivnim <i>H. pylori</i> testom; sledеča eradicacijska terapija</li> <li>- UZ trebuha: nekoliko povečana hiperehogena jetra z maščobno metamorfozo</li> <li>- Biopsija 2012: prurigo simplex</li> <li>- Biopsija 2014: lichen simplex chronicus/ nodularni prurigo z ekskoriacijo; ni sprememb, značilnih za perforantno dermatozo</li> </ul>

	<b>Primer 1</b>	<b>Primer 2</b>
Sistemsko dermatološko zdravljenje	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zaradi suma na acne excoriee azitromicin in doksiciklin.</li> <li>- Zaradi sekundarne impetiginizacije flukloksacilin.</li> <li>- Loratadin 2-krat 10 mg dnevno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zaradi sekundarne impetiginizacije večkrat antibiotična terapija: amokisicilin/klavulanska kislina, azitromicin, doksiciklin</li> <li>- Različni antihistaminiki per os/ intramuskularno: cetirizin, desloratadin, feksofenadin, hidroksizin, klemastin.</li> <li>- triamcinolon 40 mg i. m. (9/2012), metilprednizolon 32 mg s postopnim nižanjem preko 4 tednov (1/2013), deksametazon 12 mg i. m. (4/2015)</li> </ul>
Lokalno zdravljenje	Adapalen krema, 1%-klindamicin 2%-cink v neionski hidrofilni podlagi, 1%-metronidazol v neionski hidrofilni podlagi, fusidna kislina, pimekrolimus krema, betametazon dipropionat in gentamicin v kremi.	<p>0,5%-SAGV, betametazon dipropionat in gentamicin v kremi, 1 do 2%-klindamicin raztopina, fusidna kislina, 5% žveplo 30% betametazon mazilo, metilprednizolon aceponat, 2% cink v belobazi, srebrov sulfadiazin, tekoči puder z 10% urotropinom</p> <p>Povijanje zgornjih in spodnjih okončin s krep ali cinkovimi povoji, raznolike sodobne obloge (hidrokoloj, poliuretanska pena)</p> <p>NB UVB fototerapije 3-krat tedensko 11/2012, ki so bile po šestih obsevanjih prekinjene zaradi poslabšanja stanja in pojava prehodnega eritema s skelenjem; ponovna uvedba 2/2014 2 do 3-krat tedensko (celokupno 28-krat), po čemer je prišlo do popolnega izboljšanja, a nato zopet ponovitev težav</p>
Čas postavitve diagnoze blodnjave infestacije	7/2022	2012

	<b>Primer 1</b>	<b>Primer 2</b>
Psihiatrične obravnave in zdravljenje	<p>Že pred napotitvijo k dermatologu, izvidov ni na voljo.</p> <p>Zdravila: mirtazapin, kasneje escitalopram.</p>	<p>Konziliarni pregledi psihiatra med hospitalizacijami na dermatološkem oddelku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leta 2012: ni bilo ugotovljenih znakov depresivne ali anksiozne motnje, verjetna psihonevrotična osebnost; prilagoditev terapije s kvetiapin</li> <li>- 2013: duloksetin 60 mg zvečer, sulpirid 50 mg zvečer in 50 mg po potrebi ob vznemirjenosti, ukinitve kvetiapina in diazepama</li> <li>- Za tem je samovoljno ukinila duloksetin in ponovno uvedla kvetiapin</li> <li>- 3/2014 psihiater svetuje opustitev kvetiapina in postopno uvedbo risperidona 1 mg dnevno;</li> <li>- 7/2014 paroksetin titrirano do 40 mg dnevno.</li> <li>- 2015: znižanje odmerka paroksetina, risperidon titrirano do 2 mg dnevno.</li> </ul> <p>Sicer je bolnica vmesne preglede pri psihiatru zavračala. Po hospitalizaciji leta 2015 je bolnica poklicala v dermatološko ambulanto, da ima 14 dni občutek tesnobe in tiščanja v prsih, in prosila za napotnico k psihiatru. Zadnji pregled pri dermatologu je opravila leta 2017, ko so na koži še vedno bile prisotne spremembe. Zadnji pregled pri psihiatru je opravila 8/2018: navajala je stabilno stanje in dobro prenašanje zdravil, koža se ji je zdela kar v redu. Predpisana terapija: paroksetin 40 mg zvečer, bupropion 150 mg zjutraj, pregabalin 2x75 mg, risperidon 2 mg zvečer.</p>

*AF – alkalna fosfataza; AGA – angl. anti-gliadin antibodies; ALT – alanin transaminaza; ANA – angl. antinuclear antibody (protijedrna protitelesa); AST – aspartat transaminaza; DKS – diferencialna krvna slika; EMA – angl. endomysial antibody; GT – glutamil transferaza; Hb – hemoglobin; IgE – imunoglobulin E; IIF – indirektna imunofluorescencija; KKS – kompletna krvna slika; KS – krvni sladkor; NB – angl. narrowband (ozkospektralni); RAST – angl. radioallergosorbent test; SAGV – angl. gentian violet solution; TPHA – angl. treponema pallidum haemagglutination; TSH – tiroid stimulirajoči hormon; UVB – ultravijolični žarki B; UZ – ultrazvok; tTG – angl. tissue transglutaminase; VDRL – angl. venereal disease research laboratory (netreponemski test za presejalno testiranje na sifilis)*

## ZAKLJUČEK

Pri obravnavi bolnikov z blodnjavo infestacijo je ključnega pomena njihova multidisciplinarna dermatološko-psihiatrična obravnava, saj privede do najučinkovitejšega zdravljenja te psihodermatološke motnje. Ob odsotnosti randomiziranih kontroliranih raziskav zdravljenja blodnjave infestacije z antipsihotiki se zaradi različnih neželenih učinkov tipičnih in atipičnih antipsihotikov priporoča, da je izbor psihiatrične terapije individualen, upoštevajoč bolnikove komorbidnosti.

## LITERATURA:

1. McPhie ML, Kirchhof MG. A systematic review of antipsychotic agents for primary delusional infestation. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(2):709-21.
2. Turk T, Liu C, Straube S, Dytoc M, Hagtvedt R, Dennett L, et al. The global prevalence of primary psychodermatologic disorders: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (objavljeno na spletni strani pred tiskano verzijo avgusta 2022). Dostopno na: doi: 10.1111/jdv.18478 (1.10.2022).
3. Brownstone ND, Koo J. Recent developments in psychodermatology and psychopharmacology for delusional patients. *Cutis.* 2021;107(1):5-6.

# KRONIČNE RAZJEDE

## *Chronic Ulcers*

Irena Peteln, dr. med. spec. dermatovenerologije

*Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor,  
E-pošta: irena.peteln@ukc-mb.si*

### **IZVLEČEK**

Kronična razjeda je defekt kože, ki sega vsaj do dermisa in ne celi v 4 do 12 tednih. Je simptom različnih dejavnikov, ki jih je treba sprva opredeliti in vzročno zdraviti. Namen prispevka je podati sodobne in praktično uporabne informacije o diagnostiki in zdravljenju kroničnih razjed s poudarkom na lokalni terapiji. Kompresijsko zdravljenje in zdravljenje kronične venske bolezni je obravnavano v drugih prispevkih.

**Ključne besede:** kronične razjede, obloge, debridement.

### **ABSTRACT**

A chronic wound is a skin loss of the dermis or deeper and does not heal in 4 to 12 weeks. It is a symptom of different underlying conditions that must be assessed and treated. This article aims to give up-to-date and practical information about diagnosing and treating chronic wounds, particularly on local treatment. Other reports focus on compression therapy.

### **DEFINICIJA**

Razjeda ali ulkus je defekt kože, ki obsega celoten epidermis, in sega do dermisa ali globlje (1). Kronična razjeda (KR) ne celi v pričakovanem časovnem oknu, ki je definirano različno (2,3), med 4 in 12 tedni (4–8). Najpogosteje se razjede pojavijo na golenih in nogah (2), lahko pa nastanejo kjer koli na telesu.

### **EPIDEMIOLOGIJA**

V Zahodnem svetu je razširjenost KR približno 1 % (9), delež je višji pri starejši populaciji (10), in sicer približno 3 % (11). Glede na staranje prebivalstva in povečevanje vzročnih dejavnikov, kot je sladkorna bolezen, pričakujemo naraščanje števila KR v prihodnosti (11).

## KAKOVOST ŽIVLJENJA BOLNIKOV

Bolniki s KR imajo močno zmanjšano kakovost življenja na številnih področjih, kot so fizični videz, mobilnost in opravljanje vsakdanjih življenjskih opravil, socialno življenje in duševno zdravje (12,13). Bolniki postanejo odvisni od tuje pomoči pri gospodinjskih opravilih ali skrbi za razjede, zaradi omejene mobilnosti lahko imajo težave pri delu (7). Nekateri bolniki zaradi izcedka in vonja ne želijo zapustiti doma, postanejo socialno izolirani in depresivni. Tudi svojci bolnikov s KR imajo močno zmanjšano kakovost življenja (7). Osemdeset odstotkov bolnikov s kroničnimi venskimi golenjimi razjedami je ocenilo jakost bolečine s številsko ocenjevalno lestvico (angl. *Numeric Rating Scale – NRS*) s povprečno vrednostjo 4 (14), bolniki z arterijskimi razjedami pa imajo pogosto še intenzivnejše bolečine (15).

## PATOFIZIOLOGIJA

Celjenje razjede se začne s hemostazo, nadaljuje z vnetjem, proliferacijo in remodeliranjem. Pomembno je, da si vse faze sledijo v določenem časovnem zaporedju. Če je celjenje v kateri koli fazi ovrzano, pride do nastanka KR (16). KR je le simptom in ima lahko različne vzroke nastanka, ki se pogosto med seboj prepletajo. Delimo jih na pogoste ali tipične KR in na redke ali netipične. Najpogostejše KR na spodnjih okončinah so venska golejava razjeda (VGR), diabetična (DR) in arterijska razjeda (AR) ter razjeda zaradi pritiska (RZP) (1,17).

Pomembno vlogo pri nastanku razjed in zaviranju celjenja imajo pridružene bolezni in dejavniki, kot so starost bolnika (omejena gibljivost, zmanjšana toleranca za kompresijo, stanjan epidermis, manj dejavnih keratinocitov in fibroblastov, podaljšano celjenje (18)), debelost, pomanjkanje beljakovin, mineralov in vitaminov, ateroskleroza, nevitalno tkivo v dnu razjede (fibrin, nekroze) in biofilm oziroma visoko bakterijsko breme (1,19). Tudi zdravila, kot so steroidi in drugi imunosupresivi, lahko zavirajo celjenje (18).

VGR nastane zaradi venske hipertenzije, najpogosteje kot posledica primarnega venskega popuščanja, približno tretjina bolnikov z vensko golejavo razjedo pa ima potrombotski sindrom (19). Podrobnejša patogeneza VGR je opisana v drugem prispevku.

AR je posledica nezadostne arterijske prekrvavitve zaradi zožitve ali zapore arterij. Tkivo zaradi nezadostne količine kisika in mikrohranil začne propadati in nastane ulkus. Najpogostejši vzrok AR je napredovala ateroskleroza s periferno arterijsko okluzivno boleznijo (PAOB) (17).

DR je posledica periferne nevropatije in angiopatije zaradi povišane koncentracije krvnega sladkorja. Nevropatija avtonomnega živčevja povzroča med drugim suho kožo, bolj nagnjeno k razpokam in posledično k okužbam. Motorična nevropatija priomore k spremenjeni hoji in napačnim obremenitvam stopala. Zaradi senzorične nevropatije bolnik ne začuti ponavlajočih se pritiskov, ki bi normalno vzbudili bolečino in sčasoma lahko privedejo do razjede (17).

RZP nastane zaradi vertikalnega pritiska ali kombinacije vertikalnega pritiska in tangencialnih sil na tkivo, ki je stisnjeno med kostne izbokline in zunanj tršo podlago. Zaradi dolgotrajnega pritiska pride do hipoksije in propada tkiva. Dodatno lahko propad kože povzročijo maceracija zaradi urina, blata, krvi ali drugih izločkov (17,20).

Mešane razjede so posledica večjega števila dejavnikov, npr. ob prisotni kronični venski bolezni in PAOB (5).

Redke ali netipične razjede so lahko posledica številnih vzrokov (1,4,21,22): fizikalni (termične, mehanske, kemijske, električne, radiacijske poškodbe, samopoškodbe), limfedem (primarni, sekundarni), ugrizi, piki, bakterijske okužbe (ektima, septični emboli, mikobakterije, treponeme), glivične okužbe, praživali (lišmanioza), vaskulopatije (Buergerjeva bolezen, livedoidna vaskulopatija), vaskulitis (Henoch-Schönleinova purpura, mešani krioglobulinemični vaskulitis, nodozni poliarteritis, granulomatoza s poliangitiom, vaskulitis ob revmatoidnem artritisu ali sistemskem eritematoznem lupusu (SLE)), vazookluzivne bolezni (kalcifikacija, holesterolni emboli, kriofibrinogenemija, krioglobulinemija tipa I), motnje strjevanja krvi (mutacija v genu za faktor V Leiden, antifosfolipidni sindrom, pomanjkanje proteina C ali S, pomanjkanje antitrombina III, hiperhomocisteinemija), neoplazme (ploščatocelični karcinom, bazalnocelični karcinom, limfom, Kaposijev sarkom, maligni melanom, metastaze), dermatološke bolezni (sistemska skleroza, gangrenozna pioderma, bulozne dermatoze, panikulitis, sarkoidoza, Behcetova bolezen,

diskoidni lupus eritematozus (DLE), SLE, lichen planus), hematološke bolezni (srpastocelična anemija, talasemija, trombocitoza, policitemija, levkemija, Waldenströmova bolezen, mielom), zdravila (hidroksiurea, metotreksat, varfarin, heparin, injekcije steroidov, zunajžilna aplikacija citostatikov), metabolne bolezni (kožna kalcinoza, lipoidna nekrobioza, hiperoksalurija, kalcifilaksija, putika, pozna kožna porfirija, arterijska hipertenzija), nevrološke bolezni (lepra, tabes dorsalis, siringomielija, paraplegija, multipla skleroza, alkoholna nevropatija), genetske bolezni (Klinefelterjev sindrom, bulozna epidermoliza, Klippel-Trenaunayjev sindrom).

## KLINIČNA SLIKA

### Venske goleњe razjede

VGR se najpogosteje nahajajo na spodnji tretjini goleni, največkrat v predelu medialnega gležnja, nad njim ali posteriorno. Večje razjede lahko zavzemajo celoten obseg spodnje okončine. VGR so navadno plitke in segajo le redko do ligamentov ali kosti, bolečine so navadno blage do zmerne. VGR pogosto izcejajo, dno je granulirano in/ali obloženo s fibrinom. Glede na to, da je VGR posledica kronične venske bolezni, najdemo v okolini tipične znake lette (corona phlebectatica, hipostatski dermatitis, purpura jaune d'ocre, bele atrofije, lipodermatoskleroza) (5,17,20).

### Arterijske razjede

AR se največkrat pojavijo na distalnih delih spodnjih okončin, torej na prstih nog, peti, nad kostnimi izboklinami v kombinaciji s pritiskom, ob zunanjem gležnju ali na anteriorni strani goleni. Dno razjed je bledo, suho, večkrat nekrotično, lahko so vidne kosti ali tetive. Okolna koža je bleda, svetleča in atrofična, prizadeta spodnja okončina pa hladna na otip. Bolniki navajajo klavdikacijske bolečine kot tudi bolečine, ki se stopnjujejo pri dvigu okončine in zmanjšajo, če okončino spustijo nižje (5,17,20).

### Diabetične razjede

Pojavijo se plantarno na mestih največjega pritiska, največkrat na peti, glavicah stopalnic, dorzalnih interfalangealnih sklepih ali konicah distalnih falang prstov nog. DR so navadno globlje, lahko segajo do kosti, robovi so pogosto hiperkeratotični (17,20).

## Razjede zaradi pritiska

RZP se razvijejo nad kostnimi izboklinami, najpogosteje v področju pet, križa in kolkov (17). Glede na globino RZP delimo na različne stopnje (23,24): 1. stopnja: neiztisljiva rdečina kože, 2. stopnja: poškodba epidermisa in delno dermisa, dno ulkusa je rožnato, lahko je prisoten mehur, 3. stopnja: poškodba celotnega dermisa, vidno je maščobno tkivo, robovi so lahko podminirani, lahko nastanejo žepi, 4. stopnja: poškodba tkiva z vidnimi/tipnimi ligamenti, mišicami, kostmi ali hrustancem, robovi so lahko podminirani, pogosto nastanejo žepi, 5. nedoločljiva stopnja: razjeda s poškodbo kože in neznano globino zaradi nekroze ali oblog v dnu razjede, 6. stopnja: sum na globoko poškodbo tkiva z neznano globino: koža je nepoškodovana ali pa je prisotna hemoragična bula, področje je lividno ali rdečerjavo.

## Netipične razjede

Pri razjedah z netipično klinično sliko, lokacijo ali simptomi oziroma pri KR, ki kljub optimalnemu zdravljenju ne celijo, je treba pomisliti na redke vzroke nastanka razjed (17). V nadaljevanju je predstavljenih nekaj izbranih netipičnih razjed.

## Vaskulitične razjede

Razjed je lahko več, imajo lividen rob, v okolici je prisotna purpura ali redkeje livedo racemosa. Dno je lahko nekrotično, bolečine so lahko izrazite (5).

## Livedoidna vaskulopatija

Na distalnih delih goleni in okoli gležnjev se pojavi zelo boleče, nepravilno ali zvezdasto oblikovane razjede z vnetnim robom. V okolici so prisotne bele atrofije in livedo racemosa (5).

## Gangrenozna pioderma

Sprva se pojavi boleč vnetni nodus ali pustula, ki hitro razpade v bolečo nepravilno oblikovano razjedo z lividnimi podminiranimi robovi (5).

## Martorellova hipertenzivna razjeda

Razjeda se pojavi nad Ahilovo tetivo, anterolateralno ali posterolateralno nad zunanjim gležnjem, pogosto tudi na obeh golenih. Sprva se pojavi eritem, nato lividna makula, ki razpade v zelo bolečo razjedo z nekrotičnim dnom in lividnimi robovi (5,20).

## Marjolinova razjeda

V področju več desetletij prisotne KR se lahko razvije ploščatocelični karcinom, na katerega posumimo v primeru napredajoče, na dotik lahko tudi krvaveče razjede s hiperkeratotičnimi, eksofitičnimi, dvignjenimi robami in hipergranulacijami (5,25).

## Kalcifikacija

Lividni boleči plaki, podkožni nodusi ali livedo racemosa se razvijejo v močno boleče, nekrotične in nepravilno oblikovane razjede pri bolnikih z napreovalo kronično ledvično boleznijo ali na dializi. Lezije se največkrat pojavijo na distalnih delih spodnjih okončin, redkeje na stegnih, trupu ali drugod (26).

## Diagnostika

Bistveno za uspeh zdravljenja je opredeliti vzrok KR kot tudi morebitne dodatne dejavnike, ki zavirajo celjenje.

## Anamneza

Dobra anamneza nam pomaga pri ugotavljanju etiologije KR. Bolnika povprašamo naslednje: trajanje KR, nastanek KR (način, primarna lezija), hitrost širjenja KR, bolečine (po NRS lestvici, dejavniki, ki bolečino ojačajo/ ublažijo, klavdikacijske bolečine), dosedanje zdravljenje KR, predhodne KR, vročina ali drugi znaki okužbe, poškodbe spodnjih okončin, prisotnost varic in zdravljenje, kronične, avtoimune ali hematološke bolezni, rakaste in nevrološke bolezni, simptomi nevropatije, tromboze, splavi, nosečnosti, zdravila, mobilnost (zmožnost hoje, gibanja v gležnju), razvade (kajenje, alkohol, droge), socialna anamneza, družinska anamneza (prisotnost kronične venske bolezni, prisotnost KR, tromboze) (1,21,27).

## Klinični pregled

Opišemo razjedo: lokacijo, velikost, globino, obliko, robove, dno, izloček, vonj in okolico razjede (20).

Pregled bolnika obsega še naslednje (1,20): ocena arterijske prekrvavitve (tipanje perifernih pulzov, kapilarni povratek, merjenje sistoličnih pritiskov na okončinah in izračun gleženjskih indeksov (normalno med 0,9 in 1,3), pri sladkornih bolnikih sistolični pritisk v arterijah palcev nog, ki naj bo večji kot 45 mmHg absolutno ali palčni indeks (razmerje med pritiskom v palcu in nadlahti, normalno med 0,7 in 0,8) (28,29), edemi spodnjih okončin, Stemmerjev znak, pregled in ocena relevantnih organskih sistemov, konstitucija in mobilnost bolnika, barvna ultrazvočna preiskava ven in arterij spodnjih okončin (27), dodatne preiskave za potrditev motenj v arterijskem obtoku glede na gleženjske indekse in klinične znaake (27) – računalniškotomografska angiografija (CTA), magnetnoresonančna angiografija (MRA), digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) arterij spodnjih okončin (28) ter test z monofilamentom za oceno nevropatijske.

## Laboratorijske preiskave

Služijo oceni prehranskega statusa, sistemske okužbe, slabokrvnosti in pridruženih obolenj: sedimentacija eritrocitov, kompletна in diferencialna krvna slika, jetrni testi, dušični retenti, albumini, glikirani hemoglobin (HbA1C), krvni sladkor (20).

### Dodatne preiskave

Bris ali biopsija razjede na patogene bakterije sta indicirana pri sumu na lokalno ali sistemsko okužbo (rdečina več kot 2 cm okoli razjeda, znaki šena/ celulitisa, intenzivnejše bolečine, večanje razjeda, spremenjen vonj, gnojni izcedek, vročina) ali pred operativnimi posegi, ne pa rutinsko (20,27). Pri sumu na netipično razjedo, npr. malignom ali vaskulitis, je smiselna biopsija razjeda za histopatološko preiskavo in/ali direktno imunofluorescenco (27). Epikutano testiranje opravimo pri sumu na kontaktni alergijski dermatitis (sestavine mazil, lokalni antibiotiki, sestavine oblog, povojev), pri ponavljanju se ekcemu ali počasnem celjenju razjed (27). Rentgensko slikanje (RTG) ali bolj natančno magnetnoresonančna preiskava (MR) je indicirano v primeru suma na osteomielitis (29). Dodatne laboratorijske ali slikovne preiskave opravimo v primeru suma na netipično razjedo (1).

## Zdravljenje

Potem ko smo določili etiologijo KR in dodatne dejavnike zaviranja celjenja, se je treba osredotočiti na celotnega bolnika in njegovo situacijo. Zdravimo vzročno glede na osnovno etiologijo in dodatne zaviralce celjenja KR (29): korigiramo slabokrvnost, spodbujamo k telesni aktivnosti, redukciji telesne teže in boljšemu sodelovanju bolnika (dobra komunikacija z bolnikom, izobraževanje o bolezni in zdravljenju, pogovor o razvadah, ki ovirajo celjenje, npr. kajenju), priporočamo opustitev kajenja, saj upočasnuje celjenje in optimiziramo analgetično terapijo, saj kronična bolečina lahko vodi v vazokonstrikcijo in zmanjšano perfuzijo tkiva. Potrebna je korekcija podhranjenosti, saj je optimalna prehranjenost ključnega pomena v vseh fazah celjenja KR. Optimiziramo tudi zdravljenje sladkorne bolezni, dislipidemije in arterijske hipertenzije.

V primeru prisotne PAOB je potrebno sodelovanje z ustrezнимi specialisti za morebitno revaskularizacijo, opustitev kajenja in spodbujanje h gibaju. Pri VGR je indicirano zdravljenje venske hipertenzije (za podrobnosti glej druga predavanja), pri DR je potrebno razbremenjevanje, ustrezna obutev, kirurško zdravljenje (odstranjevanje kalusa) in ureditev sladkorne bolezni, medtem ko je pri RZP indicirano razbremenjevanje, kirurško zdravljenje in korekcija podhranjenosti (1,29).

## LOKALNO ZDRAVLJENJE

### Umivanje in nekrektonija

Ob vsakem prevezovanju KR umijemo pod tekočo pitno vodo, kar je enako učinkovito kot z izotonično fiziološko raztopino (27). Pri umivanju uporabimo blago milo (1). Sledi nekrektonija (angl. *debridement*), kjer odstranimo nevitalno tkivo, bakterije, ostanke oblog in tako spodbudimo KR k tvorbi granulacijskega tkiva. Nekrotični material in fibrin namreč zavirata celjenje in predstavlja gojišče za bakterije (27). Največkrat uporabljena metoda (27,30) je kirurška oz. ostra nekrektonija z uporabo skalpela, kirete, škarij, lahko tudi laserja, ultrazvoka (kontaktni, le-ta zmanjša bakterijsko breme in biofilm ter nekontaktni, le-ta omogoči celjenje z zmanjšanjem provnetnih citokinov (31)) ali hidrojeta (z visokim pritiskom bolj učinkovit kot z nizkim pritiskom (27)). Obstajajo še druge

metode *debridementa*, kot so mehanični (mokro-suhi obkladki, abrazija s posebnimi gazami in monofilamentnimi blazinicami (29), avtolitični (lastni encimi in vлага počasi razgradijo nevitalno tkivo pod sodobnimi oblogami (29) ali hidrogeli), encimski (kemijski reagenti ali encimi pod vlažno sekundarno oblogo razgradijo nevitalno tkivo) in biološki (ličinke).

## Vzdrževanje optimalne vlažnosti razjede

Optimalna vlažnost spodbuja granulacijo in epitelizacijo in tako pripomore k hitrejšemu celjenju KR. Čezmeren izloček lahko povzroči maceracijo in zavira celično proliferacijo, prav tako presuho dno razjede ne celi optimalno. Glede na izloček lahko izbiramo med široko paletto sodobnih oblog (29). Za zdaj nimamo na voljo dovolj kakovostnih študij, ki bi dokazale boljšo učinkovitost sodobnih oblog pri celjenju RZP (32), VGR (27,33), AR (34) ali DR (10), vendar s sodobnimi oblogami laže vzdržujemo optimalno vlažnost, ki je potrebna za celjenje (4). Poleg tega povzročajo manj bolečin in manj poškodujejo dno KR med prevezi, ki so lahko zaradi vpojnosti sodobnih oblog redkejši v primerjavi z uporabo zložencev (27). Stroški zdravstvene oskrbe so torej zaradi manjšega števila prevezovanja manjši (35).

Izbira oblage glede na dno razjede (1,29):

- črno dno (suha nekroza): hidrogel,
- rumeno dno (fibrin): alginat, hidrofibra, obloga z dodatki za čiščenje, hidrogel, hidrokoloid,
- rdeče dno (granulacije, epitelizacija): pena, hidrokoloid, film.

Izbira oblage glede na izloček (27,30):

- hidrogeli, hidrokoloidi in filmi: za ulkuse z malo ali nič izločka,
- alginati in hidrofibre: za ulkuse z zmernim do močnim izločkom,
- pene: pri izčiščenih razjedah z majhnim do obilnim izločkom,
- oblage z dodatki za čiščenje za obložene in suhe razjede; navadno že vsebujejo raztopino za čiščenje (npr. Ringerjeva raztopina) ali pa jo moramo dodati,
- visoko vpojne oblage iz natrijevega akrilata: pri ulkusih z zelo močnim izločkom kot primarna ali sekundarna obloga.

## Posebne situacije:

- suhih, stabilnih nekroz pri ishemičnih ulkusih ali preležaninah nad slabo prekryljenimi okončinami, npr. na peti, ne odstranjujemo, razen ob sumu na okužbo (36), lokalna terapija pred revaskularizacijo je omejena na ukrepe, ki preprečujejo okužbo in razvoj mokre gangrene (10), zato se izogibamo okluzivnim oblogam (29),
- izpostavljene tetine, kosti in hrustanec: hidrogeli (30),
- okužene razjede: antiseptiki, vgrajeni v obloge, raztopine in geli (srebro, medicinski med, poliheksametilen bigvanid (PHMB), oktenidin, povidon jodid, kadeksomer jodid, bakrov oksid, aktivno oglje) (1,30,37),
- krvaveče razjede (npr. po kirurški nekrektomiji): alginat (30),
- boleče razjede: s silikonom prevlečena pena (neboleče prevezovanje) (30).

## Okolica razjede

Robovi razjed so kazalnik uspešnosti zdravljenja (reepitelizacija in zmanjšanje razjed). Robovi ne bodo epitelizirali, če ne bo dno rane ustrezno pripravljeno (nekrektomija) (29). Pomembna je tudi nega kože okoli razjede in preprečevanje maceracije robov. V primeru zelo suhe okolne kože lahko uporabimo kreme s sečnino in glicerolom, v primeru vnetja pa lokalne kortikosteroidne pripravke za nekaj dni (1). Na trgu so tudi izdelki za zaščito okolice s silikoni, dimetikonom ali akrilati, ki na koži ustvarijo zaščitni film (30).

## Okužbe

KR niso nikoli sterilne. Pogosto se tvori biofilm, v katerem so bakterije zaščitene pred antiseptiki, antibiotiki in imunskim sistemom. *In vitro* sestavljajo biofilm zunajcelični polisaharidi, proteini in DNA. 60 % do celo 78 % kroničnih ran naj bi bilo prekritih z biofilmom, ki predstavlja tveganje za lokalno in sistemsko okužbo ter počasnejše celjenje razjed (31,37,38). Mikroorganizmi v biofilmu so pogosto različnih vrst. Prisoten je lahko tako na površini kot v globini razjede, prav tako so ga dokazali na klinično neokuženih razjedah. Na prisotnost biofilma pomislimo pri kronično vnetih razjedah, ki se ne odzovejo na lokalno ali sistemsko zdravljenje. Primarna terapija je ustrezna nekrektomija KR (37).

Definicija različnih stopenj bakterijskega bremena v KR se razlikuje (39). Medtem ko nekateri še uporabljajo izraz kritična kolonizacija (30), so ga drugi zaradi težje enotne definicije opustili in uporabljajo naslednje termine: 1. kontaminacija (mikroorganizmi se ne razmnožujejo), 2. kolonizacija (mikroorganizmi se omejeno razmnožujejo), 3. lokalna okužba (eritem, oteklina, gnojav izcedek, širjenje razjede, intenzivnejša bolečina, intenzivnejši neprijeten vonj), 4. razširjena lokalna okužba ali celulitis (mikroorganizmi so se razširili v okolna tkiva, lahko tudi v globino (npr. v fascije in mišice, kar se kaže kot krepitacije, otekle regionalne bezgavke in eritem  $> 2$  cm okoli razjede)), 5. sistemski znaki okužbe so lahko prisotni že pri lokalni okužbi zaradi reakcije na bakterijske toksine (37).

V primeru razširjene lokalne ali sistemski okužbe je poleg lokalne antimikrobne terapije potrebna tudi sistemski antibiotična terapija (37).

Ob lokalni okužbi uporabljamo lokalne antiseptike v obliki raztopin, gelov, vgrajenih v sodobne obloge (glej zgoraj). Lokalni antibiotiki se zaradi možnega razvoja odpornosti bakterij in kontaktnih preobčutljivosti odsvetujejo. Izjemo predstavlja metronidazol, ki ga uporabljamo pri malignih razjedah za zmanjšanje neprijetnega vonja (anaerobi) in pri katerem do zdaj ni bilo dokazov za razvoj odpornosti (27). Učinkovitost zdravljenja z lokalnimi antiseptiki ocenjujemo po dveh tednih, vendar je včasih potreben tudi daljši čas (4 tedne) za učinkovito zdravljenje (37).

## DODATNE METODE ZDRAVLJENJA

### Venoaktivna zdravila

So heterogena skupina zdravil rastlinskega in sintetičnega izvora. Delujejo protivnetno, zmanjšujejo prepustnost kapilar, izboljšajo venski tonus in limfni pretok. Zmanjšujejo simptome in znake kronične venske bolezni. Poznamo skupino flavonoidov (mikronizirana flavonoidna frakcija (90 % diosmina, 10 % drugih flavonoidov), nemikroniziran ali sintetičen diosmin, rutozidi, antociani), saponinov (izvleček navadnega divjega kostanja (escin), izvleček bodeče lobodike), drugih rastlinskih izvlečkov (ginko) in sintetičnih spojin (kalcijev dobesilat) (40).

Zaradi pomanjkanja kakovostnih študij evropske dermatološke smernice ne morejo izdati dokončnega priporočila za terapijo VGR z venoaktivnimi zdravili, poudarjajo pa, da je sistemski del terapije brez kompresije neučinkovita (27). Mednarodne angioleške smernice priporočajo mikronizirano flavonoidno frakcijo kot dodatno obliko zdravljenja VGR – poleg kompresije (1B) (40). Zadnja Cochranova metaanaliza ni potrdila izboljšanja celjenja VGR z venoaktivnimi zdravili (41), pri čemer je zaradi slabše kakovosti izpustila večino študij o učinkovitosti zdravljenja VGR z mikronizirano flavonoidno frakcijo (42), ki jih sicer omenjajo dermatološke in angioleške smernice.

### **Pentoksifilin**

Deluje protivnetno, preprečuje agregacijo trombocitov in aktivacijo nevtrofilnih granulocitov ter zmanjšuje viskoznost krvi, saj izboljšuje sposobnost eritrocitov, da se deformirajo (40). Študije so dokazale učinkovitost pentoksifilina pri zdravljenju VGR (43), livedoidne vaskulopatije (44) in DR (45), uporablja se tudi za zdravljenje začetnih oblik PAOB (46).

### **Aspirin**

Predpisujemo ga za zdravljenje livedoidne vaskulopatije (44) in PAOB (47). Za zdaj je premalo kakovostnih študij, ki bi dokazale dodatno korist pri terapiji VGR (48).

Kožni presadki, biomateriali in druge topikalne terapije

Pri VGR lahko različne tehnike kožnih presadkov (npr. mrežasti kožni presadki, kultivacija lastnih keratinocitov (avtograft) ali donorskih celic (allograft)) pospešijo celjenje, vendar je za zdaj premalo prepričljivih dokazov, saj manjkajo dobre randomizirane študije. Vsekakor je treba pred posegom dobro pripraviti dno razjede, da se vzpostavi granulacije (27).

Na tržišču so še drugi biomateriali za različne akutne in kronične razjede, njihova učinkovitost pa je podprtta le z manjšimi raziskavami (6): 1. kožni nadomestki z alogenimi fibroblasti ali keratinociti, 2. necelični polimeri s proteinsko osnovo (iz živalskih ali človeških tkiv (npr. amnijske membrane) ali sintetično) in 3. necelični polimeri s polisaharidno osnovo (npr. dvoplastna obloga iz hialuronske kisline in silikonske membrane).

Druge terapevtske možnosti za kronične razjede so matične celice,

modificirani hidrogeli, trombocitna plazma (angl. *Platelet-Rich Plasma – PRP*) (6), rastni faktorji ipd. Med rastnimi faktorji je trombocitni rastni faktor (angl. *Platelet-Derived Growth Factor, PDGF*) registriran za zdravljenje DR (27). Učinkovitost rastnih faktorjev za zdravljenje VGR glede na dosedanje študije ni jasna (49). Proces celjenja naj bi na različnih nivojih ciljano spodbujali tudi številni drugi proizvodi, kot so npr. polimeri škroba (nižanje pH), hitozan, negativno nabiti mikrosferni delci (proliferacija celic), beta glikan (aktivacija makrofagov) in hemoglobin (boljša oksigenacija) (30).

## Ultrazvok

Učinkovitost terapevtske uporabe ultrazvoka (nizke ali visoke frekvence) je zaradi pomanjkanja kakovostnih študij za zdaj nejasna (50,51).

## Elektromagnetna terapija

Učinkovitost elektromagnetne terapije je zaradi pomanjkanja kakovostnih študij za zdaj nejasna (50,51).

## Terapija s podtlakom (angl. *Vacuum Assisted Closure – VAC*)

Obstaja veliko različnih sistemov, ki jih pri KR različnih etiologij uporabljamo za spodbujanje granulacij, zmanjšanje edema, čiščenje dna in pričvrstitev kožnega presadka. Nekateri sistemi omogočajo tudi izpiranje z antiseptiki in so zato primerni za okužene razjede. V osnovi gre za penasto oblogo, ki jo namestimo v dno razjede in jo prekrijemo s folijo, ki onemogoča dostop zraka. Nato oblogo priključimo na sistem, ki ustvarja podtlak, navadno med 75 in 125 mm Hg (30). Podtlak odstranjuje izloček ter spodbuja granulacije in angiogenezo. Nekaj manjših študij je dokazalo, da je zdravljenje z VAC-om učinkovitejše v primerjavi z zloženci, prepojenimi s fiziološko raztopino (27).

## Hiperbarična kisikova komora

Bolnik je nameščen v komoro z višjim atmosferskim tlakom in 100-% kisikom, navadno od 60 do 120 minut 1 do 2-krat dnevno, potrebnih je povprečno 15 do 30 obiskov. Možne so poškodbe sinusov, ušes in pljuč (52). Večina raziskav je obravnavala DR, ki so kratkoročno celile hitreje, dolgoročno pa ni bilo razlike v celjenju ali številu amputacij. Celjenje VGR je bilo prav tako hitrejše po 6 tednih, vendar po 18 tednih ni bilo več razlike v velikosti razjed (52).

## Lokalna kisikova terapija (angl. *Topical Oxygen Therapy*)

Je lahko alternativa hiperbarični kisikovi komori, saj nima neželenih učinkov kisikove komore in lokalno zvišuje raven kisika v ulkusu in okolnem tkivu (53). Ločimo tri vrste sistemov: naprave s stalnim dotokom kisika brez tlaka, naprave s stalnim tlakom 22 mm Hg in naprave s cikličnim tlakom 10 mb do 50 mb z dodatnim vlaženjem zraka (tu naj bi kisik prodiral globlje v tkiva, tlak pa naj bi zmanjševal edem). Predvsem zadnji sistem je v več raziskavah učinkovit kot dodatno zdravljenje DR, maloštevilne študije kažejo tudi pozitivne učinke pri zdravljenju VGR (54).

## Fotobiomodulacija (angl. *Low Level Light Therapy*)

Terapijo izvajamo z laserji ali s svetlečimi diodami (angl. *Light-Emitting Diodes, LED*), ki ustvarjajo svetlobno energijo manj kot 10 J/cm<sup>2</sup> ali moč manj kot 1 vat. Je brezkontaktna metoda zdravljenja. Nekaj raziskav je kazalo na izboljšanje celjenja DR (55), AR, mešanih KR in VGR (56), vendar so potrebne še številnejše in kvalitetnejše raziskave (51).

## ZAKLJUČEK

Z anamnezo, kliničnim pregledom in ustreznimi preiskavami je sprva treba opredeliti vzrok KR. Bolnike obravnavamo celostno, KR pa zdravimo vzročno. Lokalna terapija KR obsega temeljito čiščenje in nekrektomijo ob vsakem prevezovanju, nato glede na izloček in videz dna izberemo ustrezno sodobno oblogo. Uporabljamo lahko dodatne metode zdravljenja in venoaktivna zdravila. Kompresijsko zdravljenje je obravnavano v drugih prispevkih.

## LITERATURA

1. Kansky A, Miljković J, Dolenc-Volč. Kožne in spolne bolezni. Maribor; Ljubljana; [Ljubljana]: Medicinska fakulteta; Medicinska fakulteta; Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017.
2. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. Ann Epidemiol. 2019;29:8–15.
3. Kyaw BM, Järbrink K, Martinengo L, Car J, Harding K, Schmidtchen A. Need for improved definition of “chronic wounds” in clinical studies. Acta Derm Venereol. 2018;98(1):157–8.
4. Mekkes JR, Loots MAM, Van Der Wal AC, Bos JD. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. Vol. 148, British Journal of Dermatology. Br J Dermatol; 2003. p. 388–401.
5. Dissemont J. Chronisches Ulcus cruris. Hautarzt. 2017;68(8):614–20.
6. Kyriakidis C, Lali F, Greco KV, García-Gareta E. Chronic Leg Ulcers: Are Tissue Engineering and Biomaterials Science the Solution? Bioeng (Basel, Switzerland). 2021 May;8(5).

7. Platsidaki E, Kouris A, Christodoulou C. Psychosocial Aspects in Patients With Chronic Leg Ulcers. *Wounds a Compend Clin Res Pract.* 2017 Oct;29(10):306–10.
8. Poskitt KR, Gohel MS. Chronic ulceration of the leg. *Surg [Internet].* 2016;34(4):178–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263931916000405>
9. Heyer K, Herberger K, Protz K, Glaeske G, Augustin M. Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data. *Wound Repair Regen [Internet].* 2016 Mar 1 [cited 2022 Jul 14];24(2):434–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/wrr.12387>
10. Hoversten KP, Kiemele LJ, Stolp AM, Takahashi PY, Verdoorn BP. Prevention, Diagnosis, and Management of Chronic Wounds in Older Adults. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2020;95(9):2021–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.10.014>
11. Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care.* 2021;10(5):281–92.
12. Dias TYAF, Costa IKF, Melo MM, de Oliveira Torres SM da SGS, Maia MCE, de Vasconcelos Torres G. Quality of life assessment of patients with and without venous ulcer. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014;22(4):576–81.
13. Khunkaew S, Fernandez R, Sim J. Health-related quality of life among adults living with diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Qual Life Res [Internet].* 2019;28(6):1413–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-018-2082-2>
14. Leren L. Pain in persons with chronic venous leg ulcers: A systematic review and meta-analysis. 2020;(October 2019):466–84.
15. Do HTT, Edwards H, Finlayson K. Identifying relationships between symptom clusters and quality of life in adults with chronic mixed venous and arterial leg ulcers. *Int Wound J.* 2016 Oct 1;13(5):904–11.
16. Firlar I, Altunbek M, McCarthy C, Ramalingam M, Camci-Unal G. Functional Hydrogels for Treatment of Chronic Wounds. Vol. 8, Gels. MDPI; 2022.
17. Kirsner RS, Vivas AC. Lower-extremity ulcers: Diagnosis and management. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):379–90.
18. Poskitt KR, Gohel MS. Chronic ulceration of the leg. Vol. 34, *Surgery (United Kingdom).* Elsevier Ltd; 2016. p. 178–82.
19. Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why venous leg ulcers have difficulty healing: Overview on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *J Clin Med.* 2021;10(1):1–33.
20. Clinical assessment of chronic wounds - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 13]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-assessment-of-chronic-wounds?search=chronic%20leg%20ulcer&topicRef=13680&source=see\\_link#H174930497](https://www.uptodate.com/contents/clinical-assessment-of-chronic-wounds?search=chronic%20leg%20ulcer&topicRef=13680&source=see_link#H174930497)
21. Approach to the differential diagnosis of leg ulcers - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jul 12]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-differential-diagnosis-of-leg-ulcers?search=chronic%20leg%20ulcer&source=see\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-differential-diagnosis-of-leg-ulcers?search=chronic%20leg%20ulcer&source=see_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
22. Bolognia Jorizzo, Joseph L., Schaffer, Julie V., J. Dermatology. [Philadelphia]: Elsevier Saunders; 2012.
23. Clinical staging and general management of pressure-induced skin and soft tissue injury - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 15]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-staging-and-general-management-of-pressure-induced-skin-and-soft-tissue-injury?sectionName=STAGING&search=chronic%20leg%20ulcer&topicRef=15079&anchor=H76128773&source=see\\_link#H76128198](https://www.uptodate.com/contents/clinical-staging-and-general-management-of-pressure-induced-skin-and-soft-tissue-injury?sectionName=STAGING&search=chronic%20leg%20ulcer&topicRef=15079&anchor=H76128773&source=see_link#H76128198)
24. Leitlinie K Der. Prävention und Behandlung von Dekubitus: Kurzfassung der Leitlinie. 2019.
25. Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 19]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-squamous-cell-carcinoma-cscc-clinical-features-and-diagnosis?search=marjolin&source=see\\_result&selectedTitle=1~2&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H575100](https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-squamous-cell-carcinoma-cscc-clinical-features-and-diagnosis?search=marjolin&source=see_result&selectedTitle=1~2&usage_type=default&display_rank=1#H575100)
26. Calciphylaxis (calcific uremic arteriolopathy) - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 19]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/calciphylaxis-calcific-uremic-arteriolopathy?search=chronic%20leg%20ulcer&topicRef=13680&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/calciphylaxis-calcific-uremic-arteriolopathy?search=chronic%20leg%20ulcer&topicRef=13680&source=see_link)
27. Neumann HAM, Cornu-Thénard A, Jünger M, Mosti G, Munte K, Partsch H, et al. Evidence-based (S3) guidelines for diagnostics and treatment of venous leg ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(11):1843–75.

28. Noninvasive diagnosis of upper and lower extremity arterial disease - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 19]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-diagnosis-of-upper-and-lower-extremity-arterial-disease?search=chronic%20leg%20ulcer&topicRef=15079&source=see\\_link#H58544718](https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-diagnosis-of-upper-and-lower-extremity-arterial-disease?search=chronic%20leg%20ulcer&topicRef=15079&source=see_link#H58544718)
29. Gupta S, Andersen C, Black J, de Leon J, Fife C, Lantis JC, et al. Management of Chronic Wounds: Diagnosis, Preparation, Treatment, and Follow-up. *Wounds a Compend Clin Res Pract* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Aug 23];29(9):S19–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28862980/>
30. Dissemont J. Modern management of chronic wounds. *Hautarzt*. 2021 Aug 1;72(8):733–44.
31. Kataoka Y, Kunitomu M, Nakagami G, Koudounas S, Weller CD, Sanada H. Effectiveness of ultrasonic debridement on reduction of bacteria and biofilm in patients with chronic wounds: A scoping review. *Int Wound J*. 2021;18(2):176–86.
32. Westby MJ, Dumville JC, Soares MO, Stubbs N, Norman G. Dressings and topical agents for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(6).
33. Norman G, Westby MJ, Rithalia AD, Stubbs N, Soares MO, Dumville JC. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(6).
34. Broderick C, Pagnamenta F, Forster R. Dressings and topical agents for arterial leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(1).
35. Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *Int Wound J* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Sep 25];13(Suppl 2):5. Available from: [/pmc/articles/PMC7949725/](https://pmc/articles/PMC7949725/)
36. European Pressure Ulcer Advisory Panel NPIAP, Alliance and PPPI. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Quick Reference Guide 2019 Disclaimer [Internet]. Clinical guidelines practice. 2014. 1–75 p. Available from: [https://internationalguideline.com/static/pdfs/Quick\\_Reference\\_Guide-10Mar2019.pdf?msclkid=75688de9c98611ecbb6648c72cb605ae](https://internationalguideline.com/static/pdfs/Quick_Reference_Guide-10Mar2019.pdf?msclkid=75688de9c98611ecbb6648c72cb605ae)
37. Swanson T, Angel D. International Wound Infection Institute Wound Infection in Clinical Practice Update Principles of Best Practice. *Wounds Int*. 2022;24(8):1–59.
38. Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ, James GA, Stoodley P, Leaper D, et al. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Wound Care* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Aug 31];26(1):20–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28103163/>
39. Bui UT, Finlayson K, Edwards H. The diagnosis of infection in chronic leg ulcers: A narrative review on clinical practice. *Int Wound J*. 2019;16(3):601–20.
40. A N, S K, N B, A C, M de M, B E, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Sep 14];37(3):181–259. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29871479/>
41. Martinez-zapata M, Vernooyj R, Uriona Tuma S, Stein A, Carriles R, Vargas E, et al. Phlebotonics for venous insufficiency (Review). *Cochrane Libr*. 2020;
42. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2005 Aug [cited 2022 Sep 16];30(2):198–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15936227/>
43. Jull AB WJ. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Pentoxifylline for treating venous leg ulcers (Review). 2012; Available from: [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)
44. Livedoid vasculopathy - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Sep 14]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/livedoid-vasculopathy?search=livedoid%20vasculopathy&source=search\\_result&selectedTitle=1~20&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H15](https://www.uptodate.com/contents/livedoid-vasculopathy?search=livedoid%20vasculopathy&source=search_result&selectedTitle=1~20&usage_type=default&display_rank=1#H15)
45. Bell DSH. Are the Protean Effects of Pentoxifylline in the Therapy of Diabetes and Its Complications Still Relevant? *Diabetes Ther* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Sep 15];12(12):3025. Available from: [/pmc/articles/PMC8586317/](https://pmc/articles/PMC8586317/)
46. Pentoxifylline: Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Sep 15]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pentoxifylline-drug-information?search=pentoxifillin&topicRef=4684&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/pentoxifylline-drug-information?search=pentoxifillin&topicRef=4684&source=see_link)

47. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barsnes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2017 Mar 21 [cited 2022 Sep 15];69(11):1465–508. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27851991/>
48. de Oliveira Carvalho PE, Magolbo NG, De Aquino RF, Weller CD. Oral aspirin for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(2).
49. Carvalho MR de, Silveira IA, Oliveira BGRB de. Treatment of venous ulcers with growth factors: systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Enferm [Internet]*. 2019 Jan 1 [cited 2022 Sep 13];72(1):200–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30916287/>
50. Medical management of lower extremity chronic venous disease - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Sep 17]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-lower-extremity-chronic-venous-disease?search=venous%20ulcer&source=search\\_result&selectedTitle=1~95&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1488969342](https://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-lower-extremity-chronic-venous-disease?search=venous%20ulcer&source=search_result&selectedTitle=1~95&usage_type=default&display_rank=1#H1488969342)
51. Aleksandrowicz H, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Venous Leg Ulcers: Advanced Therapies and New Technologies. *Biomedicines [Internet]*. 2021 Nov 1 [cited 2022 Sep 17];9(11). Available from: [/pmc/articles/PMC8615583/](https://pmc/articles/PMC8615583/)
52. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(6).
53. Overview of treatment of chronic wounds - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Sep 17]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-of-chronic-wounds?search=topical%20oxygen&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H450979](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-of-chronic-wounds?search=topical%20oxygen&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H450979)
54. Frykberg RG. Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (B Aires [Internet])*. 2021 Sep 1 [cited 2022 Sep 17];57(9). Available from: [/pmc/articles/PMC8467973/](https://pmc/articles/PMC8467973/)
55. Haze A, Gavish L, Elishov O, Shorka D, Tsohar T, Gellman YN, et al. Treatment of diabetic foot ulcers in a frail population with severe co-morbidities using at-home photobiomodulation laser therapy: a double-blind, randomized, sham-controlled pilot clinical study. *Lasers Med Sci [Internet]*. 2022 Mar 1 [cited 2022 Sep 17];37(2):919–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34052927/>
56. Fraccalvieri M, Amadeo G, Bortolotti P, Ciliberti M, Garrubba A, Mosti G, et al. Effectiveness of Blue light photobiomodulation therapy in the treatment of chronic wounds. Results of the Blue Light for Ulcer Reduction (B.L.U.R.) Study. *Ital J dermatology Venereol [Internet]*. 2022 Mar 1 [cited 2022 Sep 17];157(2):187–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34498454/>



# LIMFEDEM

## *Lymphedema*

Martina Lipič, dr. med., spec. dermatovenerologije

E-pošta: [martina.lipic@ukc-mb.si](mailto:martina.lipic@ukc-mb.si)

### IZVLEČEK

Limfedem je opredeljen kot nenormalno kopičenje intersticijske tekočine in fibroadipoznega tkiva zaradi poškodb, okužb ali prirojenih nepravilnosti limfnega sistema. Etiološko ga delimo na primarni in sekundarni limfedem. Njegova prevalenca ni točno znana. Delimo ga na štiri stopnje: latentni, spontano reverzibilni, spontano irreverzibilni limfedem in limfostatična elefantiaza. Limfedem pomembno vpliva na kakovost bolnikovega življenja. Pri večini bolnikov lahko že z anamnezo in pregledom postavimo diagnozo. Če pa to ni dovolj, uporabljamo dodatne preiskave, najpogosteje ultrazvok in limfoscintigrafijo. Temelj zdravljenja je kompresijska terapija, s katero želimo doseči zmanjšanje edema oziroma preprečiti njegovo poslabšanje in zaplete. Ob kompresijski terapiji se lahko izvaja tudi intermitentna pnevmatska kompresija ali ročna limfna drenaža. Redko uporabljamo operativno zdravljenje, ki za zdaj nima večjih uspehov. Poseben izviv predstavlja zdravljenje limfedema pri onkoloških paliativnih bolnikih.

**Ključne besede:** limfedem, ultrazvočna preiskava, limfoscintigrafija, kompresijsko zdravljenje, kirurško zdravljenje

### ABSTRACT

Lymphedema is defined as the abnormal accumulation of interstitial fluid and fibroadipose tissues due to injuries, infections, or congenital abnormalities of the lymphatic system. Lymphedema is classified as primary or secondary, depending on etiology and presentation. Its prevalence is not exactly known. It is classified into 4 stages: latent, spontaneously reversible, spontaneously irreversible lymphedema, and lymphostatic elephantiasis. Lymphedema significantly affects the patient's quality of life. In most patients, a diagnosis can already be made with an anamnesis

and examination. However, if this is not enough, additional tests are used, most often ultrasound and lymphoscintigraphy. The treatment is based on compression therapy to reduce edema or prevent its deterioration and complications. Along with compression therapy, intermittent pneumatic compression or manual lymphatic drainage can also be performed. So far, operative treatment has had no major successes. A special challenge is the treatment of lymphedema in palliative oncology patients.

**Key words:** lymphedema, ultrasonography, lymphoscintigraphy, compression treatment, surgery

## DEFINICIJA

Limfedem je otekanje ene ali več okončin (periferni limfedem) ali otekanje glave, vratu, dojk, trupa in genitalij (centralni limfedem) (1) kot posledica čezmernega kopičenja vode, soli, elektrolitov, proteinov, krvnih celic in celičnih produktov v medceličnem prostoru zaradi dinamične ali mehanične motnje v limfnem sistemu. Lahko nastane kot samostojno patološko stanje ali pa je pridružen drugim boleznim. Do otekanja pride zaradi motenega transporta limfe, povečanja prostornine medcelične tekočine, ki je normalno delujoči limfni sistem ne more odstraniti, ali funkcijskih motenj. Pri kroničnem limfedemu so pridružene morfološke spremembe s proliferacijo parenhimskih elementov, pretiranim odlaganjem zunajceličnega matriksa, razrast maščobnega tkiva, skleroza podkožja, fibroza limfnih vodov ter imunološka dogajanja, ki jih lahko sproži in poveča limfedem sam (2).

Etiološko delimo limfedem na primarni in sekundarni. Primarni je posledica agenezije, hipoplazije ali obstrukcije limfnih poti. V večini teh primerov je bolezen prisotna tudi pri družinskih članih. Limfedem se lahko pojavi ob rojstvu (kongenitalni), v puberteti (praecox) ali okrog 30. do 35. leta starosti (tarda). Predvsem slednjega je treba ločiti od sekundarnega limfedema. Sekundarni limfedem je pridobljen in nastane zaradi ponavljajočih se okužb, poškodb in rakavih bolezni, ki zmanjšajo pretok po limfnem sistemu. Pri nas sta rak in njegovo zdravljenje najpogostejsa vzroka, medtem ko je na nekaterih območjih Afrike, Azije in Južne Amerike glavni vzrok okužba s filarijo (1,2,3).

## EPIDEMIOLOGIJA

Limfedem je pogost, vendar natančna prevalenca ni znana. Po nekaterih ocenah naj bi bilo obolelih 140 do 250 milijonov ljudi na svetu, vendar je število verjetno podcenjeno, saj bolniki z latentnim ali blagim limfedemom najverjetneje ne obiščejo zdravnika (3). Okoli 1 % oteklin nog naj bi bil posledica limfedema (2). Okoli 99 % vseh limfedemov je sekundarnih, primarni so redki. Najpogostejši je limfedem spodnjih okončin, ki mu sledita limfedem zgornjih okončin in izoliran limfedem genitalij (1).

## KLINIČNA SLIKA IN RAZVRŠČANJE

Glede na klasifikacijo Mednarodnega združenja za limfologijo (angl. *The International Society of Lymphology*, ISL) delimo limfedeme na štiri stopnje (1,2,3):

- 0 ali I.a: latentni ali subklinični limfedem
  - Limfni transport je moten, prisotne so subtilne spremembe v tkivu
  - Brez klinično pomembnega otekanja
  - Subjektivni simptomi težkih okončin, nelagodja in hitre utrujenosti v prizadeti okončini ob aktivnosti
- I: spontano reverzibilni limfedem
  - Zgodnja akumulacija tekočine z visoko vsebnostjo proteinov
  - Oteklina je mehka, vtisljiva in čez noč ali ob dvigu uda spontano splahni
  - Po kompresijski terapiji popolnoma izzveni
  - < 20 % povečana prostornina okončine
- II: spontano ireverzibilni limfedem
  - V začetku vtisljiv, pozneje pa elastičen in se ne zmanjša prek noči
  - Nastane zaradi razrasta maščobnega tkiva in fibroze
  - Stemmerjev znak je v pozni fazi pozitiven
  - Po kompresijski terapiji se le delno zmanjša
  - 20–40 % povečana prostornina okončine
- III: limfostatska elefantiaza
  - Trd, pogosto nevtisljiv, obsežen, s papilomatoznimi, hiperpigmentiranimi in trofičnimi spremembami kože (akantoza, odlaganje maščobnega tkiva in fibroza), z limforejo ali erozijami

- Stemmerjev znak je pozitiven
- Pogoste so okužbe
- > 40 % povečana prostornina okončine

## KAKOVOST ŽIVLJENJA BOLNIKOV

Limfedem bistveno spremeni kakovost življenja bolnikov. Bolniki, ki imajo aktiven življenjski slog, imajo predvidoma manj težav. Bolniki prekomerno težo imajo več zapletov kot tisti z normalno telesno težo, saj debelost negativno vpliva na limfno funkcijo. Pri praktično vseh bolnikih se limfedem progresivno slabša, obseg prizadetega dela telesa se veča in s tem se njegova funkcija zmanjšuje. Limfedem negativno vpliva tudi na socialno življenje bolnika, na njegovo samopodobo in spolnost. Bolniki imajo nizko samopodobo in so nesrečni zaradi videza prizadetega dela telesa. Večji je limfedem, nižja je samopodoba in s tem slabša kakovost življenja. Enostranski limfedem okončin bolnikom povzroča večje nelagodje zaradi asimetrije, ki je opaznejša, imajo tudi težave pri izbiri oblačil. Sekundarni limfedem zaradi malignega obolenja bolnike vedno znova opominja na njihovo osnovno obolenje. Otroci s primarnim limfedemom imajo občutek, da so drugačni od svojih vrstnikov. Ta občutek se stopnjuje med adolescenco. Za številne bolnike nošnja kompresijskih pripomočkov predstavlja večjo deformacijo kot sam limfedem. Najpogostejši funkcionalni zapleti limfedema so okužbe. Bolniki z limfedemom imajo povečano tveganje za nastanek celulitisa, ki lahko ima hitrejši potek in vodi v težje zaplete. Ob kroničnem limfedemu se pojavijo tudi druge kožne spremembe, kot so papilomatoza, limforeja in erozije. Pri limfedemu z normalnim venskim in arterijskim obtokom so ulceracije redke. Limfedem zunanjega spolovila povzroča težave z izbiro oblačil in močno vpliva na psihosocialni vidik življenja bolnikov, ki imajo slabšo samopodobo in težave z iskanjem partnerja. Redko lahko pride do dizurije ali fimoze, medtem ko na spolno funkcijo ali plodnost limfedem nima vpliva. Zelo redko pa se lahko kronični limfedem spremeni v maligno, potencialno smrtno obliko angiosarkoma – Stewart-Trevesov sindrom. Praktično ne gre za sindrom, primernejše poimenovanje bi bilo Stewart-Trevesov tumor, saj gre za limfangiosarkom, ki najpogosteje nastane pri limfedemu zgornje okončine po zdravljenju raka.

dojke. Do maligne spremembe lahko pride tudi pri kroničnem limfedemu spodnje okončine zaradi obsevanja ali limfadenektomije v dimljah. Opisani so tudi primeri limfangiosarkoma pri primarnih limfedemih in pri obsežnih lokaliziranih limfedemih. Prognoza je slaba zaradi pogostih zasevkov v pljučih in lokalne ponovitve bolezni. Mediana preživetja je manj kot dve leti od postavitve diagnoze (3).

## DIAGNOSTIKA

Pri večini bolnikov lahko postavimo diagnozo že z anamnezo in kliničnim pregledom. Pri nekaterih bolnikih s spremljajočimi obolenji (bolezenska debelost, lipodistrofija, hormonske motnje, vensko popuščanje, obsežne poškodbe, ponavljajoče se okužbe, srčno popuščanje, stanje po možganski kapi) je lahko klinična slika limfedema zabrisana. Opredelitev sočasnih bolezni je potrebna zaradi izbora načina zdravljenja limfedema (2).

## Anamneza

V anamnezi iščemo natančne podatke o:

- Oteklini: nastanek, trajanje, dinamične spremembe
- Sprožilnih dejavnikih
- Pridruženih simptomih in znakih: parestezije in bolečine, občutek napetosti in zbadanja, utrujenost, krči ali motnje v gibanju prizadete okončine
- Morebitnemu zdravljenju
- Družinski obremenitvi
- Pridruženih obolenjih

Z natančno anamnezo lahko v večini primerov ločimo sekundarne od primarnih limfedemov (2).

## Klinični pregled

S kliničnim pregledom opredelimo:

- Razporeditev in konsistenco limfedema:
  - Začetna stopnja: mehek, vtisljiv
  - Pozna stopnja: trd, nevtisljiv
- Stemmerjev znak
- Prisotnost bezgavk

- Sočasne spremembe na koži: zadebeljena koža, hiperkeratoze, hiperpigmentacije, papilomatoza, limfangiectazije, limforeja, ulkusi
- Meritve obsegov na standardnih mestih
  - Zgornja okončina: zapestje, 5 cm pod in 5 cm nad komolčno gubo na fleksorni strani
  - Spodnja okončina: 5 cm nad spodnjim robom medialnega gležnja, 10 cm pod spodnjim robom pogačice in 10 cm nad zgornjim robom pogačice (2).

## Laboratorijski testi

Z laboratorijskimi preiskavami krvi opredelimo sočasne bolezni jeter, ledvic, srca, endokrinega sistema in krvi). Z genetskimi testi lahko natančneje opredelimo nekatere dedne sindrome. Poznane so mutacije v treh genih (FOXC2, VEGFR3-3 in SOX18), ki so povezane s primarnimi limfedemi (1). Ob sumu na okužbo s paraziti opravimo serološke preiskave in verižno reakcijo s polimerazo (PCR) za *Wuchereria bancrofti*, ki povzroča večino primerov filariaze (2).

Za biopsijo kože se odločimo, ko nam ne uspe razlikovati med limfedemom in kroničnimi dermatološkimi boleznimi, ki lahko prizadenejo tudi limfni sistem. Občasno je indicirana biopsija bezgavk (varovalne bezgavke) (2).

## Slikovne in druge diagnostične preiskave

Kadar nam z vsemi zgoraj opisanimi postopki še zmeraj ne uspe opredeliti vzroka edema, opravimo dodatne diagnostične preiskave. Zanje se odločamo individualno, ko želimo dobiti podatke o resnosti limfne obstrukcije, prizadetosti klinično na videz normalne okončine in za načrtovanje zdravljenja (2).

### Ultrazvočna preiskava

Gre za neinvazivno diagnostično preiskavo za oceno limfedema, s katero lahko opredelimo nekatere vzroke oteklin (srčno popuščanje, bolezen jeter ali ledvic). Za oceno povrhnjih tkiv se uporablajo visokofrekvenčne linearne ultrazvočne sonde, s katerimi lahko prikažemo zadebelitve kožnih in tkivnih kompartementov nad fascijami, nabiranje intersticijske tekočine in včasih tudi stopnjo fibroze. Pri različnih tipih edemov se lahko prikažejo značilni vzorci razporeditve tekočine v koži in podkožju. Z barvnim Dopplerjem lahko

ocenimo globok in povrhnji venski sistem, opredelimo vensko obstrukcijo in obratni tok ter venske anomalije (2,3).

## Bioimpedanca

Z bioimpedanco določimo sestavo edema (znotraj- in zunajcelično tekočino, proteine) (2). Aparatura je komercialno dostopna, relativno cenovno ugodna in preprosta za uporabo. Prilagojena je za meritev limfedema na zgornjih ali spodnjih okončinah, medtem ko meritev limfedema dojk ali trupa za zdaj ni dovolj natančna zaradi same oblike dela telesa. Bioimpedanca je najbolj primerna za meritev na delih telesa, ki imajo obliko valja. Je metoda izbora za ugotavljanje zgodnjega limfedema. Primerna je za spremljanje doma pri osebah, ki imajo povečano tveganje za razvoj limfedema, npr. pri bolnicah po zdravljenju raka na dojki (3).

## Limfoscintigrafija

Limfoscintigrafija z  $99m\text{Tc}$ -nanokoloidom je standard v diagnostiki limfedema. Z njo prikažemo transportno funkcijo limfnega žilja ter funkcijo bezgavk v času aktivne ali pasivne mobilizacije, primerjalno z zdravo stranjo, brez kateterizacije limfnih žil. S tem zmanjšamo možnost dodatnih poškodb limfnega sistema in okolnih tkiv. Preiskavo opravimo pri edemih nejasne etiologije, priporočljiva je tudi pred operativnim posegom in po njem (2).

## Magnetnoresonančna limfografija

Z magnetno resonanco pridobimo podatke o anatomiji limfnega sistema, prikažemo si učinke limfedema na mehka tkiva, ločimo druge edeme od limfedema in včasih določimo vzrok nastanka limfedema (3).

## Kontrastna limfografija

Ob razvoju neinvazivnih metod je izgubila svoje mesto. Uporabljam jo za oceno bolnikov z limfangiektazijami, za pregledovanje prsnega voda in limfnih fistul in pred mikrovaskularnimi rekonstrukcijami limfnega žilja (2).

## **Mikrolimfografija – kapilaroskopija z vbrizgavanjem fluorescentnega dekstrana pod kožo in indocianin-fluorescentna limfografija**

Mikrolimfografija prikaže limfno-kapilarno mrežo in zbiralne vode, ki jih limfoscintigrafija, s katero prikažemo le večje motnje limfnega odtoka, ne prikaže (2,3).

## **Mehanični, elektronski in viskozno-elastični tonometri**

Z njimi izmerimo elastičnost edematoznega tkiva, kar nam pomaga pri oceni napredovanja bolezni (2).

## **Volumetrija**

Obstaja več metod meritve prostornine edematozne okončine. Ena izmed teh je pletizmografija, pri kateri prostornino dela telesa določimo z izpodrivanjem vode. Je preprosta in zanesljiva metoda za merjenje že majhnih povečanj edema. Prostornino okončin lahko določimo tudi preprosto z merjenjem obsegov v razmikih 4 cm in izračunom po formuli za stožec (1,2,3). Perometrija je metoda za merjenje prostornine okončine z uporabo infrardeče svetlobe. Gre za hitro in natančno metodo merjenja, vendar je naprava draga. Meritve prostornin nam pomagajo objektivno oceniti uspešnost zdravljenja limfedema (1,2,3).

Za izbor zgoraj opisanih dodatnih preiskav se odločimo šele po natančni anamnezi in kliničnem pregledu bolnika. Velikokrat je po rentgenski in ultrazvočni izključitvi procesov v prsnem košu in trebuhu dovolj le ultrazvočna preiskava, ki ji sledi limfoscintigrafija (2).

## **DIFERENCIALNE DIAGNOZE LIMFEDEMA**

Pogosti vzroki obojestranskega kroničnega otekanja v spodnje okončine so tudi kronična venska bolezen, srčno popuščanje, pljučna hipertenzija, kronična ledvična bolezen, bolezni jeter, karcinomi v medenici, konstriktivni perikarditis, lipedem, predmenstrualni edem, podhranjenost, idiopatski edem in miksedem. Kronična venska bolezen in potrombotski sindrom sta lahko tudi vzrok enostranskega kroničnega otekanja v spodnje okončine, vendar redkeje. Še redkejši vzroki pa so sindromi prekomerne rasti (angl. *overgrowth*) z žilnimi malformacijami, med katere spadajo Klippel-

Trenaunayev sindrom, sindrom CLOVES, Parkes-Weberjev sindrom, difuzna kapilarna malformacija s prekomerno rastjo in makrocefalična-kapilarna malformacija (4,5).

## ZDRAVLJENJE

Cilji zdravljenja limfedema so (2):

- zmanjšanje obstoječega edema
  - preprečevanje napredovanja edema
  - preprečevanje okužb
  - psihološka podpora bolniku
  - seznanjanje bolnika z vzroki, potekom bolezni in možnimi načini zdravljenja ter vključevanje bolnika in svojcev v aktivno zdravljenje
- Zdravljenje limfedema delimo na konservativno in operativno.

### Konservativno zdravljenje

#### Zdravljenje s kompresijskimi pripomočki

Najprej evakuiramo edem iz okončine (dekongestija) in nato vzdržujemo doseženo stanje. Zdravljenje začnemo s sistemom neelastičnih lepljivih ali nelepljivih povojev ali uporabimo samozdravljenje s prilagodljivimi kompresijskimi trakovi (na ježke oz. *velcro*). Začetni pritiski v mirovanju pod sistemi povojev ali materiali *velcro* naj bi dosegali vrednosti 20–60 mm Hg: pri zdravljenju limfedema spodnjih okončin je priporočljiv začetni pritisk nad gležnjem nad 45 mm Hg, pri zmanjševanju limfedema zgornjih okončin pa je priporočljiv začetni podpovojni pritisk na podlahti 20–30 mm Hg (2). Za zdaj še ni znano, kako pogostost menjavanja povojev vpliva na hitrost zmanjšanja edema. Pogosto se v prvem tednu zdravljenja limfedema svetuje vsakodnevno menjavanie sistemov neelastičnih povojev, kar preprečuje, da bi se povoji preveč razrahljali in se vzdržuje želen podpovojni pritisk. Po prvem tednu pa se preide na prevez 2 do 3-krat tedensko. Po evakuaciji edema je nujno vzdrževalno zdravljenje. Večina bolnikov za to uporablja medicinske kompresijske nogavice in rokave (tabela 1, tabela 2) ob upoštevanju kontraindikacij, nekateri pa še naprej uporabljajo kompresijske povoje ali prilagodljive kompresijske trakove. Vzdrževalno zdravljenje s sistemi neelastičnih povojev svetujemo pri bolnikih, ki imajo izrazite deformacije okončine, globoke kožne zažemke, prisotno limforejo

ali večje ulceracije in pri bolnikih, ki so težje pokretni oziroma si niso zmožni sami nameščati kompresijskih nogavic ali rokavov. Priporočena moč vzdrževalne kompresije limfedema na zgornjih okončinah je nižja kot na spodnjih okončinah. Nižjo moč kompresije običajno predpišemo tudi pri bolnikih na paliativnem zdravljenju (1). Absolutne kontraindikacije za kompresijsko zdravljenje so huda periferna arterijska okluzivna bolezen (gleženjski indeks  $<0,5$ ), dekompenzirano srčno popuščanje, huda periferna nevropatija in kontaktni alergijski dermatitis na kompresijski material. Relativne kontraindikacije so periferna arterijska okluzivna bolezen z gleženjskim indeksom 0,5–0,8, celulitis ali šen, trofične spremembe kože pri sladkorni bolezni, paraliza, motena senzibiliteta, kompenzirano srčno popuščanje, sistemska skleroza, maligni tumorji, maligni limfedem (zaradi infiltracije tumorja ali stiskanja limfnih žil) in nepokretnost (6).

### **Intermitentna pnevmatska kompresija**

Intermitentna pnevmatska kompresija je zunanjega kompresijske terapije s črpalko, ki izvaja peristaltično masažo po celotni dolžini okončine. Izvaja se vsakodnevno 30 do 120 minut do evakuacije edema. Pomembno je, da ji sledi nameščanje kompresijskih pripomočkov za vzdrževalno zdravljenje limfedema. Jasnih dokazov o učinkovitosti intermitentne pnevmatske kompresije pri zdravljenju limfedema še ni. Koristna je pri zdravljenju neobstruktivnih edemov, npr. pri nepokretnih bolnikih, venskem popuščanju, limfo-venski stazi in pri hipoproteinemiji. Pri obstruktivnih edemih, npr. pri poškodbah limfnih poti ali bezgavk in po kirurški odstranitvi bezgavk, se pred intermitentno pnevmatsko kompresijo svetuje ročna limfna drenaža, ki pospeši pretok limfe (1,2).

### **Ročna limfna drenaža**

Ročna limfna drenaža kot samostojna metoda nima večjih učinkov in mora biti vedno kombinirana s kompresijskim zdravljenjem limfedema. Brez dvomov ima velik psihološki učinek in tako vpliva na bolnikovo subjektivno oceno izboljšanja edema. Priporočena je pri edemih proksimalnih delov okončin, trupa, zunanjega spolovila in glave in kot dodatno zdravljenje bolečine. Priporoča se vsaj ena drenaža na dan 10 dni zaporedoma oziroma do zadovoljive odstranitve limfedema. Pri bolnikih z limfedemom je ročna limfna drenaža smiselna tudi, kadar kompresijska terapija ni možna.

Kontraindikacije za ročno limfno drenažo so akutni celulitis ali šen, prav tako pa naj se ne bi izvajala v območju obstoječega primarnega tumorja oziroma metastaz (1,2).

### Oskrba kože

Koža bolnikov z limfedemom je suha in luščeča, kompresijska terapija pa lahko te težave še dodatno poslabša. Zaradi tega in zaradi izgube elastičnosti ter razrasta fibroznega tkiva je nujno potrebna vsakodnevna nega kože z indiferentnimi mazili. Svetuje se vsakodnevno tuširanje s pH nevtralnimi mili in skrb za čistočo ter suhost kožnih gub. Bolniki morajo zaradi nevarnosti okužb paziti, da se ne odrgnejo, vrežejo, opečejo ali čezmerno grejejo edematoznega predela. Na edematozni okončini se odsvetuje tudi venepunkcija in merjenje tlaka (2).

### Zdravljenje z zdravili

Bolečina je pogost spremiščevalni simptom pri bolnikih z limfedemom. Terapija izbora so nesteroidni antirevmatiki, po potrebi dodajamo opioide, v kombinaciji ali kot monoterapijo. Za blaženje nevropsatske bolečine se svetujejo antidepresivi, antikonvulzivi in lokalni anestetiki (2).

Zaplet limfedema so lahko akutna vnetja, ki zahtevajo takojšnje sistemsko antibiotično zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki 14 dni. Ob ponavljajočih se šenih se svetuje profilaktično antibiotično zdravljenje leto dni ali več po presoji specialista infektologa (2).

Nekatere klinične študije so potrdile učinkovitost dodatnega zdravljenja limfedema s flavonoidi, ki z zmanjšanjem mikrovaskularne filtracije stabilizirajo edem (2).

Diuretiki ne vplivajo na limfno drenažo, zato pri zdravljenju limfedema niso priporočljivi. V terapiji edema jih uporabljamo le, kadar gre za limfedem ob srčnem popuščanju in pri starejših bolnikih (1).

Antiparazitiki (albendazol, ivermektin) se uporabljajo za odstranjevanje mikrofilarij iz krvnega obtoka pri filariazi (2).

### Splošni ukrepi

Telesno vadbo prilagodimo bolnikovemu načinu življenja. Odsvetujejo se športi, kjer je velika možnost poškodbe. Priporočajo se hoja, plavanje, kolesarjenje in nizko intenzivna aerobna vadba. Če je izvedljivo, se tudi med vadbo svetuje nošnja kompresijskih pripomočkov (2,6,8). Po nekaterih

podatkih imajo ugoden vpliv na zmanjšanje edema tudi dihalne vaje v kombinaciji s telovadbo (1).

Psihosocialna rehabilitacija mora biti sestavni del programa za izboljšanje kakovosti življenja bolnikov z limfedemom (1,2).

Kinezioterapija s trakovi, ki stimulira absorpcijo limfe v prekolektorje z izvajanjem gradienta pritiska se je v zadnjem času ponovno uveljavila. Uporabljamo jo na predelih, kjer je običajno zdravljenje limfedema težko izvajati ali zanj obstajajo zadržki, npr. pri limfedemu obraza (1,2).

### **Operativno zdravljenje**

Operativno zdravljenje obsega mikrooperacije na limfnem žilju z vzpostavitvijo anastomoz med veno in limfnim kolektorjem (LVA) ali mikrokirurško implantacijo bezgavk ter radikalne operacije, s katerimi se odstrani fibrosklerotično limfedematozno tkivo. Pri bolnikih z nevtisljivimi, a še nefibroziranimi limfedemi, kjer zaradi razrasta maščobnega tkiva s konservativnimi metodami zdravljenja več ne uspemo zmanjšati edema, pridejo v poštev liposukcije. Operativno je potrebno zdraviti limfangiosarkom, vse druge indikacije za kirurško zdravljenje limfedema pa so relativne in se zanje odločamo individualno (2).

Pred in po kakršnem koli zdravljenju je treba oceniti prostornino edema ter jo obdobno spremljati, saj povečanje prostornine okončine za 5 % že predstavlja razvoj limfedema, ki ga je treba začeti zdraviti (2).

Bolnike po poseghih, ki prinašajo tveganje za pojav limfedema (največkrat so to bolniki z rakom), je treba zgodaj poučiti o možnosti nastanka limfedema, kako ga prepoznati in kako lahko preprečijo njegov nastanek oziroma slabšanje (2).

### **Zdravljenje limfedema pri paliativnih onkoloških bolnikih**

Cilji dekongestivne terapije limfedema so poleg zmanjšanja edema še zmanjšanje bolečin in drugih simptomov, povezanih z otekanjem, in vzdrževanje oziroma povrnitev funkcije prizadetega dela telesa. Hitro ukrepanje lahko pomaga preprečiti pojav limforeje, bolečin in zmanjšane mobilnosti (7,8). Zdravljenje z neelastičnimi sistemi povojev preprečuje slabšanje limfedema, zmanjša bolečine, bolniki pa navajajo občutek udobja. Elastični kompresijski pripomočki bolnikom večkrat povzročajo občutek neugodja zaradi prevelikega podpovojnega pritiska med mirovanjem. Zaradi

tega se pri paliativnih bolnikih raje odločamo za nižjo stopnjo kompresije, ki jo laže prenašajo. Če je oblika obolele okončine spremenjena, je treba narediti kompresijski pripomoček po meri. Paliativna ročna limfna drenaža lahko zmanjša oteklino in bolečino, predvsem pa ima pozitiven psihološki učinek. Pri ročni limfni drenaži se je priporočljivo izogniti mestu primarnega tumorja ali metastaz. Potrebna je ustrezna oskrba morebitnih zapletov limfedema, kot je limforeja in ulkusi. Spodbuja se telesna dejavnost v mejah bolnikovih zmožnosti. Zelo pomembna je psihološka pomoč tako bolniku kot svojcem (7,8).

*Tabela 1: Izbira medicinskih kompresijskih nogavic glede na stadij limfedema*

<b>Stadij limfedema</b>	<b>Moč kompresijskih nogavic</b>
Stadij 0	II (23-33 mmHg) – krožno tkane, prehodno
Stadij I	II (23-33 mmHg) – krožno tkane, stalno
Stadij II	III/IV (34-46/>46 mmHg) – krožno/plosko tkane, stalno
Stadij III	III/IV (34-46/>46 mmHg) – plosko tkane, stalno

*Tabela 2: Izbira medicinskih kompresijskih rokavov glede na stadij limfedema*

<b>Stadij limfedema</b>	<b>Moč kompresijskih rokavov</b>
Stadij 0	I (15-22 mmHg) – krožno tkani, prehodno
Stadij I	I (15-22 mmHg) – krožno tkani, stalno
Stadij II	II (23-33 mmHg) – krožno tkani, stalno
Stadij III	II (23-33 mmHg) – plosko tkani, stalno

## LITERATURA

1. Lymphoedema Framework. Best Practice for the Management of Lymphoedema. International consensus. London: MEP Ltd, 2006.
2. Planinšek Ručigaj T, Kozak M, Slana A, Bešič N, Cokan Vujkovac A, Grmek M, et al. P Priporočila za obravnavo bolnikov z limfedemom. Zdrav vestn. 2018;87(7/8):393-402.
3. Greene A K, Slavin S A, Brorson H, ur. Lymphedema Presentation, Diagnosis and Treatment. Springer.
4. Smith C C. Clinical manifestations and evaluation of edema in adults [cited 2022 Okt 4]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-edema-in-adults?search=leg%20edema&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&displayrank=1#H2145463875](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-edema-in-adults?search=leg%20edema&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&displayrank=1#H2145463875).

5. Frieden I J, CHU D H. Klippel-Trenaunay syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and management [cited 2022 Okt 4]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/klippel-trenaunay-syndrome-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?search=klippel%20trenaunay%20syndrome&source=search\\_result&selectedTitle=1-22&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H620490315](https://www.uptodate.com/contents/klippel-trenaunay-syndrome-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?search=klippel%20trenaunay%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1-22&usage_type=default&display_rank=1#H620490315)
6. EWMA. Understanding Compression therapy. Position document. London: MEP Ltd, 2003.
7. International Lymphoedema Framework and Canadian Lymphedema Framework. The Management of Lymphoedema in Advanced Cancer and Oedema at the End of Life. Position document. 2010 [cited 2022 Okt 4]. Available from: <http://www.lympho.org/publications/>
8. International Lymphoedema Framework. Compression Therapy: A position document on compression bandaging. Best practice for the Management of Lymphoedema – 2nd edition. 2012. [cited 2022 Okt 4]. Available from: <http://www.lympho.org/publications/>

# Sodobni pogledi na kronično vensko bolezen

## *Contemporary perspectives on chronic venous disease*

Asist. dr. Vesna Breznik, dr. med., spec. dermatovenerologije

Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor

E-pošta: vesna.breznik@ukc-mb.si

### **IZVLEČEK**

Kronična venska bolezen (KVB) je multifaktorska napredajoča bolezen ven, ki se najpogosteje kaže s težkimi in boljčimi nogami, razširjenimi venami, oteklinami in kožnimi spremembami, ki lahko vodijo v vensko razjedo. Prizadene dve tretjini globalne populacije in je po razširjenosti v vrhu kroničnih bolezni. Namen prispevka je podati sodobne in praktično uporabne informacije o obravnavi bolnikov s KVB na temelju obstoječih znanstvenih dokazov. Besedilo vključuje posodobljeno razvrščanje KVB, kakovost življenja bolnikov s KVB, vlogo medenične venske bolezni pri varicah spodnjih okončin in zdravljenje KVB s poudarkom na kompresiji, ki je temeljna oblika konservativnega zdravljenja.

**Ključne besede:** flebologija, varice, razvrščanje, zdravljenje, kompresija

### **ABSTRACT**

Chronic venous disease (CVD) is a progressive multifactorial disease of the veins, most often manifested by heavy and painful legs, enlarged veins, swelling, and skin changes that can lead to venous ulcers. It affects two-thirds of the global population and ranks among the most prevalent chronic diseases. This paper article aims to provide current and practical information about CVD management based on existing scientific evidence. The text includes an updated classification of CVD, quality of life for patients with CVD, the role of pelvic venous disease in lower extremity varices, and management of CVD with an emphasis on compression, which is the mainstay of conservative treatment.

**Key words:** phlebology, varicose veins, classification, treatment, compression

## UVOD

Kronična venska bolezen (KVB) je multifaktorska napredujoča bolezen ven spodnjih okončin, ki se kaže z različnimi simptomi in znaki ter poslabšuje kakovost življenja bolnikov (1). Izraz kronično vensko popuščanje (KVP) se uporablja samo za napredovalo KVB, ki se kaže z oteklinami, kožnimi spremembami ali kroničnimi venskimi razjedami (VR) (2). KVB je lahko primarna (razširitev ven in/ali venskih zaklopk brez predhodne globoke venske tromboze (GVT) s posledičnim obratnim tokom) in/ali sekundarna (motnja v odtoku venske krvi, najpogosteje zaradi GVT, ki lahko vodi v zožitev ali obratni tok – potrombotski sindrom, PTS) (3). Pri ženskah je lahko izvor varic na spodnjih okončinah povezan z medenično vensko boleznijo (MVB), ki je posledica obratnega toka ali zožitve/zapore v medeničnih venah (npr. ovarijskih ali iliakalnih venah) (4).

## KLINIČNA SLIKA

Simptomi KVB niso popolnoma značilni zgolj za vensko etiologijo, temveč se prekrivajo z drugimi boleznimi. Pogosteje so pri ženskah in starostnikih ter se lahko izražajo kot občutek težkih, utrujenih, otečenih in nemirnih nog, srbenje kože, nočni mišični krči, bolečina po dolgotrajnem stanju ali sedenu in venska klavdikacija (huda bolečina v celotni okončini po stanju ali telesni dejavnosti, ki se zmanjša po dvigu okončine in je posledica zapore globokih ven). Če varice spodnjih okončin izvirajo iz MVB, so lahko izražene tudi bolečine v medeniici in zgornjih delih stegen, disparevnija, postkoitalna bolečina ali celo bolečine levo ledveno ter hematurija (4).

Znaki KVB so lahko razširjene vene različnih oblik in premerov, otekline in kožne spremembe, kot so hiperpigmentacije, hipostazični dermatitis, lipodermatoskleroza, bele atrofije in VR. Pozorni moramo biti tudi na redkejše znake, kot so varice na pubičnem predelu in trebušni steni, ki nakazujejo na zaporo spodnje vene kave ali iliakalnih ven (tromboza, atrezija) in varice na vulvi v sklopu MVB (4).

Akutni zapleti KVB so redki in zajemajo povrhnjo vensko trombozo (PVT) in krvavitev. PVT safenskih ven lahko napreduje v GVT in izjemoma povzroči pljučno trombembolijo. Krvavitev iz razširjenih povrhnjih ven ali VR se največkrat pojavi po manjši poškodbi in je lahko obilna ter življenje ogrožajoča (4).

## RAZVRŠČANJE KVB

Za oceno izraženosti KVB je najboljše kombinirati klinične točkovnike, ki predstavljajo bolj objektivno zdravnikovo oceno, in točkovnike za bolnikovo oceno vpliva bolezni, ki zajamejo bolj subjektiven vidik bolezni (angl. *Patient Reported Outcome Measures, PROMs*.)

## KLINIČNI TOČKOVNIKI KVB

V klinični praksi se najpogosteje uporablja razvrščanja po kliničnih (angl. *clinical*, C) etioloških (angl. *etiological*, E), anatomskeih (angl. *Anatomical*, A) in patofizioloških (angl. *pathophysiological*, P) kazalcih (razvrščanje CEAP) (tabela 1). Najpogosteje uporabljamo kriterij C, pri čemer v stadiju C0 ni kliničnih znakov (lahko so že prisotni simptomi – s), v višjih stadijih C so izražene vene vse večjih premerov (C1, C2), otekline (C3), kožne spremembe (C4), zacetljena VR (C5) in aktivna venska razjeda (C6). V posodobljenem razvrščanju CEAP iz leta 2020 so bile dodane kategorije C4c – corona phlebectatica, ki je močan klinični dejavnik tveganja za razvoj kožnih sprememb, vključno z VR; C2r – ponovne (rekurentne) varice; C6r – ponovna VR; Esi – znotrajvenski (interni) vzroki za zaporo ven in Ese – zunajvenski (eksterni) vzroki za zaporo ven (2). Za bolj dinamično oceno jakosti KVB, kot je napredovanje bolezni z leti, in oceno uspešnosti zdravljenja je primerno revidirano razvrščanje po lestvici angl. *Venous Clinical Severity Score (r-VCSS)* (5). Za opredelitev potrombotskega sindroma spodnjih okončin pa se uporablja razvrščanje po Villalti, ki zajema bolnikovo in zdravnikovo oceno stanja (tabela 2) (6).

*Tabela 1: Posodobljeno razvrščanje CEAP KVB iz leta 2020*

Razred	Opis
<b>C (Klinični razred)</b>	
<b>C0</b>	Brez znakov KVB
<b>C1</b>	Teleangiekazije (< 1 mm) in mrežaste varice (1–3 mm)
<b>C2</b>	Debelne in vejne varice
<b>C2r</b>	Ponovne varice (> 3 mm)
<b>C3</b>	Oteklina

<b>Razred</b>	<b>Opis</b>
<b>C4</b>	Spremembe kože in podkožja
<b>C4a</b>	Hiperpigmentacije ali hipostazični dermatitis
<b>C4b</b>	Lipodermatoskleroza ali bele atrofije
<b>C4c</b>	Corona phlebectatica
<b>C5</b>	Zacetljena venska razjeda
<b>C6</b>	Prisotna venska razjeda
<b>C6r</b>	Rekurentna venska razjeda
<b>s, a</b>	<small>s:</small> simptomatsko, <small>a:</small> asimptomatsko
<b>E (Etiološki razred)</b>	
<b>Ep</b>	Primarna
<b>Es</b>	Sekundarna
<b>Esi</b>	Sekundarna – znotrajvenska zapora
<b>Ese</b>	Sekundarna – zunajvenska zapora
<b>Ec</b>	Kongenitalna
<b>En</b>	Ni najdena
<b>A (Anatomski razred)</b>	
<b>As</b>	Povrhinja
<b>Ad</b>	Globoka
<b>Ap</b>	Prebodna
<b>An</b>	Ni najdena
<b>P (Patofiziološki razred)</b>	
<b>Pr</b>	Refluks (obratni tok)
<b>Po</b>	Obstrukcija (zpora)
<b>Pr,o</b>	Obratni tok in zapora
<b>Pn</b>	Ni najdena

*KVB: kronična venska bolezen*

*Tabela 2: Ocena jakosti potrombotskega sindroma po Villalti*

Klinične značilnosti	Ne	Blag	Zmeren	Močan
<b>Simptomi</b>				
<b>Bolečina</b>	0	1	2	3
<b>Krči</b>	0	1	2	3
<b>Težke noge</b>	0	1	2	3
<b>Pruritus</b>	0	1	2	3
<b>Parestezije</b>	0	1	2	3
<b>Znaki</b>				
<b>Edem</b>	0	1	2	3
<b>Induracija</b>	0	1	2	3
<b>Hiperpigmentacije</b>	0	1	2	3
<b>Venske ektažije</b>	0	1	2	3
<b>Rdečina</b>	0	1	2	3
<b>Občutljivost meč</b>	0	1	2	3
<b>Rezultat točkovnika Villalta</b>	<5	5-9	10-14	>14

*Maksimalno število točk: 33*

## BOLNIKOVA OCENA IZIDOV KVB

Za KVB je na voljo več validiranih specifičnih točkovnikov, npr. vprašalnik angl. *Aberdeen Varicose Veins Questionnaire* (AVVQ), *Chronic Venous Insufficiency Questionnaire* (CIVIQ) in *Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study Quality of Life/Symptoms* (VEINES -QOL/S)(4). Primeren je tudi nespecifičen točkovnik Dermatološki indeks kakovosti življenja (DLQI)(7). Večinoma se te točkovnike uporablja za raziskovalne namene (4), ponekod v tujini pa jih zdravstvene zavarovalnice zahtevajo za oceno uspešnosti zdravljenja KVB.

## KAKOVOST ŽIVLJENJA BOLNIKOV

Na podlagi vprašalnika CIVIQ in DLQI je večina bolnikov ocenila, da ima KVB blag do zmeren vpliv na vse vidike kakovosti njihovega življenja (telesne, duševne, socialne in bolečino), pri čemer je vpliv na kakovost življenja pozitivno koreliral z jakostjo KVB, ocenjeno po CEAP (7, 8) kot tudi z ultrazvočnim izvidom ven (9). Najtežji simptom bolnikov s KVB v stadijih C2–C4 so bile bolečine v spodnjih okončinah, ki so motile spanje. Diagnoza KVB je pogosto zakasnjena, saj je večina bolnikov diagnosticirana v stadiju C3, zato bi bil smiseln zgodnejši obisk bolnikov pri izbranem zdravniku in čimprejšnja napotitev na diagnostično-terapevtsko obravnavo. Bolniki z VR (C6) imajo večje bolečine, pogosteje depresijo in druge duševne težave, več omejitev pri domačih in družabnih dejavnostih ter delovnih obveznostih (10). S točkovnikom DLQI so izmerili zelo negativen vpliv VR na kakovost življenja (DLQI 18,3) (11).

## EPIDEMOLOGIJA

Nedavna sistematična analiza iz leta 2021, ki je zajela 32 raziskav iz šestih kontinentov, je pokazala celokupno razširjenost KVB pri 67,4 % populacije (12), kar jo uvršča med najpogostejše kronične bolezni, kot so arterijska hipertenzija in kronične osteomuskularne bolečine. Globalna razširjenost KVP (C3–C6) je bila ocenjena na 13,4 % in napredovalega KVP (C4–C6) na 5,4 % (12). Pri eni tretjini bolnikov KVB napreduje v kožne spremembe, pogosteje pri osebah z debelostjo in po preboleli GVT. Pri 22 % bolnikov z varicami lahko po šestih letih pričakujemo razvoj VR (12). Najpogostejši dejavniki tveganja za KVB so pozitivna družinska anamneza, ženski spol, višja starost, predhodna GVT ali PVT, telesna nedejavnost, debelost, stoječe/sedeče delo, večje število nosečnosti in oralna kontracepcija (12, 13). Varikozne vene (varice) spodnjih okončin so najpogosteje povezane s popuščanjem safenofemoralnega ustja (SFU) ali safenopoplitealnega ustja (SPU), lahko pa izvirajo tudi iz obratnega toka v prebodnih venah stegna in goleni (do 10 % varic pri ženskah) ali obratnega toka v medeničnih venah (15–20 % primarnih varic in do 30 % rekurentnih varic) (13, 14).

## DIAGNOSTIKA

### Klinični pregled

V anamnezi iščemo značilne simptome KVB (glej poglavje Klinična slika) in podatke o predhodnih venskih trombembolijah, posegih na varicah, pridruženih boleznih, poškodbah, porodih, zdravilih, alergijah in družinski anamnezi varic ali tromboz. Pri kliničnem pregledu, kjer smo pozorni na običajne znake KVB, brazgotine po predhodnih posegih na venah in VR ter morebitne kolateralne vene na trebuhu, ki lahko nakazujejo na bolezni ven nad ingvinalnim ligamentom. Otekline in razjede objektiviziramo z meritvami obsegov okončin in velikosti razjed (dolžina x širina x globina) ter s fotografijami (4).

### Ročni Doppler (angl. *Continous Wave (CW) Doppler*)

Zaradi globinske neselektivnosti je nezanesljiv za diagnosticiranje obratnega toka (npr. obratni tok v SFU), zato več nima mesta v diagnostiki KVB. Je pa uporaben za merjenje sistoličnih tlakov in izračun gleženjskih indeksov (GI) pri bolnikih s sumom na periferno arterijsko okluzivno bolezen (PAOB) (4).

### Dupleks ultrazvok ven spodnjih okončin (DUZ)

Je primarna diagnostična metoda za KVB in nam daje informacije o venski anatomiji, prehodnosti ven in toku krvi. Glede na nove evropske smernice za zdravljenje KVB (4) se preiskava DUZ spodnjih okončin svetuje pri vseh bolnikih s sumom na KVB (4).

DUZ ven trebuha in male medenice

Indiciran je pri sumu na vensko patologijo nad ingvinalnim ligamentom. Iščemo zaporo lumna vene od zunaj ali od zunaj in obratni tok (4).

### Zračna pletizmografija

Izvaja se v redkih primerih, ko gre za nepojasnjeno otekanje v okončine in kožne spremembe (vključno z VR), ki vztrajajo kljub odstranitvi virov obratnega toka (4).

### Sodobna slikovna diagnostika

Magnetnoresonančna venografija (MRV) in računalniško tomografska venografija (CTV) bolje prikažeta bolezni globokih ven spodnjih okončin

in medenice, npr. zaporo/zožitev, obratni tok, venske kolaterale in žilne malformacije. Smiselne so predvsem pred invazivnim zdravljenjem (4).

## **Invazivna znotrajvenska diagnostika**

Venografija se dandanes izvaja redko, predvsem ko druge diagnostične možnosti niso na voljo ali ne zadoščajo in pred rekonstrukcijo globokih ven. V tujini vse pogosteje uporabljajo znotrajžilni UZ (angl. *intravascular ultrasound*, IVUS), ki natančneje prikaže premer in spremembe v lumnu vene, ter je koristen pri izbiri bolnikov za vstavitev znotrajvenskih žilnih opornic pri zožitvah globokih ven (4).

## **Zdravljenje**

Odločitev o načinu zdravljenja bolnikov s KVB temelji na anamnezi, kliničnih simptomih in znakih, vplivu bolezni na kakovost življenja ter preiskavi ven DUZ (4). Bolnikove klinične težave niso nujno povezane s KVB in pogosto zahtevajo zdravljenje drugih organskih sistemov (npr. bolečine v nogah zaradi degenerativne bolezni hrbtenice, otekanje zaradi srčnega popuščanja in neaktivnosti) (4).

## **Fizikalno zdravljenje**

S telesno dejavnostjo in fizioterapijo se izboljša moč mišic spodnjih okončin, razgiba gleženj, izboljša splošna gibljivost ter doseže zmanjšanje telesne mase pri čezmerno prehranjenih bolnikih, kar posledično pospeši odtok venske krvi in izboljša klinično sliko (15). Koristen je počitek z dvignjenim vznožjem in uporaba vložkov za čevlje za izboljšanje delovanja mišične črpalke (16).

## **Kompresijsko zdravljenje**

Kompresijsko zdravljenje (kompresija) je temeljno zdravljenje vseh stadijev KVB, pa tudi GVT in PVT ter oteklin različnih vzrokov. Cilj kompresijskega zdravljenja je povečanje venskega in limfnega obtoka in izboljšanje delovanja mišične črpalke (17). Uporabljamo štiri skupine kompresijskih pripomočkov (KPR): kompresijske nogavice (KN), kompresijske povoje (KP), prilagodljive kompresijske trakove (PKT) in intermitentno pnevmatsko kompresijo (IPK) (4, 18). Pri predpisu kompresije je treba izbrati vrsto KPR z ustreznou elastičnostjo, togoštjo, pritiskom in dolžino, vendar zaenkrat še

nimamo trdnih znanstvenih dokazov glede najučinkovitejših parametrov (3, 18).

Elastične značilnosti najbolje opiše razlika med pritiski pod KPR v stoječem in ležečem položaju in jo imenujemo indeks statične togosti (angl. *Static Stiffness Index, SSI*) (19).

- Elastični KPR se med mišično kontrakcijo raztegnejo in zato kompresijski pritisk med hojo ni veliko višji od pritiska v mirovanju,  $SSI < 10 \text{ mm Hg}$ .
- Neelastični KPR povzročajo upor mišicam med kontrakcijo in posledično so delovni pritiski pod KPR zelo visoki. Z neelastičnimi KPR zdravimo KVB z visokimi venskimi tlaki (npr. pri zapori vene po GVT), saj so učinkovitejši od elastičnih,  $SSI > 10 \text{ mm Hg}$ . Neelastično kompresijo izvajamo z večkomponentnimi kompresijskimi sistemi, PKT ali IPK (20, 21).

Ločimo štiri stopnje kompresije: blago ( $< 20 \text{ mm Hg}$ ), srednjo ( $20\text{--}40 \text{ mm Hg}$ ), močno ( $40\text{--}60 \text{ mm Hg}$ ) in zelo močno ( $> 60 \text{ mm Hg}$ ) (17). Jakost kompresije bolniku predpišemo individualno z namenom izboljšati klinične težave. Za različne indikacije KVB uporabljamo različne KPR. Bolniku predpišemo najnižjo, a učinkovito stopnjo kompresije. Strogo predpisovanje določenih kompresijskih pritiskov glede na indikacijo je nesmiselno (18), okvirno pa se držimo naslednjih priporočil:

- $VR > 40 \text{ mm Hg}$ ,
- mešane vensko-arterijske razjede  $< 40 \text{ mm Hg}$  (4),
- limfedem spodnjih okončin  $40\text{--}60 \text{ mm Hg}$  in
- limfedem zgornjih okončin  $< 30 \text{ mm Hg}$  (22, 23).

V praksi večinoma uporabljamo KPR do kolen. Kompresijo do dimelj uporabljamo po znotrajvenskem ali kirurškem zdravljenju varic, venski trombozi nad kolenom in oteklinah, ki zajemajo celotno spodnjo okončino (18). Kompresijske hlačne nogavice so primerne za otekline trebuha in dimelj, nosečnice in MVB (13, 18).

## KOMPRESIJSKE NOGAVICE (KN)

Ločimo krožno in plosko tkane KN, obe vrsti pa sodita med elastične KPR.

- Krožno tkane KN so bolj elastične in preprostejše za oblačenje, a jih ni možno prilagoditi obliko noge. Bolniku se v specializirani trgovini na podlagi napotnice in meritev okončine izdajo najprimernejše serijsko izdelane nogavice.

- Plosko tkane KN so manj elastične, bolj toge in zato zahtevnejše za oblačenje, a nudijo višje delovne pritiske. Izdelane so po meri za posameznega bolnika. Primerne so za okončine z neobičajnimi oblikami, velikimi obsegmi in globokimi kožnimi gubami. Indicirane so za bolnike z limfedemom, lipedemom, napredovalim KVP, adipoznostjo, nevropatičnimi in PAOB (4).

Pri predpisu KN določimo kompresijski razred, vrsto tkanja in dolžino. V Sloveniji KN razvrščamo po nemškem standardu v štiri kompresijske razrede. Pri izbiri kompresijskega razreda upoštevamo indikacije in bolnikove zdravstvene posebnosti (tabela 3) (24).

*Tabela 3: Kompresijski razredi KN in najpogosteje indikacije*

RAZRED	KOMPRESIJA V GLEŽNJU	NAJPOGOSTEJŠE INDIKACIJE
I	18,4–21,2 mm Hg	C1, C2, C3 Limfedem zg. okončin st. I, II
II	25,1–32,1 mm Hg	C2, C3, C4, C5, Limfedem spodnjih okončin st. I Limfedem zg. okončin st. II
III	36,4–46,5 mm Hg	C3, C4, C5, C6* Limfedem sp. ok. st. II, III Limfedem zg. okončin st. III
IV	> 59 mm Hg	Limfedem sp. okončin st. III

\*set dveh nogavic za zdravljenje manjših venskih razjed

Indikacije za KN so številne:

- KRONIČNA VENSKA BOLEZEN: KN zmanjšajo simptome, otekline in kožne spremembe, izboljšajo celjenje VR (set dveh KN) in preprečujejo ponovitev VR (18),
- PO INVAZIVNEM ZDRAVLJENJU VARIC (podveza s stripingom, znotrajvenska termična ablacija, skleroterapija): KN razreda II 1-3 tedne po posegu zmanjša neželene učinke.
- OTEKLINE: nosečnost, dolgotrajno sedenje/stanje, zdravila, lipedem, idiopatski ciklični edem, po poškodbji ali operaciji,
- GLOBOKA VENSKA TROMBOZA: KN so indicirane skupaj z

antikoagulacijskim zdravljenjem takoj po postavitvi diagnoze GVT vsaj 6 mesecev, dalj časa pa v primeru PTS,

- POVRHNJA VENSKA TROMBOZA: KN skupaj z nizkomolekularnim heparinom privedejo do hitrejše regresije strdkov,
- POTROMBOTSKI SINDROM: KN zmanjšajo simptome in znake potrombotskega sindroma,
- TROMBOPROFILAKSA: vloga tromboprofilaktičnih nogavic (razred I) je omejena, temeljno je antikoagulantno zdravljenje,
- LIMFEDEM: kompresija je dokazano učinkovita pri zdravljenju,
- DEBELOST s funkcionalno vensko inkompetenco,
- BRAZGOTINE,
- VNETNE BOLEZNI: kompresija zmanjšuje vnetje, bolečine in otekline, zato se lahko kombinira s standardnim zdravljenjem kožnih vaskulitisov, celulitisa/šena (vedno skupaj s sistemsko antibiotično terapijo), vendar trdnih dokazov o učinkovitosti še nimamo (3, 18).

Vsakega bolnika, ki mu predpišemo kompresijsko zdravljenje, je treba presejati za potencialne kontraindikacije in tveganja za zaplete, ki so največkrat blagi. Resni neželeni učinki kompresijskega zdravljenja so zelo redki, če se uporablja pravilno (tabela 4) in upošteva kontraindikacije (tabela 5). V primeru modre ali bele obarvanosti prstov, močnejših bolečin, parestezij, težkega dihanja ali nezmožnosti premikanja okončine, je potrebno KPR takoj odstraniti (25).

*Tabela 4: Neželeni učinki kompresijskega zdravljenja*

	BLAGI	HUDI
<b>ZELO POGOSTI</b> ≥1/10		
<b>POGOSTI</b> 1/100 - 1/10	Iritacija kože Neudobnost, bolečina	
<b>REDKI</b> 1/100 - 1/1.000	Oteklina narta in limfedem	
<b>ZELO REDKI</b> <1/10.000	Alergijska kožna reakcija Bakterijske in glivne okužbe	Poškodbe mehkih tkiv in nekroze Poškodbe živcev Arterijske motnje Venski trombembolizmi Dekompenzirano srčno popuščanje

*Tabela 5: Absolutne kontraindikacije za konvencionalno kompresijsko zdravljenje (4)*

<b>PAOB</b>	GI < 0,6 ali sistolični tlak v pedalnih arterijah < 60 mm Hg ali sistolični tlak v palčni arteriji < 30 mm Hg
<b>Sladkorna bolezen</b>	Povrhne potekajoč (epifascijski) arterijski obvod na mestu kompresije
<b>Srčno popuščanje</b>	Huda diabetična nevropatija z izgubo senzorike ali mikroangiopatija s tveganjem za nekrozo kože
<b>Kontaktna alergija na KPR</b>	NYHA IV (in NYHA III brez nadzora)
	Dokazana

GI: gleženjski indeks; KPR: kompresijski pripomoček; NYHA: New York Heart Association;  
NYHA IV: utrujenost, palpitacije, dispnea in/ali angina pektoris v mirovanju; NYHA III:  
utrujenost, palpitacije, dispnea in /ali angina pektoris pri običajnih vsakodnevnih opravilih.

## KOMPRESIJSKI POVOJI

Uporabljamo različne povoje:

- za enkratno in večkratno uporabo,
- kratkoelastične (raztegljivi < 100 %) in dolgoelastične (raztegljivi > 100 %),
- kohezivne (sprimejo se med seboj, ne pa tudi s kožo, so pralni, za večkratno uporabo, kompresijski pritisk v nekaj urah močno pada) in adhezivne – lepljivi (sprimejo se med seboj in tudi s kožo, so za enkratno uporabo, ohranijo kompresijski pritisk),
- povoje s cinkovo pasto (raztegljivi < 10 %, pritisk 20–30 mm Hg, za zmanjšanje vnetja in iritacije ter za pospešitev celjenja) in druge (18).

Za dekongestijo oteklin in celjenje VR se svetuje večkomponentne (ponavadi 2–4 komponente) kompresijske sisteme, ki so lahko iz elastičnih ali neelastičnih materialov, celokupno pa delujejo zaradi trenja med plastmi povojev kot neelastični sistemi ( $SSI > 10$ ). Nameščeni so lahko do 7 dni. Za preprečitev drsenja in večdnevno ohranitev pritiskov se lahko v zadnji plasti doda lepljiv povoj (21). Skladno z La Placeovim zakonom ( $p = T \times M/r$ ) je kompresijski pritisk ( $p$ ) premo sorazmeren s tenzijo kompresijskega materiala ( $T$ ) in debelino kompresije ( $M$ ) ter obratno sorazmeren s

polmerom okončine (r). Zato v praksi kompresijski pritisk pod KP zvišamo z močnejšim zategovanjem povojev in večjim prekrivanjem plasti povojev. Ker je polmer okončin neenakomeren, so mesta z majhnim polmerom izpostavljena višjim pritiskom in predstavljajo tveganje za poškodbo kože. Zato s podlaganjem gaz (angl. *padding*) izravnamo polmer in s tem kompresijski pritisk. Zelo pomembno je, da je medicinsko osebje ustrezno izobraženo za pravilno nameščanje neelastičnih povojev (4).

Pri čistih venskih razjedah ( $GI > 0,8$ ) namestimo neelastične KP z zelo visokim kompresijskim pritiskom  $> 60$  mm Hg (26). Pri mešanih venskoarterijskih razjedah ( $GI$  med 0,6 in 0,8, sistolični tlak v pedalnih arterijah  $> 60$  mm Hg ali sistolični tlak v palčni arteriji  $> 30$  mm Hg), se svetuje nadzorovana modificirana kratkoelastična kompresijska terapija s pritiski  $\leq 40$  mm Hg. Takšna kompresija ne le zmanjša venski pritisk in oteklinu, temveč tudi izboljša arterijski obtok (4, 17, 26). Pri težki PAOB ( $GI < 0,6$ ), je potrebna čimprejšnja revaskularizacija, kompresije ne predpišemo (4).

## **PRILAGODLJIVI KOMPRESIJSKI TRAKOVI (ANGL. ADAPTABLE COMPRESSION WRAPS)**

PKT so izdelani iz neelastičnih materialov in so v obliki trakov, ki se pritrдиjo z ježki (angl. *velcro*). So preprosti za uporabo in omogočajo samostojnost bolnikov ali svojcev. Z močnejšim zategovanjem trakov lahko zvišamo kompresijski pritisk. Ker se trakovi razrahljajo, jih je treba večkrat dnevno zategniti. Indicirani so za zdravljenje VR in oteklin, saj lahko izvajajo visoke tlake ( $\geq 40$  mm Hg), imajo visoko togost ( $SSI > 10$ ), ter so enako ali celo bolj učinkoviti pri celjenju VR kot večkomponentni neelastični KP (4). Prednost PKT je v preprostejši namestitvi, boljši ohranitvi kompresijskih pritiskov, možnosti samozdravljenja in celokupno nižjih stroških zdravljenja (27, 28).

## **INTERMITENTNA PNEVMATSKA KOMPRESIJA**

IPK nadzorovano pospešuje venski, arterijski in limfni obtok z ustvarjanjem različno visokih intermitentnih tlakov v zračni blazini (eno- ali večkomorni), ki se namesti na okončino v obliki nogavice ali rokavice. IPK se najpogosteje uporablja pri tromboprofilaksi oseb s kontraindikacijami za antitrombotično zdravljenje, pa tudi pri PTS, dekongestivnem zdravljenju oteklin in razjed, ki ne zacetijo z drugimi KPR, ali so le-ti kontraindicirani,

npr. razjede s pridruženo PAOB (29). Uporablja se lahko skupaj z drugimi KPR ali samostojno, če bolnik ne prenaša trajne kompresije, predvsem pri slabše pokretnih osebah (30). V Sloveniji IPK še ne uporabljam pri rutinskem zdravljenju oteklin in razjed.

## **VENOAKTIVNA ZDRAVILA**

Venoaktivna zdravila (VAZ) so raznolika skupina naravnih in sintetičnih zdravil, ki zmanjšajo kapilarno propustnost in sproščanje vnetnih mediatorjev ter izboljšajo venski tonus. Uporabljajo se v obliki peroralnih in topikalnih pripravkov, vendar za slednje nimamo dokazov, da so učinkoviti (4). Sistematične analize so potrdile varnost in učinkovitost naslednjih sistemskih VAZ pri objektivnem zmanjšanju oteklin in subjektivnem zmanjšanju bolečine, občutka utrujenih in nemirnih nog, krčev, srbenja in parestezij v primerjavi s placeboom (31, 32):

- gama-benzopironi – flavonoidi: mikronizirane prečiščene frakcije flavonoidov (MPFF) in hidroksietil rutozidi,
- saponini: escini (ekstrakti divjega kostanja) in ekstrakti ruskusa (bodeče lobodike),
- ekstrakti listov rdečega vina,
- kalcijev dobesilat,
- sulodeksid in
- metilksantini – pentoksifilin (6).

MPFF, rutozidi, sulodeksid in pentoksifilin so dokazano učinkoviti tudi pri celjenju VR (4). V Sloveniji imamo na voljo sistemske MPFF, ekstrakte divjega kostanja in pentoksifilin.

## **INVAZIVNO ZDRAVLJENJE POPUŠČANJA POVRHNJIH IN PREBODNIH VEN**

Invazivno zdravljenje povrhnjega venskega popuščanja je najbolj koristno pri pospeševanju celjenja in preprečevanju ponovitve VR (C5, C6). Indicirano je tudi pri simptomatskih varicah (C2s) in kožnih spremembah (C4). Pri bolnikih z oteklinami (C3) je najprej treba izključiti druge vzroke. Pri bolnikih s pretežno kozmetično motečimi teleangiektažijami in mrežastimi venami (C1) invazivno zdravljenje načeloma ni medicinsko indicirano (4). Najprej je smiselno odpraviti obratni tok na najbolj proksimalni točki

venskega sistema, zato se najprej zdravijo safenske varice. Večinoma se sočasno zdravijo tudi nesafenske varice (33), saj se tako izboljša kakovost življenja bolnikov in zmanjša potreba po dodatnih posegih (4). V razvitedržavah se večina bolnikov s safenskimi varicami zdravi ambulantno z minimalno invazivnimi znotrajvenskimi ablativnimi metodami, ki so v veliki meri nadomestile klasično kirurško podvezo in *striping*, saj le-ta predstavlja večje tveganje za zaplete, daljše okrevanje in stroške. Pri znotrajvenskih termičnih metodah (angl. *Endovenous Thermal Ablation*, EVTA) zdravljenja varic in pri sodobnem klasičnem kirurškem zdravljenju (podveza, *striping*, flebektomije) se kot alternativa splošni ali regionalni anesteziji priporoča ultrazvočno vodena tumescentna anestezija (4).

Najpogosteje se uporabljajo EVTA varic v tumescentni anesteziji:

- znotrajvenska laserska ablacija (angl. *endovenous laser ablation*, EVLA),
- radiofrekvenčna ablacija (angl. *radiofrequency ablation*, RFA),
- znotrajvenska ablacija s paro (angl. *endovenous steam ablation*, EVSA) (4),
- znotrajvenska mikrovalovna ablacija (angl. *endovenous microwave ablation*, EMWA) (34).

Na voljo so tudi netermične znotrajvenske metode, kjer tumescentna anestezija ni potrebna:

- ultrazvočno vodena sklerozacija s peno (angl. *ultrasound guided foam sclerotherapy*, UGFS) preko katetra ali brez katetra,
- zapiranje vene s cianoakrilatnim lepilom (angl. *cyanacrylate adhesive closure*, CAC),
- mehanokemijska ablacija (angl. *mechanochemical ablation*, MOCA) (4),
- znotrajvenska zapora VSM s čepom v kombinaciji s sklerozacijo s peno (angl. *V-block*) (35),
- notranje kompresijsko zdravljenje (angl. *internal compression therapy*, ICT) z injiciranjem hialuronske kisline okrog venske zaklopke pri primarnem globokem KVP (36).

Najnovejša termična metoda zdravljenja varic je visokointenzivna fokusirana ultrazvočna metoda (angl. *high intensity focused ultrasound*, HIFU), ki predstavlja nov pristop zdravljenja varic, saj je neinvazivna in ne zahteva tumescentne anestezije, kvečjemu le lokalno anestezijo (37).

## **Invazivno zdravljenje globokih ven**

Začetno in temeljno zdravljenje globoke venske zapore ali obratnega toka je konservativno, v prvi vrsti kompresijsko. Za bolnike s težko simptomatsko zaporo iliakalnih ven (terapevtsko odporna VR, izrazite venske klavdikacije, težka stopnja potrombotskega sindroma) je metoda prvega izbora znotrajvenska rekanalizacija zapore z vstavitvijo žilne opornice (38). Če znotrajvensko zdravljenje ni možno, pride v poštev kirurški poseg na globokih venah (39). Za bolnike s težko stopnjo aksialnega globokega venskega popuščanja pride v poštev kirurško zdravljenje v specializiranih kirurških centrih (valvuloplastika, transpozicija femoralne vene, transplantacija venskega segmenta s kompetentno zaklopko itd.), vendar trdnih dokazov o dolgoročni uspešnosti tovrstnega zdravljenja nimamo (40).

## **Zdravljenje varic medeničnega izvora**

Večina žensk z MVB je asimptomatskih ali pa imajo blage medenične simptome in zato ne potrebujejo zdravljenja. Pri varicah medeničnega izvora brez simptomov v medenici se najprej svetuje lokalno zdravljenje (UGFS, kirurška podveza in flebektomije). Če so prisotni tudi simptomi v medenici, pa pride v poštev znotrajvenska embolizacija medeničnih varic. Možno je tudi konservativno kompresijsko zdravljenje (hlačne nogavice) in hormonsko zdravljenje MVB (metoksiprogesteron, progestin, goserelin in etonorgestrel) (4, 13, 41).

## **Zdravljenje kronične venske razjede**

Bolniki z VR potrebujejo stopenjsko zdravljenje bolečine. Pred nekrektomijo VR je priporočljiva topikalna anestezija. Rutinski bakteriološki brisi in sistemsko ali lokalno antibiotično zdravljenje VR niso ustrezni. Potrebna je objektivna ocena arterijske prekrvavitve z GI. Temeljno je kompresijsko zdravljenje in VAZ. Topikalne antiseptične obloge s kadeksomer jodidom in srebrom lahko izboljšajo celjenje VR. Dokazov o večji učinkovitosti ostalih sodobnih oblog, hiperbaričnega kisika, terapevtskega UZ ali negativnega tlaka za zdravljenje VR nimamo (4). Z zgodnjo znotrajvensko ali odprto kirurško odstranitvijo povrhnjih ven se pospeši celjenje VR in zmanjša tveganje za ponovitev le-te (42, 43). Za odstranitev venskih pletežev pod

VR pride v poštev tudi UGFS. Če VR vztraja kljub odstranitvi povrhnjega venskega popuščanja, je smiselno invazivno zdravljenju nekompetentnih prebodnih ven (4).

## ZAKLJUČEK

KVB je pomembna multifaktorska bolezen, saj prizadene velik del globalne populacije in povzroča slabšo kakovost življenja ter velike ekonomske stroške. V prihodnosti lahko pričakujemo povečane usmeritve v preventivo KVB s prehrano za zmanjšanje sistemskega vnetja in programi telesne dejavnosti, zgodnejšo diagnostiko, nove ultrazvočne tehnologije ter razvoj novih materialov za zdravljenje.

## LITERATURA

1. Rabe E, Pannier F. [What is evidence-based in the treatment of chronic venous insufficiency?]. Internist (Berl). 2020;61(12):1230-7.
2. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020;8(3):342-52.
3. Rabe E, Partsch H, Hafner J, Lattimer C, Mosti G, Neumann M, et al. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. Phlebology. 2018;33(3):163-84.
4. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022;63(2):184-267.
5. Vasquez MA, Munschauer CE. Revised venous clinical severity score: a facile measurement of outcomes in venous disease. Phlebology. 2012;27 Suppl 1:119-29.
6. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. J Thromb Haemost. 2009;7(5):884-8.
7. Poulose D, Deo K, Gogineni JM, Mahajan A, Lote S, Mishra R, et al. Correlation of Venous Clinical Severity Score With Dermatology Life Quality Index Among Patients With Chronic Venous Insufficiency: A Cross-Sectional Study. Cureus. 2021;13(9):e17654.
8. Branisteau DE, Feodor T, Baila S, Mitea IA, Vittos O. Impact of chronic venous disease on quality of life: Results of vein alarm study. Exp Ther Med. 2019;17(2):1091-6.
9. Kaplan RM, Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, Fronek A. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. J Vasc Surg. 2003;37(5):1047-53.
10. Herber OR, Schnepp W, Rieger MA. A systematic review on the impact of leg ulceration on patients' quality of life. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:44.
11. Cunha N, Campos S, Cabete J. Chronic leg ulcers disrupt patients' lives: A study of leg ulcer-related life changes and quality of life. Br J Community Nurs. 2017;22(Sup9):S30-S7.
12. Salim S, Machin M, Patterson BO, Onida S, Davies AH. Global Epidemiology of Chronic Venous Disease: A Systematic Review With Pooled Prevalence Analysis. Ann Surg. 2021;274(6):971-6.
13. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. Int Angiol. 2018;37(3):181-254.
14. Marsh P, Holdstock J, Harrison C, Smith C, Price BA, Whiteley MS. Pelvic vein reflux in female patients with varicose veins: comparison of incidence between a specialist private vein clinic and the vascular department of a National Health Service District General Hospital. Phlebology. 2009;24(3):108-13.

15. Silva KLS, Figueiredo EAB, Lopes CP, Vianna MVA, Lima VP, Figueiredo PHS, et al. The impact of exercise training on calf pump function, muscle strength, ankle range of motion, and health-related quality of life in patients with chronic venous insufficiency at different stages of severity: a systematic review. *J Vasc Bras.* 2021;20:e20200125.
16. Caggiati A, De Maeseneer M, Cavezzi A, Mosti G, Morrison N. Rehabilitation of patients with venous diseases of the lower limbs: State of the art. *Phlebology.* 2018;33(10):663-71.
17. Mosti G. Compression and venous surgery for venous leg ulcers. *Clin Plast Surg.* 2012;39(3):269-80.
18. Rabe E, Földi E, Gerlach H, Jünger M, Lulay G, Miller A, et al. Medical compression therapy of the extremities with medical compression stockings (MCS), phlebological compression bandages (PCB), and medical adaptive compression systems (MAC) : S2k guideline of the German Phlebology Society (DGP) in cooperation with the following professional associations: DDG, DGA, DGG, GDL, DGL, BVP. *Hautarzt.* 2021;72(Suppl 2):37-50.
19. Partsch H. The static stiffness index: a simple method to assess the elastic property of compression material in vivo. *Dermatol Surg.* 2005;31(6):625-30.
20. Mosti G, Mattaliano V, Partsch H. Influence of different materials in multicomponent bandages on pressure and stiffness of the final bandage. *Dermatol Surg.* 2008;34(5):631-9.
21. Mosti G, Mattaliano V, Partsch H. Inelastic compression increases venous ejection fraction more than elastic bandages in patients with superficial venous reflux. *Phlebology.* 2008;23(6):287-94.
22. Mosti G, Cavezzi A. Compression therapy in lymphedema: Between past and recent scientific data. *Phlebology.* 2019;34(8):515-22.
23. Partsch H, Damstra RJ, Mosti G. Dose finding for an optimal compression pressure to reduce chronic edema of the extremities. *Int Angiol.* 2011;30(6):527-33.
24. Nada KL, Matija K, Ana S, Katarina ŠB, Andrej Š, Aleš B, et al. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje kronične venske bolezni. *Zdrav Vestn.* 2017;86:345-61.
25. Rabe E, Partsch H, Morrison N, Meissner MH, Mosti G, Lattimer CR, et al. Risks and contraindications of medical compression treatment - A critical reappraisal. An international consensus statement. *Phlebology.* 2020;35(7):447-60.
26. Humphreys ML, Stewart AH, Gohel MS, Taylor M, Whyman MR, Poskitt KR. Management of mixed arterial and venous leg ulcers. *Br J Surg.* 2007;94(9):1104-7.
27. Blecken SR, Villavicencio JL, Kao TC. Comparison of elastic versus nonelastic compression in bilateral venous ulcers: a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2005;42(6):1150-5.
28. Mosti G, Mancini S, Bruni S, Serantoni S, Gazzabin L, Bucalossi M, et al. Adjustable compression wrap devices are cheaper and more effective than inelastic bandages for venous leg ulcer healing. A Multicentric Italian Randomized Clinical Experience. *Phlebology.* 2020;35(2):124-33.
29. Schwahn-Schreiber C, Breu FX, Rabe E, Buschmann I, Döller W, Lulay GR, et al. [S1 guideline on intermittent pneumatic compression (IPC)]. *Hautarzt.* 2018;69(8):662-73.
30. Tran K, Argáez C. Intermittent Pneumatic Compression Devices for the Management of Lymphedema: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. 2017.
31. Martinez-Zapata MJ, Vernooy RW, Simancas-Racines D, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno Carriles RMM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11:CD003229.
32. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol.* 2012;31(4):310-5.
33. Kürşat Bozkurt A, Lawaetz M, Danielsson G, Lazaris AM, Pavlovic M, Olariu S, et al. European College of Phlebology guideline for truncal ablation. *Phlebology.* 2020;35(2):73-83.
34. Yang L, Wang X, Wei Z, Zhu C, Liu J, Han Y. The clinical outcomes of endovenous microwave and laser ablation for varicose veins: A prospective study. *Surgery.* 2020;168(5):909-14.
35. Kolvenbach RR, Elias S, Belinky A, Brandeis Z. The V-Block Occlusion Stent and Sclerotherapy Device for Varicose Vein Treatment: A Retrospective Analysis. *Ann Vasc Surg.* 2019;59:231-6.
36. Yavuz T, Acar AN, Yavuz K, Ekingen E. A Retrospective Study of Deep Vein Insufficiency Treatment Device: ICT. *Ann Vasc Dis.* 2020;13(3):255-60.

37. Whiteley MS. High intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of varicose veins and venous leg ulcers - a new non-invasive procedure and a potentially disruptive technology. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(3):509-12.
38. Williams ZF, Dillavou ED. A systematic review of venous stents for iliac and venacaval occlusive disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(1):145-53.
39. Dumantepé M, Aydin S, Ökten M, Karabulut H. Endophlebectomy of the common femoral vein and endovascular iliac vein recanalization for chronic iliofemoral venous occlusion. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(4):572-82.
40. Goel RR, Abidia A, Hardy SC. Surgery for deep venous incompetence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(2):CD001097.
41. Creton D, Hennequin L, Kohler F, Allaert FA. Embolisation of symptomatic pelvic veins in women presenting with non-saphenous varicose veins of pelvic origin - three-year follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(1):112-7.
42. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, Chant T, Foy C, Earnshaw JJ, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;335(7610):83.
43. Gohel MS, Heatley F, Liu X, Bradbury A, Bulbulia R, Cullum N, et al. A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2105-14.



SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

*Olajšanje, ki traja<sup>1-4</sup>*

ZA ŽIVLJENJE, KI SE

# NE USTAVI



ZAKAJ BI SE ZADOVOLJILI Z MANJ?



Preverite, zakaj je zdravilo Tremfya prava izbira za vašega bolnika s psoriatično boleznijo.

PRVI ZAVIRALEC IL-23 ZA ZDRAVLJENJE CELOTNE PSORIATIČNE BOLEZNI (PSORIAZE IN PSORIATIČNEGA ARTRITISA).<sup>5</sup>

janssen Immunology  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Viri: 1. Griffiths C, et al. J Dermatolog Treat. 2020 Jul 13:1-9. 2. Reich K, et al. Am J Clin Dermatol. 2020 Dec;21(6):881-890. 3. McInnes IB, et al. Arthritis Rheumatol. 2022 Mar;74(3):475-485. doi: 10.1002/art.42010. Epub 2022 Feb 7. 4. Ritchlin C, et al. RMD Open 2021;7:e001457. 5. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tremfya.

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**Ime zdravila:** Tremfya 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku **Kakovostna in količinska sestava:** En napoljen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine. Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije. **Indikacije:** Zdravljenje zmerne do hude psorize s plaki pri odrasilih, ki so primerni za sistemsko zdravljenje. Kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z MTX za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih, pri katerih odziv na predhodno zdravljenje z DMARD ni bil zadosten ali zdravljenja niso prenašali. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnika izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem psorize in psoriatičnega artritisa. *Psoriza s plaki:* Priporočeni odmerek je 100 mg s subkutano injekcijo v tednih 0 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje vsakih 8 tednov. Izogibati se je treba injiciranjem na mestih, ki kažejo znake psorize. Pri bolnikih, pri katerih po 16 tednih zdravljenja ni odziva, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. *Psoriatični artritis:* Priporočeni odmerek zdravila je 100 mg s subkutano injekcijo v tednih 0 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje na vsakih 8 tednov. Pri bolnikih, pri katerih po klinični presoji obstaja veliko tveganje za okvaro sklepov, je mogoče razmisliti o odmerjanju 100 mg na vsake 4 tedne. Prilaganje odmerka pri starejših (starih 65 let ali več) ni potrebno. Podatki o uporabi zdravila pri starejših od 65 let so omejeni. Priporočil za odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni mogoče dati, ker zdravila pri teh dveh skupinah niso preučevali. Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlašini od 18 let, nista bili dokazani. **Kontraindikacije:** Resna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov; klinično pomembna, aktivna okužba (npr. aktivna tuberkuloza). Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Zdravilo lahko poveča tveganje za razvoj okužb. Bolnikom s katero koli klinično pomembno aktivno okužbo se zdravljenja ne sme uvesti, dokler okužba ne izvrni oziroma ni ustrezno zdravljena. Pred začetkom zdravljenja z guselkumabom je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze. Bolnike, ki prejemajo to zdravilo je treba med in po zaključku zdravljenja z guselkumabom spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze. Pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, ki nimajo dokumentiranega ustrenega poteka zdravljenja, je treba pred začetkom zdravljenja razmisliti o zdravljenju tuberkuloze. Pri zdravljenju z guselkumabom so poročali o preobčutljivostih reakcijah, vključno z anafilaksijo.

V nekaterih primerih, vključno z urticarijo in dispnejo, je do resne preobčutljivostne reakcije prišlo več dni po zdravljenju. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z guselkumabom prekiniti in bolniku uvesti ustrezno zdravljenje. Pri predpisovanju zdravila na vsake 4 tedne za psoriatični artritis je priporočljiva ocena jetrnih encimov ob začetku zdravljenja in nato v skladu z rutinsko obravnavo bolnika. V primeri zvišanja koncentracij ALT ali AST in suma na zdravilom povzročeno okvaro jeter, je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler ta diagnoza ni izključena. Bolniki, ki prejemajo to zdravilo, ne smejo sočasno prejeti živil cepiv. O odzivu na živa oziroma inaktivirana cepiva ni podatkov. Pred cepljenjem z živimi virusnimi ali bakterijskimi cepivi je treba zdravljenje z guselkumabom odložiti za najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku in ga nato ponovno uvesti najmanj 2 tedna po cepljenju. Upoštevati je treba dodatne informacije in smernice o sočasnih uporabi imunosupresivnih zdravil po cepljenju. **Interakcije:** Interakcije med guselkumabom in različnimi substrati CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP1A2) niso verjetne. Pri sočasnem odmerjanju guselkumaba in substratov CYP450 odmeka ni treba prilagajati. Varnosti in učinkovitosti zdravila Tremfya v kombinaciji z imunosupresivimi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, niso ocenili. **Nosečnost, dojenje in plodnost:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 12 tednov po njem uporabljati učinkovite kontracepcjske metode. O uporabi guselkumaba pri nosečnicah ni podatkov. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila bolje izogibati. Ni znano, ali se guselkumab izloča v materino mleko pri človeku. Odločiti se je treba, ali je potrebno prenehati z dojenjem ali pa se odreči zdravljenju z zdravilom Tremfya, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater. Vpliva guselkumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili. **Neželeni učinki:** okužbe dihal, gastroenteritis, okužbe z virusom Herpes simplex, dermatofitije, preobčutljivost, zvišane koncentracije aminotransferaz, zmanjšano število neutrofilcev, anafilaksija, glavobol, diareja, urticarija, izpuščaj, artralgija, reakcije na mestu injiciranja (vsi NU so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila). **Imetnik DzP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija, **Predstavnštvo imetnika DzP v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana. **Način in režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Datum zadnje revizije besedila:** 15. julij 2022 **Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.**

# ZDRAVILO DUPIXENT OMOGOČA DOSEGanje DOLGOTRAJNE SPREMEMBE PRI ZMANJŠANJU SRBENJA IN KOŽNIH LEZIJ<sup>1,2</sup>



## Anna, 26 let

Hud atopijski dermatitis  
diagnosticiran pri 6-ih letih.  
Resnična bolnica, ki se je zdravila  
z zdravilom DUPIXENT.  
Odziv na zdravljenje se lahko  
individualno razlikuje.

<sup>1</sup> Dupixent "Povzetek glavnih značilnosti zdravila", 09/2022

<sup>2</sup> Blauvelt A et al. Lancet 2017; 389:2287–2303

### SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

MAT-SI-2200015V1 11/2022

sanofi

sanofi-aventis, s.r.o.  
Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6  
Czech Republic  
tel.: +420 233 086 111  
fax: +420 233 086 222  
e-mail: cz-info@sanofi.com

**DUPIXENT®**  
(dupilumab)

**Iме здравила:** Dupikent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brzigi ali v napolnjenem injekcijskem peresniku. Dupikent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brzigi ali v napolnjenem injekcijskem peresniku. **Sestava:** Ena napolnjena injekcijska brziga za enkratno uporabo ali en napoljen injekcijski peresnik vsebuje 300 mg dupilumaboma v 2 ml raztopine (150 mg/ml). Ena napolnjena injekcijska brziga za enkratno uporabo ali en napoljen injekcijski peresnik za enkratno uporabo vsebuje 200 mg dupilumaboma v 1,14 ml raztopine (175 mg/ml). **Terapevske indikacije:** Atopiski dermatitis: *Odrasli in mladostniki:* Zdravljenje zmernega do hudega atopiskskega dermatitisa pri otrocih starih 6 do 11 let, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje. *Astro:* Odrasli in mladostniki: Dodatno vzdrževalno zdravljenje hude astme z vnetjem tipa 2 z značilno povisanim stvelom krvnih eozinofilov in/ali s povisanim deležem izdhanega dušikovega oksida (dINO) pri odraslim in mladostnikih, starih 12 let ali več, ki bolnični nimajo ustrezno urejene z velikimi odmerki inhalacijskega kortikosteroida (IKS) in dodatnim zdravilom za vzdrževalno zdravljenje. *Otroci od 6 do 11 let:* *starost:* Zdravilo Dupikent je indicirano za zdravljenje hude astme z vnetjem tipa 2, za katere je značilno povečano število eozinofilov in/ali zvišan delež izdhanega dušikovega oksida (dINO), ki niso ustrezno urejeni s srednjimi do velikimi odmerki IKS in dodatnim zdravilom za vzdrževalno zdravljenje. SAMO zdravilo Dupikent 300 mg: *Kronični rinosinusituz z nosno polipozo (KRSzNP):* Zdravilo Dupikent je indicirano kot dodatno zdravilo skupaj z intranasalnimi kortikosteroidi za zdravljenje odraslih bolnikov s hudim KRSzNP, ki jima zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi in/ali operacijo ni ustrezno obvladalno bolezni. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora vpeljati zdravniki, ki ima izkušnje z diagnosticanjem in zdravljenjem atopiskskega dermatitisa, za katerega je indiciran dupilumab. **Odmerjanje Atopiski dermatitis:** Odrasli in mladostniki od 12, do 17. leta starosti ali otroci od 6. do 11. leta starosti, ki tehtajo 60 kg ali več. Začetni odmerek je 600 mg (dve 300-mg injekciji), ki mu sledi 200 mg v subkutanji injekciji vsak drugi teden. Mladostniki od 12. do 17. leta starosti, ki tehtajo manj kot 60 kg. Začetni odmerek je 400 mg (dve 200-mg injekciji), ki mu sledi 200 mg v subkutanji injekciji vsak drugi teden. Otroci v starosti od 6 do 11. let, ki tehtajo od 15 do manj kot 60 kg. Začetni odmerek je 300 mg (ena 300-mg injekcija) 1. dan, nato 300 mg 15. dan, ki mu sledi 300 mg vsak 4. teden, začetni 400 mg vsak 4. teden od merki 15. dan. Odmerki je mogoče na podlagi zdravnikove ocene povečati na 200 mg vsak 2. teden. Dupilumab je mogoče uporabljati skupaj z lokalnimi kortikosteroidi ali brez njih. Uporabiti je mogoče lokalne zaviralce kalciumpiva, vendar mora biti njihova naprava na predele, ki jih težavni za zdravljenje, na primer obrav, vrat, intertrigoznini predel in predel spolov. Pri bolnikih, ki se v 16 tednih zdravljenja stopnja atopiskskega dermatitisa ne odzovejo, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Nekaterim bolnikom, ki se v udovoma odzovajo le delno, se lahko stanje pozneje izboljša, če se zdravljenje nadaljuje več kot 16 tednov. Če je zdravljenje z dupilumabom treba prekiniti, je bolnični klub temu mogoče uspešno ponovno zdraviti. **Astrom:** Začetni odmerek dupilumaboma za odrasle in mladostnike (stare 12 let in več) s hudo astmo in ki prejemajo peroralne kortikosterotide ali za bolnike s hudo astmo in s pridruženim zmernim do hudega atopiskskega dermatitisa ali za odrasle s sočasnim hudem kroničnim rinosinusitizom z nosno polipozo, je 600 mg (dve 300-mg injekciji), ki mu vsak drugi teden sledi 300 mg v subkutanji injekciji, medtem ko je za vse druge bolnike (odrasle in mladostnike stare 12 let in več) začetni odmerek 400 mg (dve 200-mg injekciji), ki mu vsak drugi teden sledi 200 mg v subkutanji injekciji. Pripomočeni odmerki dupilumaboma za pediatrične bolnike od 6. do 11. leta starosti: Začetni in nadaljnji odmerki pri otrocih s telesno maso do 15 kg do manj kot 60 kg je 100 mg na 2 tehdna ali 300 mg na 4 tehdna in pri otrocih s telesno maso 60 kg ali več je 200 mg na 2 tehdna. Pri pediatričnih bolninkih od 6. do 11. leta starosti z astmo in sočasnim hudem atopiskskim dermatitismom je treba upoštevati pripomočeni odmerek za atopiskski dermatitis, skladno z odobreno indikacijo. Bolnikom, ki sočasno prejemajo peroralne kortikosterotide, se lahko zmanjša odmerik steroidov, ko se z dupilumabom pojavi klinično izboljšanje. Steroide je treba zmanjševati postopoma. Dupilumab je namenjen za dolgoročno zdravljenje. Potrebo po nadaljnjem zdravljenju je treba oceniti vsaj enkrat na leto na podlagi zdravnikove ocene stopnje urejenosti bolničeve astme. **Kronični rinosinusituz z nosno polipozo (KRSzNP):** Pripomočeni odmerik dupilumaboma za odrasle bolnike je začetni odmerek 300 mg in naato 300 mg vsak drugi teden. Dupilumab je namenjen za dolgoročno zdravljenje. Če se bolnični po 24 tednih zdravljenja KRSzNP ne odzove, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Nekaterim bolnikom, ki se v udovoma odzovajo le delno, se lahko stanje pozneje izboljša, če se zdravljenje nadaljuje več kot 24 tednov. **Pozabiljen odmerek:** V primeru pozabiljenega odmerka je treba odmerek uporabiti čim prej. Potem je treba zdravilo naprej uporabljati ob redno predvidenem času. **Posebne populacije:** **Starejši (z 65 let):** Starejšim bolničnikom odmerka ni treba prilagoditi. **Okvara ledvic:** Bolničnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov o bolničnikih s hudo okvaro ledvic je zelo malo. **Okvara jet:** Podatkov o bolničnikih z okvaro jeti n. **Telesna masa:** Bolničnikom z astmo, starim 12 let ali več, pri odraslim z atopiskskim dermatitismom ali KRSzNP odmerki na treba prilagoditi glede na telesno maso. **Pediatrični bolniki:** Varnost in učinkovitost dupilumaboma pri otrocih z atopiskskim dermatitismom do 6. leta starosti nista ugotovljeni. Varnost in učinkovitost dupilumaboma pri otrocih s telesno maso < 15 kg nista ugotovljeni. Varnost in učinkovitost dupilumaboma nista ugotovljeni pri otrocih s hudo astmo, mlajših od 6 let. KRSzNP se običajno ne pojavlja pri otrocih. Varnost in učinkovitost pri otrocih s KRSzNP mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. **Najnič uporabe:** Za subuktano uporabo. Napolnjeni injekcijski peresnik z dupilumabom ni namenjen za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let. Primerena oblika za uporabo v populaciji otrok z atopiskskim dermatitismom in astmo v starosti od 6 do 11 let je napolnjena injekcijska brziga z dupilumabom. Dupilumab se injicira subkutano v stegno ali trebuhi (razen v predelu 5 cm okrog popka). Če bolničnik zdravilo injicira kodru drugačno uporabljati tudi nadalje. Za začetni odmerek 600 mg je treba dave dve 300-mg injekciji zdravila Dupikent, za začetni odmerek 400 mg pa dve 200 mg injekcij zdravila Dupikent, zaporedno in dve različni mestih. Mesta iniciranja je pripomočivo ob vsakem iniciranju krožno menjati. Dupilumaboma se ne sme inicirati v kožo, ki je občutljiva, poškodovana, ima modrice ali je zabragotinjena. Če zdravnik presodi, da je to primerno, lahko dupilumab injicira bolničnik sam oz. mu ga injicira njegov negalevc. Bolničnik in/ali nevolegovcem je treba pred uporabo zagotoviti ustrezno usposabljanje o pravilih in dajanjem dupilumaboma. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali konjunktivno ali kateri koli pomočno snov. **Posebna opozorila in prevodnostni ukrep:** Sledljivost: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljene zdravila. Akutna postlabšanja astme: Dupilumab se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih simptomov astme ali akutnih postlabšanj astme. Dupilumab se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnega bronhospazma ali astmatičnega stanja. **Kortikosteroidi:** Po uvedbi dupilumaboma se uporabite sistemski lokalni ali inhalacijski kortikosteroidi ne sme prekiniti nemadoma. Uporaba kortikosteroidov lahko deluje zaviralo na biološke označevalce vnetja tipa 2. To je treba upoštevati pri določanju stanja vnetja tipa 2 pri bolničnikih, ki jemljejo peroralne kortikosterotide. Preobčutljivost: Če se pojavi sistemski preobčutljivostna reakcija (zgodnja ali pozna), je treba uporabo dupilumaboma nemudoma prekiniti in uestvi ustrezno zdravljenje. Poročali so o primerih anafilične reakcije, angioedema in serumskih/serumskih bolničnih podrobne reakcije. Anafilične reakcije in angioedem je so pojavili v nekaj minutah po sedem dni po iniciranju dupilumaboma. **Fizičnoljubna stanja:** Pri odraslim bolničnikih, ki so sodelovali v programu razvoja pri astmi, so poročali o primerih eozinofiline pljučnice in primerih vaskulitisa, ki so ustrezaли eozinofilni granulomatosi z poliangitisom (EGPA) eosinophilic granulomatosis with polyangiitis). V razvojnem programu pri KRSzNP so ob uporabi dupilumaboma in placebo pri odraslih bolničnikih s sočasno astmo poročali o primerih vaskulitisa, ki se je skladal z ECPA. Pri bolničnikih z eozinofilno morajo biti zdravnik pozorni na vaskuliteten izpuščaj, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne zapleti in/ali nevropatio. Bolničnik, zdravljeni zaradi astme, se lahko pojavi resna sistemska eozinofilia. Še včasih pokaze s klinično sliko eozinofiline pljučnice ali vaskulitisa, ki ustreza eozinofilni granulomatosi z poliangitisom, bolnični, ki jo pogosto zdravijo s sistemskimi kortikosteroidi. Ti dogodki so po navadi, ne pa vedno, povezani z zmanjšanjem odmerka peroralnih kortikosteroidov. **Oklužba:** Bolničnik z obstoječimi oklužbami s helmitni je treba zdraviti pred upodbavo dupilumaboma. **Celijski vnetji:** Če se bolničnik okluži med zdravljenjem z dupilumabom in se ne odzove na zdravljenje z antihelminkti, je treba zdraviti z dupilumabom skrbno nadzirati. **Celijski vnetji:** Sočasno z dupilumabom se ne sme uporabljati živil in živilnih oslabljencih cepiv, ker klinična varnost in učinkovitost nista ugotovljena. Pripomočivo je, da bolničnik pred zdravljenjem z dupilumabom opravi vsa cepljenja z živili in živilimi oslabljenci cepivi v skladu z javnimi smernicami za cepljenje. **Vsebnost natrija:** To zdravilo vsebuje manj kot 1 molnatrija (23 mg) na 200/300 mg odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Bolničnik, ki prejemajo dupilumab, sočasno lahko dobijo inaktivirana ali neživa cepiva. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Nosečnost: Dupilumab se sme med nosečnostjo uporabljati le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod. Dojenje: Ni znano, ali se dupilumab pri človeku izloča v maternem mleku in ali se po zaužitju sistemsko absorbuje. Odločite se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prenehanje zdravljenja z dupilumabom, upoštevaje koristi dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko. **Plodnost:** Studije na živalih niso pokazale okvare plodnosti. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Dupilumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Najpogosteje neželeni učinki so reakcije na mestu iniciranja (vključujejo eritem, edem, srbenje, bolečino in oteknej), konjunktivitis, alergijski konjunktivitis, artralgi, oralni herpes in eozinofilia. Poročali so o redkih primerih serumskih bolezni/serumskih bolničnih podrobne reakcije, anafilične reakcije in ulcerativne keratitisa. **Preveliko odmerjanje:** Za preveliko odmerjanje dupilumaboma ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja bolničnik nadziruje glede znakov in simptomov neželenih učinkov in nemudoma uvedete ustrezno simptomatsko zdravljenje. **Inkompatibilnost:** V primeru pomaganja studij kompatibilnosti zdravila ne smeri mešati z drugimi zdravili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem kolik domnevnom neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovensčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 5100, e-pošta: h-farmakovigilanca@azmp.si, spletna stran: www.azmp.si.

**Način in rezim izdaje zdravila:** Rp/Spec. **Velikost pakiranja:** 2 napolnjeni injekcijski brzigi ali 2 napolnjena injekcijska peresnika. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Pariz, Francija. **Datum priprave informacij:** 06/2022.

## **SPONZORJI**

AbbVie  
Beiersdorf  
Biogen pharma  
Eli Lilly  
Johnson & Johnson  
Lek  
L'oreal  
Medical intertrade  
Novartis  
Sanofi Aventis