

2023

1

Dermatologie pro praxi

www.solen.cz | www.dermatologiepropraxi.cz | ISSN 1802-2960 | Ročník 17 | 2023

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Specifika péče o děti s epidermolysis bullosa

Změna pohlaví a úspěšná biologická léčba těžké atopické dermatitidy

Biologikum bimekizumab cílící současně na IL-17A a IL-17F tlumí účinně poškozující zánět u nemocných s psoriázou

Imunoterapie nemelanomových nádorů kůže

Plantární hyperhidróza a zásady péče o nohy v podologické praxi

Psychodermatologie v dětském věku

FARMAKOTERAPIE

Prevence rakoviny kůže u rizikových pacientů

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Dupilumab v léčbě atopické dermatitidy

FIREMNÍ SDĚLENÍ

Možnosti řešení melasma a hyperpigmentací kůže

VE ZKRATCE

Alergická kontaktní dermatitida versus iritační kontaktní dermatitida



spiridea

Codexial Lipolotio Codexial Hydrolotio

Lipolotio
- lipofilní emulze

Hydrolotio
- hydrofilní emulze

**Velkoplošné
xerózy**

**Inovované Lipolotio
& Hydrolotio bez parfemace**

**Výborně se roztírá
a rychle vstřebává**

**Pro normální, suchou
až atopickou kůži**



400 ml

spiridea

Koupíte na www.spiridea.com

Spiridea s.r.o., Nobelova 28, 831 02 Bratislava 3



**Francouzská
kvalita**



**Koupíte v každé
dobré lékárně**

Špatná zpráva; možné reakce pacienta a jejich zvládání (2. část)

Michael Balint řekl, že lékař sám je neúčinnějším lékem, měl by tedy vědět, jak se dávkovat, jaké může mít vedlejší účinky a kdy se zdržet. Komunikace lékaře s pacientem by měla být v atmosféře důvěry a za těchto předpokladů je většinou špatná zpráva přijata v klidu, eventuální reakce se dostávají později.

Může se ale stát, že zpráva je natolik šokující, že reakce je velmi prudká. Uvedl bych příklad, který jsem prožil. Manželka mladšího věku šla dopoledne navštívit manžela na chirurgii a setkala se s ním ve chvíli, kdy ho odváželi do pitevny. Nevím, jakým způsobem jí to sdělili, když jsem se dostavil po deseti minutách, paní plakala, byla zcela dezorientovaná, nevěděla, kde je, jen několikrát opakovala, že musí po obědě pro dítě do školky. Jednalo se tedy o dissociativní poruchu. Situaci jsme vyřešili intravenózním bolusem 10 mg diazepam, pacientka na několik minut usnula, a když se probudila, byla už orientovaná, plně si vědomá tragické situace. Plakala, přijala však přiměřeně projevy soustrasti a odjela domů.

Období popření, které bylo zmíněno v minulé části, může trvat různě dlouho a lékař se může cítit bezmocný, když pacientovi navrhuje další postup

a ten se chová, jako by se nic nedělo. Je dokonce popsána řada případů, kdy pacient po týdnu řekne, že o tom nic neví, že ho nikdo neinformoval. On skutečně nelže, popření je velmi silná obranná hráz. Když se provalí, může se vyvalit vlna úzkosti, kterou je dobré zvládat jak psychotherapeuticky, tak mocně farmakoterapeuticky a neváhat sáhnout po vyšších dávkách benzodiazepinů na omezenou dobu. Na truchlení jsou ale farmaka neúčinná, je to přirozená reakce, kterou je optimální nechat proběhnout, a dovolit pacientovi, aby o traumatu hovořil. Je to nárok hlavně na čas. Pro tyto situace jsou velmi výhodné svépomocné skupiny.

Smlouvání je spíše smlouváním s osudem, ale ten není po ruce, takže pacient se obrací na doktora, což je velmi náročné. Atakuje to celou řadu našich pocitů, a ať chceme nebo ne, vynořuje se také naše bezmoc, což je zraňující. Není špatné tuto bezmoc s pacientem sdílet, a tím se projevit i lidsky, což je přínosné pro zkvalitnění vztahu i pro další postupy.

Agrese vychází ze zoufalství, a je proto moudré nebrat ji osobně, ačkoliv někdy může být osobně zaměřená (neudělali jste pro mě dost aj.). Je třeba nechat agresí ventilovat s vysvětlením, že chápou, že

to je reakce na neblahé zprávy a že mám také vztek, že nemohu udělat nic lepšího, než to, co dělám.

Deprese se nám jeví jako srozumitelná, měli bychom však být pozorní k tomu, zda jde o přechodný smutek, nebo propad do chorobné deprese, která není jen smutnou náladou, ale rozvrtem řídicích systémů, což průběh komplikuje. Americká kardiologická společnost docenila nebezpečí této poruchy pro další vývoj a nařídila položit všem pacientům po infarktu dvě zásadní otázky, které postihují nejdůležitější složku deprese, anhedonii, a které zní: Těšíte se dneska na něco? Těšíte se na něco v příštím období? Jestliže je na obě otázky záporná odpověď, je na místě úvaha o depresivní poruše a nutnost jejího řešení buď s vlastní dostatečnou znalostí, nebo konzultací psychiatra. Deprese je velmi častou komorbiditou a je podceňována. Její léčení přináší nejen zlepšení kvality života, ale řada antidepresiv má také analgetický efekt. Lidé v těžkých situacích často bilancují a úkol lékaře i dalšího personálu je pomoci nalézt opomíjené pozitivní stránky minulosti, které jsou významnou podporou.

MUDr. Radkin Honzák, CSc.

TIRÁŽ

Dermatologie pro praxi

Ročník 17, 2023, číslo 1

Redakční rada:

doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc., doc. MUDr. Dagmar Dittrichová, CSc., MUDr. Olga Filipovská, MUDr. Helena Korandová, CSc., MUDr. Alena Machovcová, MBA, MUDr. Miroslav Nečas, Ph.D., prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc., doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., MUDr. Lucie Růžičková Jarešová, MUDr. Jaroslav Strejček, CSc., MUDr. Jan Šternberský, CSc., MUDr. Martin Tichý, Ph.D., MUDr. Yvetta Vantuchová, Ph.D., MUDr. Petr Zajíc, MBA

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
IČ: 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

JUDr. Klára Černošková, cernoskova@solen.cz
tel.: 725 382 744

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děrešová, deresova@solen.cz

Obchodní oddělení:

Ing. Martina Osecká, osecka@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel.: 233 340 201, mob.: 724 984 450

Předplatné v ČR:

Cena předplatného za 4 čísla včetně supplement na rok 2023 je 800 Kč, cena elektronického předplatného je 480 Kč. Časopis můžete objednat: na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz, telefonem: 585 204 335

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem 17203.

ISSN print 1802-2960, ISSN online 1803-5337

Citační zkratka: Dermatol. praxi.

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Českoslovacca a v databázi EBSCO.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat.

Na otištění rukopisu není právní nárok.

SLOVO ÚVODEM

- 3 MUDr. Radkin Honzák, CSc.
Špatná zpráva; možné reakce pacienta a jejich zvládnání (2. část)

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 8 Mgr. Petra Šimánková
Specifika péče o děti s epidermolysis bullosa
- 13 MUDr. Monika Hudymačová
Změna pohlaví a úspěšná biologická léčba těžké atopické dermatitidy
- 16 prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.
Biologikum bimekizumab cílící současně na IL-17A a IL-17F tlumí účinně poškozující zánět u nemocných s psoriázou
- 20 MUDr. Miroslav Důra, Ph.D.
Imunoterapie nemelanomových nádorů kůže
- 26 Mgr. Jaroslav Fešar, MBA
Plantární hyperhidróza a zásady péče o nohy v podologické praxi
- 29 MUDr. Hana Obluková
Psychodermatologie v dětském věku

FARMAKOTERAPIE

- 33 MUDr. Radana Dwayebová
Prevence rakoviny kůže u rizikových pacientů

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

- 38 MUDr. Radek Litvík
Dupilumab v léčbě atopické dermatitidy

FIREMNÍ SDĚLENÍ

- 42 MUDr. Lucia Mansfeldová
Možnosti řešení melasma a hyperpigmentací kůže

VE ZKRATCE

- 49 MUDr. Alena Stumpfová
Alergická kontaktní dermatitida versus iritační kontaktní dermatitida

INFORMACE

- 56 doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.
Teledermatologie na 26. mítinku Evropského dermatologického fóra (EDF) – Montreux, 19.–21. 1. 2023

Taltz v inovovaném složení bez citrátu: co přináší vašim pacientům?

taltz®
(ixekizumab)

Nyní BEZ CITRÁTU

Stejná účinná látka ixekizumab
bioekvivalentní k původnímu složení léku¹

Konzistentní bezpečnostní profil
bez nových bezpečnostních signálů^{1,†}

Redukce bolesti v místě vpichu o 86 %
podle hodnocení na stupnici VAS¹

Hodnocení bolesti na stupnici VAS podle metody nejmenších čtverců (LSM) bylo při Taltzu bez citrátu 3,5 mm v porovnání s 25,2 mm při původním složení Taltzu ($P < 0,0001$)

Zkrácený souhrn údajů o přípravku:

Taltz 80 mg injekční roztok. **Účinná látka:** Ixekizumabum 80 mg v 1 ml. **Indikace:** Léčba středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Léčba středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dětí ve věku od 6 let a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg a u dospívajících, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Léčba aktivní psoriatické artritidy (PsA) v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem u dospělých pacientů, kteří nereagovali dostatečně anebo nesnášejí jednu či více terapií chorobu modifikujícím antirevmatikem (DMARD). Léčba dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou, kteří nereagovali dostatečně na konvenční léčbu. Léčba dospělých pacientů s aktivní neradiografickou axiální spondylartritidou s objektivními známkami zánětu, kteří nereagovali dostatečně na léčbu NSAID. **Kontraindikace:** Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění:** Opatrnost u pacientů s významnou chronickou nebo rekurentní infekcí. Pacienty poučit, aby v případě nastupující infekce vyhledali lékaře, a přípravek vysadit, pokud pacient neodpovídá na standardní léčbu. Taltz nepodávat pacientům s aktivní tuberkulózou. Před nasazením přípravku u pacientů s latentní TBC zvážit antituberkulózní terapii. Existuje riziko časných i pozdních hypersenzitivních reakcí, včetně anafylaxe, angioedému a kopřivky. V případě závažné hypersenzitivní reakce ihned přípravek vysadit a zahájit odpovídající léčbu. Ixekizumab se nedoporučuje pro pacienty se zánětlivým střevním onemocněním (IBD), včetně Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. V případě příznaků IBD ukončit podávání ixekizumabu a začít s nezbytnou léčbou. Taltz nemá být používán v kombinaci se živými vakcínami. Taltz je v podstatě „bez sodíku“. **Nežádoucí příhody:** Nejčastěji byly hlášeny reakce v místě injekce a infekce horních cest dýchacích. Dále byly hlášeny plísňové infekce, herpes simplex, chřipka, rinitida, orální kandidóza, konjunktivitida, celulitida, neutropenie, trombocytopenie, angioedém, anafylaxe, orofaryngeální bolest, nauzea, IBD, kopřivka, vyrážka, ekzém a kandidóza jícnu*. **Interakce:** Neuvádí se. **Dostupné lékové formy:** Balení s 2 předplněnými pery (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkování a způsob podání: Ložisková psoriáza dospělých:** 160 mg ve formě subkutánních injekcí (dvě injekce po 80 mg) v týdnu 0 následované dávkou po 80 mg s.c. v týdnech 2, 4, 6, 8, 10 a 12. Poté udržovací terapie v dávce 80 mg s.c. každé 4 týdny (Q4W). **Ložisková psoriáza u dětí (≥ 6 let věku):** Tělesná hmotnost 25-50kg: úvodní dávka 80 mg s.c., poté 40 mg s.c. Q4W. Tělesná hmotnost > 50kg: úvodní dávka 160 mg (dvě s.c. injekce po 80 mg), poté 80 mg s.c. Q4W. 40mg dávky musí být připravovány a podávány vyškoleným zdravotnickým pracovníkem s použitím přípravku Taltz 80 mg/1 ml v předplněné injekční stříkačce. **PsA a Axiální spondylartritida (radiografická a neradiografická):** 160 mg (dvě s.c. injekce po 80 mg) v týdnu 0, poté 80 mg Q4W. U pacientů s PsA a současnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou je doporučené dávkování stejné jako u ložiskové psoriázy. Roztok se nesmí protřepávat. O dávkování u osob ≥75 let jsou k dispozici pouze omezené informace. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během a alespoň 10 týdnů po ukončení léčby používat antikoncepci. Taltz se doporučuje nepoužívat během těhotenství. Je nutné rozhodnout, zda ukončit kojení nebo Taltz vysadit. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C). Chraňte před mrazem a před světlem. Taltz může být uchováván mimo chladničku po dobu až 5 dnů při teplotě do 30°C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1085/002. **Poslední revize SPC:** 12.1.2023.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění s omezením. S úhradou přípravku v konkrétní indikaci se seznamte na www.sukl.cz.

Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku - úplné znění obdržíte na www.sukl.cz anebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111.

Výsledky studie bioekvivalence prokázaly, že složení bez citrátu je bioekvivalentní k léku s původním složením a nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v expozici ixekizumabu z hlediska plochy pod křivkou AUC, nejvyšší koncentrace léku C_{max} , a nebo mediánu času t_{max} ¹

¹Ve studii bioekvivalence byl výskyt nežádoucích reakcí (TEAE) během 85 dnů na Taltzu v původním složení 43,7 % a na Taltzu bez citrátu 26,9 %¹

VAS = vizuální analogová škála; LSM = metoda nejmenších čtverců; AUC = průměrná plocha pod křivkou; C_{max} = maximální sledovaná koncentrace; T_{max} = čas do dosažení maximální koncentrace; TEAE = nežádoucí reakce po začátku užívání zkoumaného léku.

Zpracováno dle: 1. Chabra S, Gill BJ, Gallo G, et al. Ixekizumab Citrate-Free Formulation: results from two clinical trials. *Adv Ther.* 2022;39:2862-2872.

Tento materiál je určen odborníkům ve zdravotnictví.

ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: +420 234 664 111, www.lilly.cz

PP-IX-CZ-0900

Lilly

15.

konference Dermatologie pro praxi

**20. 4. 2023
OLOMOUC**

SOLEN MEDICAL EDUCATION



MÍSTO KONÁNÍ
CENTRAL PARK FLORA (hotel Flora)
Krapkova 439/34, 779 00 Olomouc



MÍSTO KONÁNÍ

- CENTRAL PARK FLORA (hotel Flora)
Krapkova 439/34, 779 00 Olomouc,
GPS: 49.5911222N, 17.2434653E

AKREDITACE

- Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Účast bude ohodnocena 6 kredity pro lékaře

ODBORNÝ GARANT KONFERENCE

- MUDr. Martin Tichý, Ph.D., Klinika chorob kožních a pohlavních FN Olomouc

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci od 1. 3. 2023: **800 Kč**
- při registraci na místě: **1 000 Kč**
- **50% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Klinikou chorob kožních a pohlavních FN Olomouc
- Markéta Slezáková,
slezakova@solen.cz, +420 721 135 146

Ve čtvrtek 20. dubna 2023 se můžete těšit již na 15. ročník konference Dermatologie pro praxi, která má v Olomouci svoji tradici a pravidelné účastníky jak z řad posluchačů, tak přednášejících. Při příležitosti tohoto „polokulatého výročí“ konference se již potřetí setkáme v příjemném prostředí hotelu Central Park Flora. Vzdělávací akce je určená především ambulantním dermatologům, ale samozřejmě jsou vítáni všichni lékaři se zájmem o dermatologii. Na účastníky čeká zajímavý program, ve kterém i letos dáme příležitost mladým dermatologům, bude i prostor pro terapeutické aktuality a široké publikum jistě ocení blok věnovaný estetické dermatologii.

Těšíme se společně s odborným garantem konference MUDr. Martinem Tichým, Ph.D., na setkání s Vámi

PROGRAMOVÉ BLOKY

- **Dětská dermatologie**
odborná garantka MUDr. Blanka Pinková, Ph.D.
- **Termální a netermální ztráty kožního krytu: vybrané kapitoly v interdisciplinární péči – dermatologie a popáleninové medicíny**
odborný garant doc. MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D., MBA, LL.M.
- **Varia I + II – terapeutické aktuality**
- **Estetická dermatologie**
odborná garantka MUDr. Martina Bienová, Ph.D.
- **Kazuistiky mladých dermatologů**
odborný garant MUDr. Viktor Palla

MOŽNOSTI REGISTRACE:

On-line: na <https://kongresdermatologie.cz/registrace/>

E-mailem: na kongres@solen.cz (v přihlášce je potřeba uvést jméno, příjmení, tituly, e-mailovou adresu, fakturační údaje a ČLK ID)

www.kongresdermatologie.cz



ODBORNÝ PROGRAM

GENERÁLNÍ PARTNER



HLAVNÍ PARTNEŘI

abbvie

NOVARTIS

Pierre Fabre
DERMATOLOGIE

sanofi



Aktuální program sledujte na

www.kongresdermatologie.cz

9:00 Zahájení

Dětská dermatologie

odborná garantka MUDr. Blanka Pinková, Ph.D.

- **Kůže novorozence** – Bučková H.
- **Biologická terapie u kongenitálních ichthyóz** – Pinková B.
- **I akné může někdy potrápit** – Honzíková K.
- **Zajímavé kazuistiky** – Kopuleťá J.

Termální a netermální ztráty kožního krytu: vybrané kapitoly v interdisciplinární péči – dermatologie a popáleninové medicíny

odborný garant doc. MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D., MBA, LL.M.

- **První pomoc a ambulantní ošetřování u popálenin** – Štětínský J.
- **Následky popálení – konzervativní a chirurgický management** – Zajíček R.
- **Toxická epidermální nekrolýza: State-of-the-art** – Lipový B.

Varia I.

- **Bimekizumab – cílená léčba psoriázy s unikátním mechanismem účinku** – Tichý M.
(přednáška podporovaná společností UCB, s. r. o.)
- **První zkušenosti z FN Olomouc s inhibítorem IL-17 A a IL-17** – Šternberský J.
(přednáška podporovaná společností UCB, s. r. o.)
- **Moderní léčba atopické dermatitidy u dětských pacientů** – Vavříková L.
(přednáška podporovaná společností sanofi-aventis, s.r.o.)
- **JAK, proč a kdy v atopické dermatitidě** – Tichý M.
(přednáška podporovaná společností AbbVie, s. r. o.)

Estetická dermatologie

odborná garantka MUDr. Martina Bienová, Ph.D.

- **Lipografting v běžné praxi plastického chirurga** – Stehlík D.
- **Moderní blefaroplastika a řešení pooperačních komplikací** – Zálešák B.
- **Naše zkušenosti s terapií frakčním CO₂ laserem** – Libigerová K., Karlová I.
- **Méně obvyklá injekční aplikace kyseliny hyaluronové** – Bienová M., Kučerová R.

Varia II.

- **Akné a mikrobiom** – Kučerová R.
(přednáška podporovaná společností Pierre Fabre Laboratories)
- **Novinky v léčbě generalizované pustulózní psoriázy** – Tichý M.
(přednáška podporovaná společností Boehringer Ingelheim, spol. s r. o.)
- **Otezla – bezpečná moderní perorální terapie psoriázy v běžné klinické praxi** – Šternberský J.
(přednáška podporovaná společností Amgen, s. r. o.)
- **Mezioborová spolupráce v léčbě PsA** – Žurek M.
(přednáška podporovaná společností Novartis, s. r. o.)

Kazuistiky mladých dermatologů

odborný garant MUDr. Viktor Palla

- **Záhadná norská nemoc** – Palla V.
- **Syndrom kalcifylaxe** – Pechová K.
- **Milia en plaque v netypické lokalitě** – Niesnerová M.
- **Nespecifický nález ve křtici** – Čarnogurská I.
- **Celotělový exantém u 87leté pacientky** – Chau K.M.

17:45 Losování ankety, závěr konference

Specifika péče o děti s epidermolysis bullosa

Mgr. Petra Šimánková

Slezská univerzita v Opavě, Fakulta veřejných politik, Ústav nelékařských zdravotnických studií, Opava

Děti s epidermolysis bullosa (EB) tvoří vzácnou populaci s vysokou morbiditou a mortalitou. EB má hluboký dopad na každodenní život pacienta a členů rodiny, na fyzické, psychické i duševní zdraví dítěte včetně narušení jeho sociálních vztahů. Je běžné, že o pacienty s EB pečují zdravotníci, kteří nejsou specializovaní na tuto vzácnou poruchu. Zdravotníci edukují rodiče o bezpečnostních a preventivních krocích v péči o dítě s EB, o tom, jak s dítětem zacházet, jak rozeznat vlastnosti rány, jak o rány pečovat, jak dítě kojit, krmit atd. Prohloubení znalostí všech zdravotnických pracovníků o problematice EB včetně věku v době klinické diagnózy a závažných klinických příznacích podpoří optimalizaci zdravotní péče a ošetrovatelských postupů a přispěje ke zlepšení kvality života dětských pacientů s EB.

Klíčová slova: epidermolysis bullosa, děti, prognóza, komplikace, ošetrovatelská péče.

Care for children with epidermolysis bullosa

Children with epidermolysis bullosa (EB) are a rare population with high morbidity and mortality. EB has a profound impact on the daily life of the patient and family members, on the child's physical, psychological and mental health, including disruption of social relationships. It is common for EB patients to be cared for by health professionals who are not specialized in this rare disorder. Health professionals educate parents about safety and preventive steps in caring for a child with EB, how to treat the child, how to recognize the characteristics of a wound, how to care for wounds, how to breastfeed and feed the child, etc. Increasing the knowledge of all healthcare professionals on EB issues, including age at clinical diagnosis and severe clinical signs, will support the optimisation of healthcare and nursing practices and contribute to improving the quality of life of paediatric patients with EB.

Key words: epidermolysis bullosa, children, prognosis, complications, nursing care.

Úvod

Epidermolysis bullosa je heterogenní skupina vzácných genetických puchýřovitých onemocnění na kůži, způsobených mutacemi ve strukturálních proteinech kůže v důsledku štěpení v bazální vrstvě keratinocytů. Je charakterizovaná mukokutánní křehkostí s tvorbou puchýřů na kůži i slizničním epitelu i po minimálním traumatu. U generalizované těžké formy jsou puchýře přítomny již při narození nebo se projeví v novorozeneckém období. Plného rozsahu celé řady potenciálně závažných komplikací děti často dosahují během školního věku a adolescence (1, 2, 3).

Zvýšeně náchylná k tvorbě puchýřů jsou části těla přirozeně vystavená i relativně malému mechanickému namáhání nebo tření, jako jsou kolena, lokty, chodidla a ruce. Bolestivé puchýře se objevují také na kůži kolem ústní a nosní dutiny, prstech na rukou a nohou a na sliznicích horních cest dýchacích. U některých typů se puchýře hojí bez významných jizev (3–6). Klinické spektrum EB sahá od lokalizované až po rozlehlé kožní i slizniční léze s častými rozsáhlými multisystémovými extrakožními postiženími, vznik potenciálně závažné formy rakoviny kůže – spinocelulárnímu karcinomu, který

může být pro pacienty smrtelný ještě před dosažením věku 30 let (2, 7). Onemocnění může být v kterémkoli čase mezi dětstvím a dospělostí doprovázeno nástupem progresivní svalové dystrofie a kardiomyopatie (7). Mezi další rysy tohoto onemocnění a jeho forem patří vrozená lokalizovaná absence kůže (aplasia cutis congenita), milia, dystrofie nehtů, zjizvená alopecie, hypotrichóza, pseudosyndaktylie a svalové kontraktury (8, 9). V důsledku poškození orodentální a gastrointestinální sliznice se děti s EB vyznačují neprospíváním, anemií, opožděným růstem a většina má problémy se zaváděním tuhé

stravy. Typický je také těžký nedostatek vitamínu D, vedoucí k osteoporóze. Celkové opoždění tělesného vývoje a často téměř úplná absence pevné stravy vedou k malformacím čelistí (10). Onemocnění patří u dětí mezi nejčastější prekancerózní léze sliznice dutiny ústní, známé jako premaligní poruchy s různou frekvencí (11). Ve vývoji plodu a dítěte je definující obecně daná doba 1 000 dní. Prakticky začíná v době početí a končí po 2 letech života. S výjimkou množství vyvolávajících faktorů (strava, léky, prostředí aj.), je zvláštní pozornost věnována stresu matky v průběhu těhotenství a v předporodním období. Jako tzv. důležitý spouštěč bulózních kožních onemocnění je v posledních letech stále častěji zdůrazňována výživa dítěte (12).

Dělení onemocnění EB

Na základě úrovně tkáňové separace v dermální-epidermální junkci je EB kategorizována a projevuje se v různých formách. Existují čtyři hlavní typy a více než 30 podtypů s různou klinickou závažností. Je důležité zdů-

raznit heterogenitu v projevech a prognóze napříč různými subtypy EB. Základním mechanismem je defekt v uchycení mezi nebo uvnitř epidermis a dermis kůže. Puchýře a eroze kůže, doprovázené bolestí a/nebo svěděním, jsou však společnými rysy téměř všech subtypů EB (2, 3, 6).

Na základě úrovně tvorby puchýřů jsou diagnostikovány čtyři hlavní typy EB (tab. 1).

Další subklasifikace zohledňují klinické fenotypové rysy, jako je distribuce (lokalizovaná vs. generalizovaná), relativní závažnost kožního a extrakutánního postižení, způsob přenosu a zapojený specifický gen (7, 13). Závažnost EB se může pohybovat od mírné až po fatální. Jednou ze závažných a nejčastějších extrakutánních komplikací u pacientů s EB je sepse (6, 7). U některých typů a podtypů EB mohou nastat závažné komplikace v oku, uchu, nose, horních cestách dýchacích, gastrointestinálním a urogenitálním traktu, ankyloglosie, onychodystrofie, syndaktylie a alopecie (6). Prognóza mírnějších forem je dobrá (5, 10, 13, 16).

Diagnostika

V současnosti lze první podezření na EB vyslovit již při prenatálním sonografickém vyšetření. Mezi charakteristické prenatální nálezy patří polyhydramnion s echogenní plodovou vodou, zvětšený žaludek, deformace uší, omezená pohyblivost končetin, ohnuté a zkrácené končetiny, dlouhé kosti a hypotrofické svaly. Diagnóza může být potvrzena prenatálně také genetickým testováním nebo kožní biopsií plodu (3, 12, 15). Včasně stanovení přesné diagnózy po narození je zásadní krokem v přístupu k dítěti s podezřením na EB a poskytne neocenitelné prognostické informace. Na základě klinických příznaků by mělo být v rané fázi provedeno imunofluorescenční mapování a molekulárně genetická diagnostika, aby se určil přesný podtyp nemoci a umožnilo se genetické poradenství a nastavení precizní medicíny (7). Pokud je to možné, laboratorní diagnostika by měla být provedena ve specializovaném centru pro EB. Pro genetické vyšetření je třeba získat vzorek krve dítěte

Tab. 1. Typy EB

Typ onemocnění	Místo roviny štěpení v kůži	Typický obraz
Epidermolysis bullosa simplex (EBS)	Intraepidermální – v pokožce epidermis	Existuje široké spektrum klinické závažnosti od drobných puchýřů na chodidlech až po podtypy s extrakutánním postižením a letálním výsledkem. Puchýře a bolest jsou často omezeny především na akrální oblasti – u lokalizovaného podtypu. Rány nejsou chronické, jsou povrchní, erozivní a fragilní, hojení je většinou bez jizev, s pigmentovými změnami. V kojeneckém věku bývá postižení kůže rozsáhlé a zasahuje i ústní dutinu. Křehkost kůže má tendenci se časem zlepšovat, zatímco opakující se palmoplantární puchýře vedou k bolestivé fokální nebo difúzní keratodermii. Pacienti mají normální délku života, ale jejich kvalita života a každodenní aktivity mohou být výrazně narušeny (2, 3, 13).
Dystrofická epidermolysis bullosa (DEB)	Sub-lamina densa – mezi epidermis a dermis kůže	Jak u dominantní DEB (DDEB), tak recesivní DEB (RDEB), se novorozenci často rodí s puchýři nebo s oblastmi vrozené absence kůže. Dystrofická, recesivní EB je charakterizována tvorbou rozsáhlých hemoragických puchýřů na kůži, hlavně na místech vystavených traumatu, jako jsou ruce, nohy, lokty a kolena, a na sliznicích těsně pod lamina densa v nejpovrchnější části dermis. Puchýře se snadno otevrou a odhalí krvácející eroze, které se hojí patologickým atrofickým jizvením. Právě patologické jizvení odlišuje dystrofickou EB od ostatních typů EB. U DEB jsou v oblastech zhojených puchýřů specifickým nálezem milia (3, 6, 7, 14). Rány se mohou opakovat na stejných místech vystavených opakovanému traumatu a v průběhu onemocnění se mohou stát chronickými. Dystrofická EB, dominantní i recesivní, může být spojena s extrakutánními projevy včetně muskuloskeletálních deformit. Většina těchto muskuloskeletálních komplikací je získaná. Formy RDEB jsou obvykle více generalizované a charakteristické jizvení ran vede k progresivní fúzi prstů na rukou a nohou (pseudosyndaktylie), což má za následek deformity tzv. „rukavic“ a kloubní kontraktury, stejně jako rozsáhlé postižení sliznic dutiny ústní, jícnu aj. V literatuře jsou také popisovány neobvyklé abnormality, jako vrozená brachydaktylie oboustranných velkých prstů. Těžké recesivní DEB (RDEB) jsou doprovázeny četnými komplikacemi – sepse, neprospívání, těžká anémie, karcinom, vedoucí ke snížení délky života a časně smrti. Ačkoli je recesivní DEB (RDEB) považována za kožní onemocnění, nejnovější údaje podporují základní systémové imunologické defekty (3, 6, 14, 15).
Junkční epidermolysis bullosa (JEB)	Intra-lamina lucida – mezi epitelem a podkladovou pojivovou tkání	Tento typ autozomálně recesivního onemocnění je charakterizovaný kožními puchýři s rovinou štěpení přes lamina lucida zóny kožní bazální membrány. Je méně častý než simplexní nebo dystrofické typy EB. Rozsáhlé variabilní chronické kožní a slizniční rány s bujnou granulační tkání často postihující obličej, okcipitální oblast, oblast plen a končetiny se hojí s pigmentovými změnami a s jizvami. U intermediárních a lokalizovaných subtypů se objevuje dystrofie sliznic, ztráta nehtů a ztráta vlasů. Těžké podtypy JEB, způsobují významné neprospívání a sepse, které mohou být v kojeneckém věku pro dítě letální (2, 3).
Kindler EB (KEB, dříve Kindlerův syndrom)	Variabilní – epidermis, lamina lucida, lamina densa	KEB je vzácný typ EB. V raném věku se objevuje fragilita akrální kůže a eroze s krustami. Vzhledem k tomu, že se křehkost kůže s věkem snižuje a sklon k tvorbě puchýřů s věkem také klesá, jsou chronické rány u tohoto typu EB vzácné. Postupem času se objevuje fotosenzitivita, poikiloderma (hypopigmentace, hyperpigmentace, teleangiektázie) a atrofické jizvy (2, 3, 6, 7, 15).

nebo alternativně sliny či buklální stěr od dítěte a případně i od obou rodičů. Nutná je kožní biopsie z čerstvé (méně než 12 hodin) nebo indukované puchýřovité kůže. Všechny biopsie musí být odebrány z okraje nově vyvolaných puchýřů v dříve nepostížené kůži (17). Lokální anestetické krémy mohou vyvolat umělé rozštěpení epidermis a je třeba se jim před biopsií vyhnout (3, 7, 18). Přesná genetická diagnostika pomáhá při poradenství rodině ohledně prognózy u postiženého dítěte a při určení možné míry rizika postižených dětí v budoucích těhotenstvích (19). Rozlišení hlavních typů EB v novorozeneckém období na základě klinických příznaků je extrémně nespolehlivé. Zejména u novorozenců však ani na základě genetického vyšetření, které potvrdí diagnózu, nelze vždy určit přesnou prognózu onemocnění (3). Všechny děti s EB mají větší či menší stupeň křehkosti kůže a sliznic. Proto je nutné, aby všichni, kteří pečují o tyto děti, byli včas upozorněni na riziko poškození, puchýřů a ran vzniklých i při šetrném zacházení. Každý pacient nebo rodiče dětí s EB by po stanovení diagnózy měli být vybaveni pohotovostní kartou specifickou pro onemocnění, která obsahuje základní informace o nemoci a o lékařské a ošetrovatelské péči specifické pro danou formu EB (18, 20).

Léčba

V současné době neexistuje efektivní lék na EB ani žádná komplexní terapie, která by zcela kontrolovala související příznaky. Léčba je pouze podpůrná, symptomatologická. Pro zlepšení kvality a délky života pacientů je zásadní předcházet kožním infekcím, optimalizovat a stimulovat léčbu chronických zánětů ran a podporovat jejich fyziologické hojení (2, 5, 21, 22). Základ komplexní péče vyžaduje integraci multidisciplinární léčby zahrnující péči o rány, kožní defekty, prevenci a ochranu erodované kůže před traumatem, kontrolu bolesti a pruritu, prevenci infekcí a malignit zejména dlaždicobuněčného karcinomu, nutriční podporu a včasné rozpoznání a léčbu komplikací a sekundárních infekcí (2, 7, 23, 24). Ve vzácných případech je nezbytná chirurgická léčba, jako je debridement, transplantace kůže nebo jiné chirurgické zákroky (25). Konečným cílem

je potencionální genová terapie, která však zatím není plně k dispozici (12). Zcela zásadní pro prevenci bolesti, chronických ran, infekcí a jizvení je včasný záchyt nových puchýřů, které musí být co nejdříve vysušeny, aby se omezilo jejich šíření (2, 26). V praxi se vyskytují případy, které se v mnohém neshodují s popisem v literatuře, proto je nutné léčbu přizpůsobit a individualizovat podle specifík každého dítěte. Jedná se o obecný dlouhodobý proces optimalizace péče o konkrétního pacienta, na základě předvídatelného průběhu nemoci, který mimo jiné souvisí také s růstem a vývojem dítěte.

Nejčastější symptomy onemocnění

Pruritus

Přetrvávající svědění/pálení je vnímáno jako jeden z prominentních příznaků mezi morbiditami napříč všemi subtypy EB, často refrakterních na lokální medikace. Mechanismus, který je příčinou svědění, není dostatečně objasněn. Svědění a pálení je způsobeno samotným onemocněním a také faktory, jako je zánět, teplo, velmi vysoká nebo nízká vlhkost prostředí, pocení, stres a současné užívání opioidů (1, 27–29). Chronický pruritus a s ním spojené často nepotlačitelné škrábání současně přispívá k dalším poraněním kůže a tvorbě nových puchýřů. Pacienti s EB uvádějí vyšší intenzitu svědění večer a v noci, což je často spojeno s potížemi s usínáním a neklidným spánkem. Vitamin D₃ hraje důležitou roli při hojení ran tím, že moduluje různé buněčné procesy, které ovlivňují epidermální homeostázu a imunitní reakce. Topická aplikace lokální masti s nízkými dávkami kalcipotriolu může urychlit uzavírání rány a významně redukovat svědění (28).

Možné postupy přispívající ke snížení pruritu:

- pro eliminaci pruritu platí nutnost pravidelné základní zevní terapie. K tomuto účelu je vhodné použití hydrofilních nebo lipofilních krémů s ureou v doporučených koncentracích dle věku a stavu pokožky;
- obdobně, jako při léčbě svědění u těžkého atopického ekzému, lze především na

končetiny, ale i v oblasti trupu přikládat mastné – vlhké obvazy;

- lokální antipruritika či lokální glukokortikoidy by měly být vzhledem k jejich atrofogennímu potenciálu používány pouze krátkodobě;
- farmakologické intervence běžně využívané při léčbě pruritu zahrnují např. sedativní a neseedativní antihistaminika a centrálně působící látky;
- obecně je doporučováno vyhýbání se dráždivým látkám a čištění pleti mírnými syndety – mýdly bez obsahu mýdla a alkalických složek s pH 5,5;
- vyhýbání se prostředí s příliš vysokou nebo příliš nízkou vlhkostí a teplotou;
- vyhýbání se nadměrnému pocení – důležité jsou vlastnosti oděvních i obvazových materiálů (savý materiál, pružný, velikost oblečení, tvar, tvrdost atd.);
- na svědivé rány používat obvazy z biosyntetické celulózy a hydrogelové fólie, následované pěnamy a upravenými absorpčními polštářky;
- používat techniky a obvazový materiál nepříliš těsnící končetiny a trup;
- edukovat rodiče ohledně technik eliminace škrábání se u dětí;
- nutné je včasné doporučení psychologické podpory, např. pro učení relaxačních technik nebo pro kognitivně behaviorální terapii (1–3, 6, 12, 27, 29–31).

Bolest

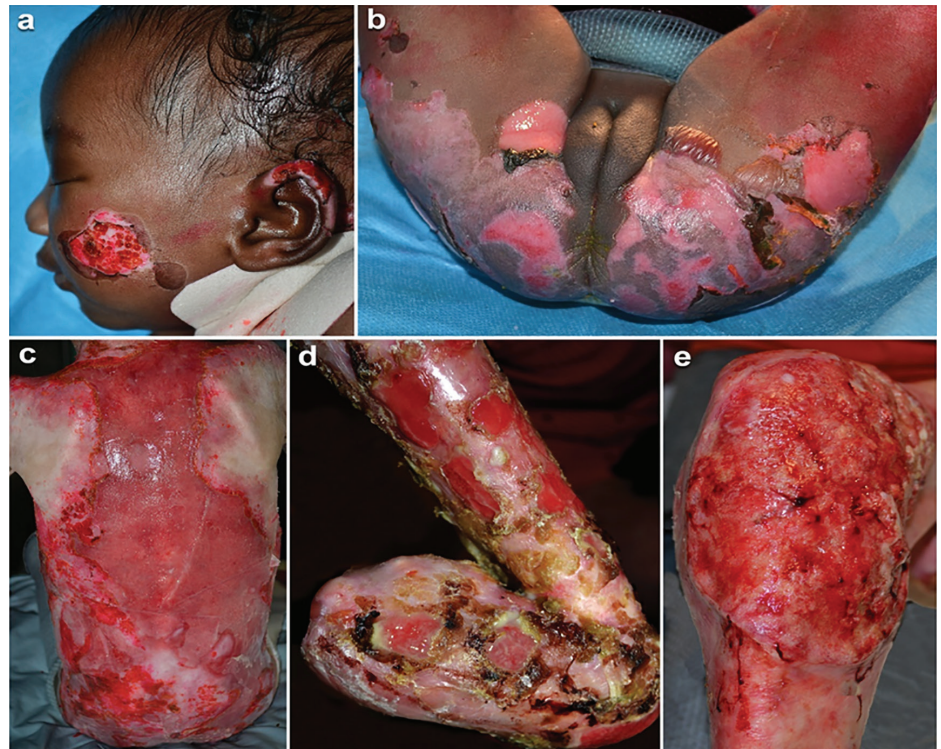
Obzvláště stresující a vyčerpávající pro děti i jejich rodiče je bolest, která může vážně ovlivnit kvalitu života a komplikovat každodenní aktivity dětí. Periinvenční akutní bolest koreluje se zákroky, převazy a manipulací nebo vzniká v důsledku tvorby a expanze bul a dráždění erozí na kůži i sliznicích. Zdroje chronické bolesti jsou dlouhodobě zanícené rány, kloubní kontraktury, bolesti kostí (2, 27). Kromě vleklé bolesti jsou chronické rány často kolonizovány patogenní mikroflórou, což vede k bakteriálním infekcím a celkový zánět ovlivňuje zpětně progresi hojení ran. Současně také opakované, byť nepatrné mechanické namáhání před dokončením procesu hojení ran významně snižuje potenciál kožní regenerace (32, 33). Časté bolestivé podněty jsou významně stresující se střednědobými až

dlouhodobými důsledky především pro kojení, pro jejich emoční a behaviorální vývoj. Léčba bolesti u dětí s EB je vysoce komplexní a vyžaduje jak medikamentózní, individuálně koordinované postupy, tak nemedikamentózní léčebné strategie. Dosavadní standardní léčebné postupy k prevenci bolesti při převazech spočívají v nastavení správné premedikace před výkonem a v aplikaci dostupných opioidních i neopioidních analgetik (nesteroidní protizánětlivá léčiva, metamizol, případně paracetamol). Viskózní lidokainový gel 2% vede k rychlé analgezií, ale může zpočátku bolest zhoršit (34, 35). Morfin neposkytuje adekvátní analgezií pro akutní procedurální bolest u předčasně narozených novorozenců. Topický ropivakain 0,2% se zdá být zajímavým kožním analgetikem s dobrou klinickou tolerancí a rychlou analgezií při výkonu převazu u dětských pacientů i u novorozenců (35, 36).

Další postupy přispívající ke snížení bolesti:

- pro hodnocení bolesti u malého dítěte před a po výměně obvazů je doporučeno použití věkově adekvátních škál bolesti (např. obličejová škála, vizuální analogová škála, numerická hodnotící škála);
- zásadní roli hraje prevence, včasná detekce, efektivní péče o rány na kůži, sliznicích, dutiny ústní a léčba infekcí;
- na rány používat vhodnou techniku převazů a neadhezivní obvazy;
- pro minimalizaci bolesti, úzkosti a následné fobie dětí z převazu se tyto odstraňují výhradně ve vlhkém prostředí;
- odstraňování obvazů během koupele může dítěti zpříjemnit proces převazu ran, voda může pomoci rozpustit přilnavé krusty. Neexistuje žádný zavedený standard péče týkající se frekvence koupání. Během hospitalizace je doporučeno koupání každý den nebo každý druhý den při výměně obvazů;
- s opatrností odstraňovat ulpívající náplasti např. také ve vodní lázni nebo za pomoci prostředků na bázi 100% silikonů (sprej, napuštěný polštářek aj.);
- před zahájením koupelí nebo převazů je nutné vyčkat účinku analgetik, která byla použita také s ohledem na cestu aplikace;

Obr. 1. Klinické příznaky EB. a) Eroze na levé tváři a uchu u novorozence postiženého junctional epidermolysis bullosa (JEB). b) Léze na hýždích a genitální oblasti u stejného pacienta. c) Eroze na zádech dítěte (8 let) s recesivní dystrofickou epidermolysis bullosa. d) Deformace palčáků v důsledku úplného syndaktylie a chronické eroze s četnými krustami na ruce a předloktí 17letého chlapce s recesivní dystrofickou bulózou epidermolysis. e) Spinocelulární karcinom na levém kolenu (stejný pacient)
Zdroj obrázku: Retrosi et al. 2022. Dostupné z: doi:10.1186/s13052-022-01252-3



- pro eliminaci anxiolýzy před převazem je vhodné sedovat dítě benzodiazepiny. Midazolam je lék s rychlým nástupem účinku a malým počtem nežádoucích účinků, který lze použít perorálně, intravenózně nebo intranazálně dle indikace lékaře (2, 3, 5, 18, 27).

Rány

Adekvátní posouzení rány a její morfologie (neporušené puchýře versus eroze; chronická versus akutní; exsudativní versus neexsudativní) je zásadní determinant pro nastavení komplexního plánu péče. Obvazy chrání kůži jako fyzická bariéra, snižují riziko infekce rány a zajišťují prostředí příznivé pro hojení ran. Specifické aspekty režimu ošetřování rány, jako je četnost výměny obvazů a typy používaných pomůcek se u jednotlivých osob liší v souvislosti s rozsahem postižení, charakteristiky rány, preferencí pacienta a přítomnosti či nepřítomnosti infekce. Pro minimalizaci antimikrobiální rezistence jsou preferenčně aplikována lokální antiseptika nebo lokální antibiotika. V případě neefektivní lokální léčby jsou pacienti s EB léčeni systémovými antibiotiky na základě verifikace výsledků

bakteriální kultivace. Nejčastějším původcem zánětu je zlatý stafylokok, *Streptococcus species* a *Pseudomonas aeruginosa*. Systémové infekce jsou méně časté, nejčastěji vznikají na základě kožní infekce. Z důvodu chronické podvýživy a oslabení imunitního systému organismu mohou imunosuprimované dítě ohrozit na životě (5, 27). Bakteriální rezistence vůči antibiotikům stále narůstá, což obecně vyvolává vážné obavy (5, 21). Pro hojení ran má zásadní význam udržování adekvátní výživy dítěte. Management řízení výživy u dětí s EB je velmi komplikovaný, především kvůli vysokým kalorickým nárokům sekundárně způsobeným zrychleným hojením ran, opakovanými ztrátami krve a bílkovin přes rány a nízkým příjmem často způsobeným prolongovanou dysfagií a zácpou. Také deplece železa, zinku, selenu, folátu a vitaminů A, D a B₆ se významnou měrou podílí na zhoršeném hojení ran, osteoporóze a poruchách metabolismu (1, 3, 6, 12, 27).

Další doporučení pro prevenci vzniku ran a jejich hojení:

- je třeba včas zajistit správnou péči o ránu a techniku převazů;

- u většiny případů je vhodná lokální péče o rány pomocí vazelínové gázy nebo podobných obvazů, které jsou dostačující k ochraně kůže před traumatem a k udržení vlhkého prostředí pro hojení ran;
- k převazům otevřených neexsudativních ran užívat neadhezivní primární obvaz, neadherentní pěny, modifikované absorpční polštářky, lipidokoloidní obvazy. Např. Duoderm Extra thin se doporučují pro minimálně exsudativní rány, které mohou pomoci při symptomatické úlevě;
- pro ošetření puchýřů je doporučováno pomocí sterilní jehly velkého průsvitu puchýř propíchnout skrz rovnoběžně s kůží. Punkci puchýře lze provést na více místech a následně jemným tlakem za pomoci sterilní gázy puchýř drenážovat. Vrchol puchýře ponecháme na místě, pro minimalizaci infekce a přirozený krypt (2, 12, 18, 20, 26, 37).
- k urychlení kožně-epidermálního hojení je vhodné využití biomateriálů na bázi kolagenu. Zkrácení doby hojení pomocí kolagenových membrán snižuje riziko dalších septických komplikací, dehydratace a hydroelektrolytické nerovnováhy;
- sekundární obvazy mohou být přiloženy přes primární obvazy tak, aby se zajistilo další odpružení. Je vhodné přikládat obvazy i k překrytí kostních výběžků;
- u starších dětí se doporučuje používat speciální obuv a ochranu v oblasti kolen, aby se zabránilo vzniku puchýřů;
- je třeba zvážit umístění lézí a potřebu ochrany dalších predilekčních míst puchýřů;
- každá nehojící se rána trvající déle než 6 měsíců by měla být posouzena z hlediska rizika vzniku dlaždicobuněčného karcinomu;
- korekce anemie a vysoce kalorická strava vytváří podporu rychlého hojení ran;
- při manipulaci s dítětem je nutná eliminace mechanického tření a namáhání pokožky střížní silou – nešetné posouvání, smýkání nemocného po podložce. Pokud je to možné, zdravotnický personál by se měl vyhnout také používání pevných skluzavek k bočnímu přesunu pacientů i zvedání pacienta z lůžka, sedačky aj;
- novorozence a kojence je nejbezpečněji zvedat na polštáři nebo podložce, aby nedošlo k poškození či erozi kůže tlakem;
- je-li to možné, je třeba se vyhnout či eliminovat použití lepení např. kanyl, nazogastričních sond, EKG svodů apod;
- při monitorování krevního tlaku lze pro podložení manžety použít měkkých bavlněné tkaniny;
- monitorování saturace krve kyslíkem by mělo být prováděno pomocí jemné svorky. Je-li to možné, je vhodné se vyhnout kontinuálnímu měření a měnit místa přiložení svorky;
- při aplikaci kyslíku musí být kůže pacienta chráněna obvazy, aby nedošlo k poškození obličejovými maskami;
- u dítěte v bezvědomí by oční víčka neměla být zalepena páskou, do spojivkového

vaku je nutno aplikovat dostatečné množství oční masti a oči promazat;

- čistě explorativní invazivní vyšetření (např. katetrizace moči, cystoskopie, laryngobronchoskopie) bez terapeutického účinku, je třeba pečlivě zvážit a pokud je to možné, požádat o radu referenčního centra pro EB;
- je třeba se vyhnout použití sběrných (adhezivních) sáčků na moč u dětí. Odběr provádíme pokud možno čistým zachytem vzorku tak, aby nedošlo k poškození kůže;
- při venepunkci lze jako alternativu turniketu použít jemné ruční uchopení kolem paže s vyloučením stříhového namáhání pokožky (1, 3, 12, 18, 27, 31).

Závěr první části

Epidermolysis bullosa je porucha vyznačující se tvorbou puchýřů na kůži a sliznicích po minimálním traumatu. Dokonce i ty nejručnější postupy při péči o dítě, pokud nejsou prováděny správně, mohou způsobit rozsáhlou ztrátu kožního krytu, tvorbu bul, bolest, infekci a zjizvení.

První polovina tohoto příspěvku poskytlá přehled klinického obrazu EP včetně typů onemocnění a souvisejících symptomů a možných komplikací. Dále byla rozebrána léčba, prevence a nejčastější příznaky onemocnění – pruritus, bolest, kožní eroze a rány a doporučení pro jejich možné řešení s důrazem na praktické typy péče o tyto děti.

Ve druhém dílu příspěvku bude podán přehled komplikací týkajících se jednotlivých tělesných systémů, které onemocnění primárně či sekundárně postihuje – gastrointestinální komplikace, postižení rukou, nohou, pseudosyndaktylie, orodentální projevy onemocnění a komplikace, malnutrice, poruchy růstu, anémie a další, s doporučením praktických řešení. Protože je Epidermolysis bullosa heterogenní skupinou vrozených puchýřovitých onemocnění, která se obvykle projevuje v novorozeneckém období, bude se přehled týkat také rozšířených specifík péče o novorozence a kojence.

LITERATURA

1. Ott Hc, Eich C, Schriek K, Ludwikowski B. Epidermolysis bullosa hereditaria bei Schulkindern und Adoleszenten. *Der Hautarzt* [Internet]. 2016;67(4):279-286 [cited 2022-08-21]. ISSN 0017-8470. Available from: doi:10.1007/s00105-016-3774-6.
2. Retrosi Ch, Diociaiuti A, Ranieri C, et al. Multidisciplinary care for patients with epidermolysis bullosa from birth to adolescence: experience of one Italian reference center. *Italian Journal of Pediatrics* [Internet]. 2022;48(1) [cit. 2022-09-11]. ISSN 1824-7288. Available from: doi:10.1186/s13052-022-01252-3.
3. Has C, El Hachem M, Bučková H, et al. Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2021;35(12):2349-2360 [cit. 2022-08-24]. ISSN 0926-9959. Available from: doi:10.1111/jdv.17629
4. Ganani D, Malovitski K, Sarig O, et al. Epidermolysis bullosa simplex due to bi-allelic DST mutations: Case series and review of the literature. *Pediatric Dermatology* [Internet]. 2021; 38(2):436-441 [cit. 2022-08-21]. ISSN 0736-8046. Available from: doi:10.1111/pde.14477
5. Huitema L, Phillips T, Alexeev V, et al. Immunological mechanisms underlying progression of chronic wounds in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Experimental Dermatology* [Internet]. 2021;30(12):1724-1733 [cit. 2022-08-21]. ISSN 0906-6705. Available from: doi:10.1111/exd.14411.
6. Marchili Mr, Spina G, Roversi M, et al. Epidermolysis Bullosa in children: the central role of the pediatrician. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2022;17(1) [cit. 2022-08-22]. ISSN 1750-1172. Available from: doi:10.1186/s13023-021-02144-1
7. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, et al. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB more common than previously assumed? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2021;35(4):995-1006 [cit. 2022-08-22]. ISSN 0926-9959. Available from: doi:10.1111/jdv.17012.

Další literatura u autorky a na www.dermatologiepraxi.cz

Změna pohlaví a úspěšná biologická léčba těžké atopické dermatitidy

MUDr. Monika Hudymačová

Dermatovenerologické oddělení Slezské nemocnice v Opavě, p. o.

Prezentujeme případ mladého muže s těžkou formou atopické dermatitidy, který zároveň podstoupil změnu pohlaví z ženy na muže. Navíc v dobách exacerbací atopické dermatitidy (AD) klinický obraz erythrodermie s generalizovanou lymfadenopatií imitoval hematoonkologické onemocnění. Konvenční terapie imunosupresivy a kortikoidy se neobešla bez nežádoucích účinků a byla nevhodná pro další plánované plastické operace změny pohlaví. Jedinou účinnou léčbou je u pacienta biologická terapie dupilumabem.

Klíčová slova: atopická dermatitida, změna pohlaví, biologická léčba.

Gender reassignment and successful biological treatment of severe atopic dermatitis

We present the case of a young man suffering from severe atopic dermatitis, who also underwent gender reassignment from female to male. In addition, within the period of exacerbation of AD, the clinical picture of erythroderma with generalized lymphadenopathy mimics hemato-oncological disease. Conventional therapy with immunosuppressants and corticoids was accompanied by adverse effects and was unsuitable for further planned plastic surgeries for gender reassignment. The only effective treatment for the patient is biological therapy with dupilumab.

Key words: atopic dermatitis, gender change, biologic therapy.

Popis případu

32letý pacient s generalizovanou formou atopické dermatitidy (AD) poprvé navštívil Kožní ambulanci SN v Opavě v červenci roku 2012, tj. ve svých 22 letech.

Anamnéza: rodinná anamnéza pozitivní stran atopie. Bratr, dvojvaječné dvojče, se léčí se středně těžkou atopickou dermatidou. Osobní anamnéza zahrnuje hormonální terapie (testosteron) od roku 2009, dále operace pro změnu pohlaví v roce 2011 a 2012 (maspektomie, hysterektomie s adnexektomií, kolpektomie), v roce 2013 rekonstrukční plastika (faloplastika), dále pollinosis od roku 2013 (alergie na pylly břízy, epitelie kočky, roztoče) a od roku 2015 i alergické astma bronchiale. Lékové alergie neudává.

Nynější onemocnění: u pacienta se poprvé vyskytly projevy atopického ekzému v predilekční lokalizaci již v dětství, ale byly vcelku stabilní. Ve 22 letech (v červenci roku 2012) přichází na naši ambulanci pro generalizaci projevů a úporné svědění nereagující na intenzivní lokální léčbu a ani pravidelnou medikaci perorálními antihistaminiky. Další zhoršení nastává po operačních výkonech pro změnu pohlaví a po autonehodě na podzim roku 2013. Při exacerbacích těžké formy AD užíval krátkodobě (7–14 dnů) perorální kortikoidy v nízkých dávkách s uspokojivým efektem až do dubna 2014, kdy přichází pro erythrodermii, generalizovanou lymfadenopatii, splenomegalii, subfebrilie a subjektivními příznaky: noční pocení, únava,

slabost. V laboratorním nálezu byla výrazná eozinofilie (absolutní počet $1,64 \times 10^9/l$, fyziologické rozmezí $0,0-0,5 \times 10^9/l$) a zvýšený IgE v séru (nad 3 000 kIU/l, fyziologické rozmezí 0,0–100,0 kIU/l). Pro nedostatečný efekt léčby parenterálními i perorálními kortikoidy a antibiotiky byl pacientovi nasazen cyklosporin A v dávce 2,7 mg/kg/den. Před nasazením imunosupresiv byla vyloučena infekční etiologie lymfadenopatie a z indikace hematologa pacient podstoupil extirpaci lymfatické uzliny z levé axily. Vzhledem k histologickému nálezu z lymfatické uzliny – histiocytóza z Langerhansových buněk (syn. Histiocytosis X) jsme imunosupresivní terapii cyklosporinem A po konzultaci s hematologem po 5 týdnech ukončili. V kožní biop-

Obr. 1. Klinický obraz v r. 2017–2018 (terapie p. o. KS) EASI 29, DLQI 29, BSA 70 %



Obr. 2. Po 18 měsících léčby dupilumabem



Obr. 3. Dolní končetina, klinický obraz v r. 2017–2018 (terapie p. o. KS) EASI 29, DLQI 29, BSA 70 %



Obr. 4. Dolní končetiny, po 18 měsících léčby dupilumabem



sii nebyly přítomné známky Histiocytosis X, jen chronická superficiální dermatitis, ekzém. Pacient byl vyšetřen na pracovištích dermatologem a hematologem, kde byla provedena další kožní biopsie se závěrem chronický ekzém-dermatitis. Začátkem roku 2015 podstoupil PET CT vyšetření, které prokázalo hypermetabolismus glukózy pouze v početných lymfatických uzlinách a v kůži. Druhé čtení biopsie lymfatické uzliny bylo se závěrem dermopatická lymfadenopatie. Trepanobiopsie a flowcytometrie neprokázala hematoonkologickou diagnózu. Po lokální aplikaci topickými imunomodulátory měl

pacient iritační reakci. Navíc mu bylo v dubnu roku 2015 diagnostikováno středně závažné astma bronchiale. Lázeňská léčba na podzim roku 2015 byla s mírným a krátkodobým efektem na kůži, další fototerapie UVB 311 nm absolvována ambulantně, kůži iritovala s nutností léčby perorálními kortikoidy. Kožní nálezy a subjektivní příznaky jako svědění až bolesti kůže pacient psychicky nezvládal, medikoval antidepresivum (trazodon) a byla mu uznána plná invalidita (v roce 2016). Ve stejném roce byl opakovaně hospitalizován pro ekzema herpeticatum a další erythrodermii. Opět podstoupil biopsii kůže k vyloučení

Sézaryho syndromu, ze 3 míst se shodným závěrem histologického vyšetření – ekzém dermatitis. Terapie kombinací azathioprin a methylprednisolon nepřinesla očekávaný výsledek a měla nežádoucí účinky v podobě častých infekcí dýchacích cest, eczema moluscatum a impetiginizace s nálezem staphylococcus aureus ve stěru z kůže. Jinou léčbu než perorální kortikoidy (methylprednisolon střídavě v nízkých a středních dávkách) netoleruje. Ale i na této terapii subjektivní i objektivní nálezy není uspokojivý: BSA (body surface area) je 80 %, EASI skóre (eczema area severity index) je 29 – těžká atopická derma-

titida, DLQI (index kvality života) je 32 – velmi významné ovlivnění kvality života. Přetrvává elevace celkového IgE v séru 5 240 IU/l.

S ohledem na EASI skóre a splnění dalších vstupních kritérií, byl pacient indikován k biologické terapii a v březnu 2021 byla zahájena léčba dupilumabem, kterou toleroval bez komplikací již od zahájení, svědění postupně ustupovalo. Perorální kortikoidy postupně vysazovány v průběhu prvního měsíce biologické terapie. Účinnost léčby dupilumabem byla hodnocena v 16. týdnu, kdy EASI rozdíl je 80% a v 24. týdnu až téměř 100%. Zlepšila se také kvalita života, proto pacient začal vysazovat antidepresiva. Projevy astmatu se postupně zlepšily a pacient nemusel medikovat antileukotrieny a ani bronchodilatační inhalační léčbu. Na kůži se postupně odhojily i lichenifikova-

né lokality. Až na jednu recidivu herpes simplex po roce léčby žádné kožní komplikace nenastaly. V séru měříme pokles celkového IgE na 518 kIU/l.

Diskuze

Atopická dermatitida je chronické zánětlivé neinfekční onemocnění projevující se svěděním a suchostí kůže. Má chronicko-recidivující průběh a u některých lidí téměř kontinuální, jako to bylo v případě našeho pacienta. Zánět kůže bývá někdy tak rozsáhlý (generalizovaná erythrodermie), že i s reaktivní lymfadenopatií může evokovat diferencially-diagnostické rozvahy o hematologickém onemocnění. Změna pohlaví s sebou nese, kromě psychické zátěže, i zátěž pro organismus v podobě opakovaných chirurgických výkonů, které musí probíhat postupně a za kontinuální farma-

kologické léčby pohlavními hormony. Léčba těžké atopické dermatitidy se neobejde bez podávání imunosupresiv a kortikosteroidů, a to včetně jejich nežádoucích účinků. Jednou z cílených léčebných možností středně těžké a těžké atopické dermatitidy je biologická terapie plně humánní monoklonální protilátkou, která blokuje dráhu IL-4 i IL-13 – dupilumabem. Antagonista receptoru IL-4 působí na samou podstatu onemocnění (zánět typu 2) a nemá imunosupresivní potenciál. Náš pacient profituje z léčby 1,5 roku, a to jak po kožní, tak i po alergologické stránce (úplná remise alergického astmatu) a v neposlední řadě i po stránce psychické a pracovní.

Článek vznikl za podpory společnosti

sanofi-aventis, s. r. o.

MAT-CZ-2200942-1.0-10/2022

Chcete číst aktuální články časopisu Dermatologie pro praxi ON-LINE?

Řešením je ELEKTRONICKÉ PŘEDPLATNÉ

- na www.dermatologiepropraxi.cz ČTĚTE IHNEDE v podobě listovačky či ve formátu PDF
- bez přihlášení/předplatného jsou články přístupné až po 1 roce
- 4 čísla/rok – 480 Kč (vč. tematických příloh)

Objednávejte
v našem e-shopu →



www.solen.cz



Biologikum bimekizumab cílicí současně na IL-17A a IL-17F tlumí účinně poškozující zánět u nemocných s psoriázou

prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

Poškozující zánět u nemocných s psoriázou je pravděpodobně iniciován v kůži vzory vnitřního poškození a/nebo mikrobiální invaze, které jsou následně identifikovány receptory, prostřednictvím kterých jsou aktivovány nitrobuňkové signální dráhy vedoucí k přepisu několika set genů s prozánětlivými účinky. Výsledkem jsou aktivity buněk vrozené imunity a keratinocytů vedoucí k abnormální funkční polarizaci T lymfocytů. Klíčová je regulační osa IL-12/IL-23, v jejímž důsledku je abnormálně polarizován subset Th17 T lymfocytů. T lymfocyty Th17, TcR γ δ T lymfocyty, buňky ILC3, keratinocyty a další buněčné zdroje tvoří IL-17A a IL-17F zásadně se podílející na imunopatogenezi psoriázy. Biologická léčba bimekizumabem cílicí duálně na IL-17A a IL-17F významně tlumí poškozující zánět u nemocných s psoriázou.

Klíčová slova: psoriáza, poškozující zánět, funkční polarizace, T lymfocyty Th17, interleukiny 17A/17F, neutralizace, bimekizumab.

Immunopathological inflammation in patients with psoriasis is effectively reduced by bimekizumab treatment targeting simultaneously IL-17A and IL-17F

Immunopathological inflammation in psoriasis patients is probably initiated in skin by the presence of damage associated patterns and/or patterns of microbial invasion. These patterns are identified by receptors with subsequent activation of downstream signaling pathways ultimating in transcription of several hundreds proinflammatory genes in innate immunity cells and keratinocytes. Abnormal functional polarisation of T cells into Th17 subset is mediated by regulatory axis IL-12/IL-23. T cells of Th17 subset, TcR γ δ T cells, ILC3 cells and keratinocytes are rich source of IL-17A and IL-17F interleukines which playing the substantial role in immunopathogenesis of psoriasis. Bimekizumab, monoclonal antibody targeting dually both IL-17A/IL-17F has demonstrated excellent clinical impact on diseases activity in psoriasis patients.

Key words: psoriasis, inflammation, functional polarisation, T cells Th17, interleukin 17A/17F, neutralisation, bimekizumab.

Úvod

Psoriáza je systémové zánětlivé onemocnění s převahou projevů na kůži. Jde o nemoc s vysokou prevalencí, která představuje výraznou individuální i společenskou zátěž. Podle současných názorů sehrává v patofyziologii psoriázy zásadní úlohu poškozující zánět. Není jasné, co je jeho příčinou. Psoriázu je možné charakterizovat jako multifaktoriální onemocnění. Celogenomovými studiemi byly nalezeny geny, které zvyšují dispozici k rozvoji

psoriázy. Jedná se např. o gen kódující protein psoriasin a několik dalších. Samotná genetická dispozice však není dostačující podmínkou pro vznik a rozvoj poškozujícího zánětu u nemocných s psoriázou. Dalšími genetickými predispozicemi mohou být abnormity některých složek imunitního systému. Zde můžeme jmenovat antimikrobiální peptidy, zvláště cathelicidin a jeho štěpné produkty. Proměnnou může být snížená kapacita imunitního systému utvářet a udržovat normál-

ní kožní mikrobiotu. Je možné identifikovat abnormity v rámci vrozené imunity, např. spojené s tvorbou interferonů. U nemocných s psoriázou je zřejmě také porucha regulace funkční polarizace subsetů T lymfocytů (1).

Iniciace procesu bude nepochybně spojena s abnormitami kůže, ve které se pod vlivem vnějších i vnitřních faktorů vytváří ve zvýšené míře vzory vnitřního poškození DAMP (Damage Associated Molecular Patterns). Narušené bariérové funkce kůže umožňují invazi patogen-



prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové
jan.krejsek@fnhk.cz

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(1):16-19

Článek přijat redakcí: 24. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 13. 3. 2023

ních mikroorganismů, které vytvářejí unikátní vzory PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns). Vzory vnitřního poškození DAMP a vzory patogenní invaze PAMP jsou identifikovány receptory PRR (Pattern Recognition Receptors). Ty jsou vyjádřeny v největší míře na buňkách vrozené imunity, ale také na keratinocytech. Jsou lokalizovány rovněž nitrobuňčně v buněčných organelách nebo v cytoplazmě. Identifikace vzorů PAMP/DAMP receptory PRR spouští nitrobuňčné signální dráhy, které v důsledku vedou k aktivaci transkripčních faktorů, mezi kterými zaujímá ústřední postavení transkripční faktor NFκB. Ten po translokaci do jádra buněk stimuluje přepis několika set genů s převážně prozánětlivými a aktivními produkty, např. cytokiny. Vede také ke zmožení buněčného substrátu poškozujícího zánětu a jeho akumulaci v kůži. Nemocní s psoriázou jsou charakterizováni řadou komorbidit, jejichž jednotícím prvkem je poškozující zánět. Jedná se o nemoci kardiovaskulární, často provázející obezitu, metabolický syndrom, diabetes II. typu (2).

Koncept, ve kterém v patogenezi psoriázy zaujímá ústřední postavení poškozující zánět, odpovídá realitě. Důkazy přináší rychle se rozvíjející možnosti, jak cestou modulace poškozujícího zánětu lze pozitivně ovlivnit aktivitu psoriázy. Nejúčinnější léčebné modality cílí právě na poškozující zánět. Historicky první biologikum, které bylo použito pro modulaci poškozujícího zánětu vůbec, bylo biologikum cílící na efektorový prozánětlivý cytokin TNFα. Nověji se rychle rozšiřuje paleta monoklonálních protilátek, které specificky neutralizují některé efektorové nebo regulační prvky poškozujícího zánětu. Jedná se zejména o neutralizaci cytokinů nebo modulaci receptorů pro cytokiny (3). Cílem tohoto sdělení je popsat účinek nejnověji schváleného biologika pro léčbu psoriázy, bimekizumabu, který prokázal vysokou účinnost v léčbě psoriázy, jak doloženo klinickými studiemi. Budou diskutovány i mechanismy distribuce subkutánně aplikovaného biologika.

Psoriáza – abnormální polarizace funkčních subsetů T lymfocytů

V průběhu diferenciaci T lymfocytů, která se uskutečňuje v thymu, je každý jedinec

vybaven obrovským repertoárem T lymfocytů, které se odlišují svými receptory pro antigen (TcR). Tyto funkčně kompetentní zralé T lymfocyty označujeme jako T lymfocyty subsetu Th0. T lymfocyty rozpoznávají pouze antigenní fragmenty (peptidy) navázané na molekuly HLA, které byly zpracovány v buňkách prezentujících antigen. Jimi jsou různé subsety dendritických buněk, z nichž některé jsou přítomny i v kůži. Po rozpoznání antigenu prostřednictvím TcR při splnění všech dalších nutných podmínek, které představují kostimulační interakce a konkrétní cytokinové mikroprostředí zprostředkované dendritickými buňkami, dochází k aktivaci antigenem stimulovaného T lymfocytu a k jeho zmožení (klonální expanzi). Zmnožené T lymfocyty se v závislosti na momentálních potřebách organismu funkčně polarizují. V případě pomocných T lymfocytů vznikají základní subsety Th1, Th2, Th17 a Treg, které zajišťují různé funkce v obranném zánětu. Funkční polarizace je zajišťována nitrobuňčnými signálními drahami, které zahrnují transkripční faktory STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Velmi zjednodušeně lze říci, že subset Th1 prostřednictvím interferonu gamma zajišťuje cytotoxické aktivity namířené především proti virové invazi. Subset Th2 je nezbytný pro komplexní funkce B lymfocytů a reguluje je především prostřednictvím IL-4. Funkčně polarizovaný subset Th17, který tvoří různé formy IL-17, je odpovědný za bariérové funkce kůže a sliznic. Subset Treg je považován za regulační, homeostatický subset. Všechny tyto subsety se za normálních okolností vzájemně ovlivňují. Výsledkem je efektivní obrana proti invazi patogenů a řešení poškození vlastních struktur. To charakterizuje obranný zánět (2).

Výše stručně popsané procesy jsou mimořádně komplexní a komplikované, především s ohledem na regulace. Porucha funkční polarizace T lymfocytů, bez ohledu na její příčiny, může být důvodem přesmyku od zánětu obranného k zánětu poškozujícímu. Většina imunopatologických onemocnění člověka je v současné době charakterizována abnormitami ve funkční polarizaci T lymfocytů. Psoriáza je charakterizována abnormální funkční polarizací ke zvýšené aktivitě subsetů Th1, Th17 se sníženou aktivitou subsetu Treg. U psoriázy jsou nalézány abnormity

v regulační ose IL-12/IL-23. Přítomnost IL-12 je nezbytná pro funkční polarizaci do subsetu Th1. Interleukin-12 je unikátní svojí strukturou, protože se jedná o heterodimer složený z podjednotek p35/p40. Svoji biologickou aktivitu prokazuje po vazbě na odpovídající receptor, jehož prostřednictvím je aktivován transkripční faktor STAT4. Výsledkem je funkční polarizace do subsetu Th1. Interleukin-23 sdílí podjednotku p40 s IL-12. Je unikátní podjednotkou p19. Tento cytokin poskytuje dodatečné signály nutné pro úplnou funkční polarizaci do subsetu Th17. Zajišťuje také dlouhodobé přežívání T lymfocytů subsetu Th17. Pro iniciaci polarizace do subsetu Th17 je nutné prozánětlivé prostředí charakterizované přítomností IL-6 a IL-1beta. Zapojen je transkripční faktor ROR. Interleukin-23 je také nezbytný pro funkční polarizaci do subsetu Th22. Děje se tak prostřednictvím transkripčního faktoru AHR. Subset Th22 je odpovědný za tvorbu IL-22 a podílí se fyziologicky na zesílení bariérových funkcí kůže. Podstatnou úlohu regulační osy IL-12/IL-23 v patogenezi psoriázy dokládá účinnost biologik, která jsou schválena pro léčbu psoriázy. Na sdílenou podjednotku IL-12/IL-23, tj. p40 cílí ustekinumab. Unikátní podjednotka IL-23, tj. p19, je cílena několika biologiky, z nichž jako první byl schválen guselkumab (4). Dále se soustředíme na subset Th17, který podle současného stupně znalostí, představuje nejvýznamnější prvek v imunopatogenezi poškozujícího zánětu u nemocných s psoriázou (5).

Interleukin-17, receptory pro IL-17, působení v poškozujícím zánětu u psoriázy

Rodina cytokinů IL-17 je v porovnání s jinými cytokiny (interleukiny) v mnohém ohledu unikátní. Zahrnuje šest IL-17 označovaných IL-17A až IL-17F se známou molekulovou strukturou. V patogenezi psoriázy sehrávají zásadní úlohu IL-17A a IL-17F. Vytváří homodimery IL-17A/IL-17A, IL-17F/IL-17F a heterodimery IL-17A/IL-17F. Receptory pro IL-17 jsou trojího typu se společným řetězcem alfa, označeným jako IL-17RA. Homodimery a heterodimery IL-17A a IL-17F interagují s membránovým heterodimerem IL-17RA/IL-17RC. Buněčnými zdroji IL-17 jsou T lymfocyty polarizované do

subsetu Th17, T lymfocyty, které exprimují minoritní typ receptorů pro antigen, označovaný jako TcRgamma/delta. Tento receptor rozpoznává antigenní podněty, často mikrobiálního původu. Interleukin-17 produkují také buňky vrozené imunity, konkrétně makrofágy, mastocyty, ILC-3 a z efektorových buněk rovněž neutrofilní granulocyty (6). Bylo prokázáno, že v psoriatické lézi jsou přítomny buněčné zdroje jak IL-17A, tak IL-17F. IL-17A, tvořený především imunitními buňkami, je odpovědný za „iniciaci“ poškozujícího zánětu. V lézi je přítomen řádově více IL-17F. Ten je však biologicky podstatně méně potentní v porovnání s IL-17A. V psoriatické lézi nacházíme převážně homodimery IL-17F/IL-17F nebo heterodimery IL-17A/IL-17F. Keratinocyty odpovídají na přítomnost IL-17A a IL-17F de-regulovanou proliferací. Je také narušena diferenciace keratinocytů, jak doloženo z exprese keratinu Krt-16. V přítomnosti IL-17A/IL-17F se v psoriatickém ložisku ve zvýšené míře tvoří vzory vnitřního poškození DAMP. Konkrétně jde o antibakteriální peptidy, tj. defenzíny, katelicidin a jeho štěpný produkt LL-37. Abnormálně jsou uvolněny z poškozených buněk proteiny rodiny S100, konkrétně psoriasin (S100A7). Lokálně je zesílena produkce chemokinu CCL-20, odpovědného za akumulaci myeloidních dendritických buněk a T lymfocytů subsetu Th17. Tvorbou chemokinu CXCL-8 jsou atrahovány do léze neutrofilní granulocyty. Lokálně dochází ke zvýšené tvorbě regulačních cytokinů IL-12/IL-23, IL-17, IL-22, interferonu gamma a efektorových cytokinů, především TNF-alfa. Úlohu IL-17A a receptoru pro IL-17 v imunopatogenezi psoriázy opět můžeme docenit z léčebných účinků biologik schválených pro léčbu psoriázy. Na interleukin-17A cílí secukinumab a ixekizumab. Podjednotku IL-17RA receptoru pro IL-17 rozpoznává biologikum brodalumab (7).

Biologikum bimekizumab je unikátní léčivo, které selektivně inhibuje IL-17A a IL-17F přítomné v homo i heterodimerech (8, 9). Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku podtřídy IgG1, která s velkou pravděpodobností nebude indukovat tvorbu neutralizujících protilátek. Ostatní biologika, která cílí na IL-17, reagují pouze s IL-17A. Účinnost bimekizumabu byla ověřena v in vitro studiích za použití buněčných linií. Byly analyzo-

vány genové profily v biopsiích zdravé kůže a psoriatické léze. Následně byla provedena podobná analýza u nemocných se zhojeným psoriatickým ložiskem. Ve všech těchto situacích byl prokázán pozitivní imunomodulační účinek bimekizumabu. Účinnost bimekizumabu v léčbě psoriázy byla doložena klinickými studii (10).

Subkutánní podání biologik výhodou

Bimekizumab patří mezi biologika, která jsou podávána subkutánně. Výhody subkutánního podání biologických léčiv jsou značné. Z praktického pohledu např. umožňují aplikaci v domácím prostředí. Biologická léčiva pro subkutánní podání musí být speciálně konstruována. Dobrým příkladem jsou imunoglobulinové preparáty pro substituční terapii nemocných s poruchami tvorby protilátek. Ty byly po desetiletí vyráběny pro intravenózní aplikaci. V současné době je preferováno subkutánní podání imunoglobulinů. Touto cestou lze podat dostatečné dávky léčiva. Zvyšuje se komfort pro nemocného, snižují se náklady. Snižuje se také riziko vedlejších účinků.

Podstatnější jsou však důsledky subkutánního podání biologik na jejich biodistribuci. Při subkutánním podání je biologikum aplikováno do podkoží. Zde se dostává do kontaktu s molekulami mezibuněčné hmoty, které jsou v různé míře glykosylovány. Vstřebávání biologika je ovlivněno koncentrací léčivé látky, pomocnými látkami, její agregabilitou, nábojem. Vliv bude mít také fyzikální tlak spojený s aplikací léčiva, složení intersticiální tekutiny, lokální metabolické poměry a také lokální pH, které se po aplikaci bude snižovat. Podstatný je také vstup imunocytů do místa aplikace. Prostup biologika přes endotel cévních kapilár je velmi omezený, protože endotelové buňky jsou spojeny těsnými spoji. Při subkutánním podání je možný relativně snadný vstup biologika do lymfatických kapilár paracelulární cestou, protože endotelové buňky lymfatických kapilár jsou spojeny volnými spoji (11).

Do transportu biologika, které je vždy imunoglobulin třídy IgG, obvykle podtřídy IgG1, se zásadním způsobem zapojuje neonatální receptor pro Fc část molekuly imunoglobulinu G, tzv. FcRn. Tento receptor byl původně objeven jako receptor odpovědný

za transport mateřských protilátek IgG do plodu na konci těhotenství. Novorozenci tímto způsobem získávají ochranu mateřskými protilátkami. Postupně bylo doloženo, že receptor FcRn má prakticky ubikvitární expresi. Je zapojen do řady imunobiologických procesů, z nichž zdůrazníme jeho schopnost zapojit se do recyklace protilátek třídy IgG a do internalizace a přenosu protilátek třídy IgG procesem transcytózy. Vedle protilátek IgG váže receptor FcRn rovněž albumin a podílí se na jeho biologických účincích. Receptor FcRn je svou molekulovou stavbou v porovnání s jinými receptory pro Fc část IgG naprosto unikátní. Svou strukturou se podobá molekulám HLA I. třídy. Při sníženém pH poutají dvě molekuly FcRn jednu molekulu IgG. Ta je následně internalizována. Receptory FcRn jsou vyjádřeny na endotelových buňkách a jejich prostřednictvím může být biologikum transcelulárně transportováno do cévní nebo lymfatické kapiláry. Je podstatné, že receptory FcRn jsou vyjádřeny také na některých imunitních buňkách, konkrétně makrofázích a dendritických buňkách. Ty následně mohou prostupovat přes endotelové výstelky. V případě lymfatických kapilár migrujícími imunocyty s intracelulárně lokalizovaným biologikem přímo aktivním procesem do lymfatických uzlin. To lze považovat za nejpodstatnější výhodu subkutánního podání biologických léčiv, protože v sekundárních lymfatických orgánech může biologikum přímo ovlivnit zde probíhající procesy regulující poškozující zánět. Prostřednictvím imunocytů, které cíleně vlivem gradientu chemokinů migrují do psoriatické léze, je léčivo přinášeno přímo do místa poškozujícího zánětu. Mechanismy biodistribuce biologika po subkutánním podání jsou uvedeny v obr. 1. Subkutánní podání bimekizumabu by tak mohlo být, vedle faktu, že se váže současně na IL-17A a IL-17F, dalším vysvětlením jeho vysoké účinnosti v léčbě psoriázy (12, 13).

Závěr

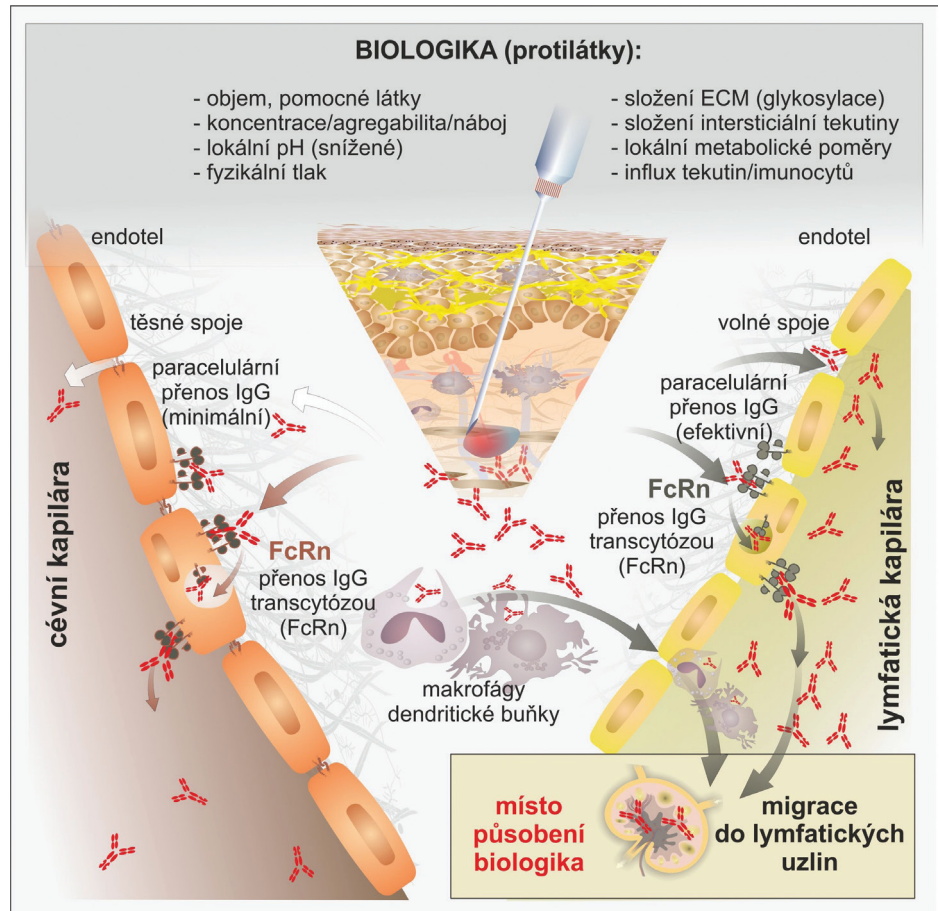
Biologikum bimekizumab, které specificky rozpoznává IL-17A a IL-17F, zasahuje účinně do poškozujícího zánětu u nemocných s psoriázou. Jeho výjimečná účinnost je zřejmě zprostředkována i subkutánní cestou podání, kterou je usnadněn transport biolo-

gika do sekundárních lymfatických orgánů a pravděpodobně i kůže. Děje se tak vazbou bimekizumabu na unikátní receptor FcRn, který umožňuje internalizaci biologika a jeho transport uvnitř buněk imunitního systému. Bude užitečné určit, zda bimekizumab bude schopen ovlivnit aktivitu rezidentních T lymfocytů přítomných v kůži, které jsou zřejmě odpovědné za rekurenci psoriázy a jsou označovány jako „buněčná jizva“ (14).

LITERATURA

1. Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7488). doi: 10.3390/ijms21207488.
2. Krejssek J, Andrys C, Krčmová I. *Imunologie člověka*. Hradec Králové: Garamon; 2016. ISBN: 978-80-86472-74-4. 495 stran. <http://www.imunologie-cloveka-krejsek.cz>.
3. Jung SM, Kim WU. Targeted immunotherapy for autoimmune disease. *Immune Netw.* 2022;22(1):e9. doi: 10.4110/in.2022.22.e9.
4. Bai F, Li GG, Liu Q, et al. Short-term efficacy and safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 inhibitors brodalumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Immunol Res.* 2019; 2546161. doi: 10.1155/2019/2546161.
5. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity.* 2019; 50. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.
6. Zhou XY, Chen K, Zhang JA. Mast cells as important regulators in the development of psoriasis. *Frontiers Immunol.* 2022; 13(1022986). doi: 10.3389/fimmu.2022.1022986.
7. Vidal S, Puig L, Carrascosa-Carrillo JM, et al. From messengers to receptors in psoriasis: The role of IL-17RA in disease and treatment. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6740). doi: 10.3390/ijms22136740.
8. Adams R, Maroof A, Baker T, et al. Bimekizumab, a novel humanized IgG1 antibody that neutralizes both IL-17A and IL-17F. *Frontiers Immunol.* 2020;11(1894). doi: 10.3389/fimmu.2020.01894.
9. Ruggiero A, Potestio L, Camela E, et al. Bimekizumab for

Obr. 1. Mechanismus biodistribuce biologik po subkutánním podání s důrazem na úlohu receptoru FcRn



the treatment of psoriasis: a review of the current knowledge. *Psoriasis: Targets and Therapy.* 2022;12:127-137.

10. Iznardo H, Puig L. Dual inhibition of IL-17A and IL-17F in psoriatic disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:1-16. doi: 10.1177/20406223211037846.
11. Sánchez-Félix M, Burke M, Chen HH, et al. Predicting bioavailability of monoclonal antibodies after subcutaneous administration: Open innovation challenge. *Advanced Drug Delivery Rev.* 2020;167:66-77.
12. Pyzik M, Sand KMK, Hubbard JJ, et al. The neonatal Fc re-

ceptor (FcRn): A misnomer? *Frontiers Immunol.* 2019;10(1540). doi: 10.3389/fimmu.2019.01540.

13. Kokolakis G, Ghoreschi K. The clinical significance of simultaneous IL-17A and IL-17F blockade in psoriasis non-responding to anti-IL17A therapy. *J Clin Med.* 2023;12(35). doi: 10.3390/jcm12010035.
14. Puig L, Costanzo A, Munoz-Elias EJ, et al. The biological basis of disease recurrence in psoriasis: a historical perspective and current models. *Br J Dermatol.* 2022;186:773-781. doi: 10.1111/bjd.20963.

Připravujeme do Dermatologie pro praxi

2023

2

- Psoriáza a zánětlivé onemocnění střev
- Bakteriální kožní onemocnění
- Klinické viditelné zlepšení u pacienta s lichen planopilaris
- Těžká forma dětské psoriázy u pacienta s neurofibromatózou 1. typu úspěšně léčeného adalimumabem
- Aktinické keratózy vertexu



VYJDE
V
ČERVNU

Imunoterapie nemelanomových nádorů kůže

MUDr. Miroslav Důra, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Protinádorová imunoterapie je zlatým standardem moderní léčby v rostoucím počtu metastazujících či lokálně pokročilých solidních nádorů. Tato léčba dosahuje signifikantních a trvalých léčebných odpovědí a přináší prodloužení doby do progresu a prodloužení celkového přežití za současného zlepšení kvality života.

V oblasti maligních kožních nádorů je dobře znám léčebný efekt imunoterapie u metastazujícího melanomu, u něhož se imunoterapie stala standardem moderní systémové léčby. Efekt imunoterapeutik byl však prokázán i u metastazujících a lokálně pokročilých nemelanomových nádorů kůže, konkrétně u dlaždicobuněčného karcinomu, bazocelulárního karcinomu a karcinomu z Merkelových buněk. V současné době jsou v našich podmínkách k dispozici v léčbě nemelanomových kožních nádorů dvě monoklonální protilátky s prokázaným protinádorovým efektem, konkrétně jsou jimi cemiplimab a avelumab.

Článek předkládá přehled informací o těchto protinádorových léčících, zabývá se jejich účinností, managementem léčby, mechanismem účinku a nežádoucími účinky.

Klíčová slova: imunoterapie, cemiplimab, avelumab, dlaždicobuněčný karcinom, bazocelulární karcinom, karcinom z Merkelových buněk.

Immunotherapy in non-melanoma skin cancer

Antitumoral immunotherapy is a golden standard in modern therapy in the increasing number of metastatic or locally advanced solid tumors. This treatment achieves significant and long-lasting treatment responses and reveals prolongation of progression free survival, overall survival, together with quality-of-life improvement.

In the field of malignant cutaneous tumors, the therapeutic effect of immunotherapy is well-known in metastatic melanoma, in which the immunotherapy became a standard of the modern systemic treatment. The effect of the immunotherapeutic drugs was also established in metastatic and locally advanced non-melanoma skin cancer, namely squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and Merkel cell carcinoma.

Currently, two monoclonal antibodies with confirmed antitumoral effect in the treatment of non-melanoma skin cancer are available in our conditions, namely cemiplimab and avelumab.

The article presents an overview of these antitumoral drugs and deals with their therapeutic effect, treatment management, mechanism of action and the adverse effects.

Key words: immunotherapy, cemiplimab, avelumab, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, Merkel cell carcinoma.

Úvod

Imunoterapie maligních kožních nádorů zaznamenává svůj terapeutický úspěch nikoli pouze u metastazujícího melanomu, ale recentně i u metastazujících a lokálně pokročilých nemelanomových nádorů kůže. Jedná se o dlaždicobuněčný a bazocelulární karcinom a karcinom z Merkelových buněk.

V léčbě těchto nádorů jsou v klinických hodnoceních zkoušena imunoterapeutika, která již prokázala svůj efekt v léčbě metastazujícího melanomu, konkrétně je jím především pembrolizumab. Vyvinuty byly i další molekuly na bázi protinádorové imunoterapie, které se v současné době uplatňují v terapii těchto nádorů, jsou jimi cemiplimab a avelumab.

Cemiplimab prokázal efekt v léčbě metastazujícího a lokálně pokročilého dlaždicobuněčného karcinomu kůže. Zároveň byl prokázán efekt cemiplimabu v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího bazocelulárního karcinomu. Avelumab prokázal efekt v léčbě metastazujícího karcinomu z Merkelových buněk. Následující text se bu-

de soustředit na charakteristiku těchto nádorů a léčbu těmito monoklonálními protilátkami.

Charakteristika maligních nemelanomových nádorů kůže

Dlaždicobuněčný karcinom (squamous cell carcinoma, SCC) je po bazocelulárním karcinomu druhým nejčastějším zhoubným kožním nádorem. Biologické chování SCC se odvíjí od jeho rizikových faktorů, mezi něž patří makroskopická velikost nádoru nad 2 cm, lokalita na spánku, ušním boltci či rtu, vysoký histopatologický grading (tzn. nízká diferenciací), invaze do koria hloubky více než 6 mm, perineurální šíření, desmoplazie a z celkových rizikových faktorů pak imunosuprese. SCC s těmito vlastnostmi je klasifikován jako vysoce rizikový (high risk), v opačném případě pak jako nízké rizikový (low risk) (1).

SCC se může chovat lokálně agresivně v místě svého vzniku, může však zakládat metastázy ve spádových lymfatických uzlinách a vzdálených orgánech. SCC s takovým biologickým chováním je označován jako *pokročilý SCC*, který je někdy rozdělován na *lokálně pokročilý, lokoregionálně metastazující a vzdáleně metastazující*.

Bazocelulární karcinom (basal cell carcinoma, BCC) je nejčastějším zhoubným nádorem kůže. Dnes je považován za nádor pocházející z kožních adnex. Rozlišováno je několik forem BCC, od nichž se odvíjí biologické chování. Za vysoce rizikové BCC jsou považovány BCC vykazující perineurální nebo perivaskulární invazi či BCC s infiltrativním typem růstu. Z celkových rizikových faktorů je to imunosuprese. Vysoce rizikové BCC mohou vykazovat invazivní růst do okolních tkání a orgánů včetně kostí, oka, chrupavky apod. Zakládání vzdálených metastáz je však extrémně vzácné. Mnohočetné BCC, v asociaci s čelistními odontogenními cystami, jsou součástí geneticky podmíněného Gorlinova-Goltzova syndromu.

Karcinom z Merkelových buněk (Merkel cell carcinoma, MCC) je vzácným maligním nádorem kůže, jehož původ je spatřován ve specifických mechanoreceptorech kůže (Merkelovy buňky). Skutečná histogeneze tohoto nádoru je však podle některých autorů stále nejistá. Asi v 80% případů MCC je

prokazována přítomnost tzv. Merkel cell polyomaviru (MCPyV).

MCC se nejčastěji projevuje jako rychle rostoucí nodule barvy kůže, který může zůstat klinicky nepovšimnut. Vyšší výskyt MCC je zaznamenán u mužů vyššího věku, prokázaný vliv má imunosuprese. MCC se vyznačuje agresivním biologickým chováním, primárně metastazuje do spádových lymfatických uzlin a následně i do vzdálených orgánů. MCC je radiosenzitivním nádorem, radioterapie má dosud v léčbě MCC důležitou úlohu, ať už v adjuvantním či paliativním užití (2).

Charakteristika imunoterapeutik v terapii nemelanomových nádorů kůže

Cemiplimab

Cemiplimab je plně humánní monoklonální protilátka namířená proti receptoru PD-1. Průběh léčebné odpovědi a spektrum nežádoucích účinků cemiplimabu jsou analogické jiným imunoterapeutikům ze skupiny anti-PD-1 protilátek.

Cemiplimab byl v indikaci kožního SCC schválen FDA (Food and Drug Administration) v září 2018. V České republice je cemiplimab dle indikačního omezení SÚKL (informace k únoru 2023) hrazen v monoterapii v první linii léčby u dospělých pacientů starších 18 let s lokálně pokročilým nebo metastazujícím dlaždicobuněčným karcinomem kůže, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro kurativní operační zákrok či radioterapii (3). Pacienti musí splnit obecné podmínky, jako je výkonnostní status, příznivé výsledky laboratorního vyšetření, absence autoimunitního onemocnění a nepřítomnost klinické symptomatologie mozkových metastáz či jejich předchozí ošetření. Tyto podmínky jsou analogické užití jiných imunoterapeutik.

Léčba cemiplimabem je hrazena do progresse onemocnění (která je verifikována opakovaným CT vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu vyloučení tzv. pseudoprogrese) a/nebo neakceptovatelné toxicity, maximálně však po dobu **2 let**. Při klinicky viditelném postižení je doporučována pravidelná fotodokumentace.

Cemiplimab se aplikuje v plošné dávce 350 mg v intravenózní infuzi trvající 30 min

každé 3 týdny. Premedikace před aplikací cemiplimabu není nutná. Při terapii cemiplimabem je nutná monitorace jaterních a renálních funkcí, krevního obrazu včetně diferenciálního počtu, hormonů štítné žlázy a ranního kortizolu k časnému zachytu případné toxicity.

Cemiplimab byl schválen FDA v únoru 2021 i pro léčbu lokálně pokročilého či metastazujícího bazocelulárního karcinomu u pacientů, u kterých došlo k progresi při terapii inhibitory signální kaskády Hedgehog (např. vismodegib), či nebyla tato terapie tolerována. Tato indikace však nemá v současné době (informace k únoru 2023) v České republice schválenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

Avelumab

Avelumab je plně humánní monoklonální protilátka namířená proti ligandu receptoru PD-1, tzn. proti antigenu PD-L1. Průběh léčebné odpovědi a spektrum nežádoucích účinků avelumabu jsou opět analogické jiným imunoterapeutikům, které blokují signální kaskádu PD-1/PD-L1.

Avelumab byl v indikaci MCC schválen FDA v březnu 2017. V České republice je avelumab dle aktuálního indikačního omezení SÚKL (informace k únoru 2023) hrazen v monoterapii v první linii léčby u dospělých pacientů starších 18 let s metastazujícím karcinomem z Merkelových buněk (klinického stadia IV) (4). Pacienti musí i v tomto případě splnit obecné podmínky (viz výše), které jsou analogické podmínkám pro užití jiných imunoterapeutik.

Léčba je hrazena do progresse onemocnění (která je verifikována opakovaným CT vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu vyloučení pseudoprogrese) a/nebo neakceptovatelné toxicity. Maximální doba terapie avelumabem není stanovena.

Avelumab se aplikuje v plošné dávce 800 mg v intravenózní infuzi trvající 60 min každé 2 týdny. Premedikace před aplikací avelumabu užitím perorálního antihistaminika a paracetamolu je dle SPC vyžadována u prvních 4 dávek. V případě absence reakce v souvislosti s podáním infuze není premedikace u dalších dávek avelumabu požadována a její potřeba je možno individuálně zvážit.

Při terapii avelumabem, analogicky jako v případě cemiplimabu, je nutná monitorace

jaterních a renálních funkcí, krevního obrazu včetně diferenciálního počtu, hormonů štítné žlázy a ranního kortizolu k časnému zachytu případné toxicity.

Pembrolizumab

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka namířená proti receptoru PD-1, která prokázala protinádorový efekt u metastazujícího melanomu. V červnu 2020 byl pembrolizumab schválen FDA pro léčbu rekurentního či metastazujícího SCC kůže u pacientů, kteří nebyli vhodnými kandidáty pro kurativní operační zákrok či radioterapii.

V prosinci 2018 byl pembrolizumab schválen FDA i pro dospělé a pediatrické pacienty s rekurentním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím MCC.

V České republice v současné době (informace k únoru 2023) není pembrolizumab schválen pro terapii maligních nemelanomových nádorů kůže.

Účinnost cemiplimabu v léčbě dlaždicobuněčného karcinomu kůže

Terapeutický efekt a bezpečnost cemiplimabu u pacientů s metastazujícím a lokálně agresivním dlaždicobuněčným karcinomem kůže, kteří nebyli kandidáty pro kurativní operační řešení či radioterapii, byl hodnocen

v klinickém hodnocení R2810-ONC-1540 (5). Jednalo se o otevřenou, multicentrickou studii fáze II, do níž bylo zařazeno 193 pacientů s metastazujícím (115 pacientů) a lokálně agresivním kožním SCC (78 pacientů). Průměrný věk pacientů byl 72 let (od 38 do 96 let), výrazně převažovali muži (83,4%).

Pacienti byli rozděleni do tří skupin – pacienti s metastazujícím SCC s dávkováním 3 mg/kg každé 2 týdny (Q2W); pacienti s lokálně agresivním SCC s týměž dávkováním; pacienti s metastazujícím SCC s plošným dávkováním 350 mg každé 3 týdny (Q3W).

Léčba cemiplimabem pokračovala do progresse onemocnění, nezvladatelné toxicity či do dokončení dávkovacího schématu (3 mg/kg Q2W po dobu 96 týdnů; 350 mg Q3W po dobu 54 týdnů).

Výsledným primárním ukazatelem byla celková četnost odpovědí, klíčovým sekundárním ukazatelem byla doba trvání léčebné odpovědi. Stran předchozí terapie SCC obdrželo 33,7% pacientů minimálně jednu protinádorovou systémovou léčbu, 90,2% pacientů bylo před vstupem do studie léčeno chirurgicky a 67,9% pacientů absolvovalo předchozí radioterapii. Mezi pacienty s metastazujícím SCC mělo 76,5% z nich vzdálené metastázy a 22,6% pouze uzlinové metastázy.

Výsledky klinického hodnocení prezentuje tabulka 1. U všech tří skupin pacientů bylo

dosaženo celkové četnosti odpovědí více než 40%, nejčastěji se jednalo o částečnou odpověď. Trvání odpovědi ≥ 6 měsíců vykazalo napříč všemi skupinami více než 65% pacientů. Doba do nástupu terapeutické odpovědi se pohybovala kolem 2 měsíců.

Účinnost avelumabu v léčbě karcinomu z Merkelových buněk

Terapeutický efekt a bezpečnost avelumabu u pacientů s metastazujícím MCC, kteří vyvinuli progresi při předchozí chemoterapii, byl hodnocen v klinickém hodnocení JAVELIN Merkel 200 (6).

Jednalo se o otevřenou, multicentrickou studii fáze II, do níž bylo zařazeno 88 pacientů. Průměrný věk pacientů byl 72,5 roku (od 33 do 88 let) i v této studii převažovali muži (73,9%). Z celkového počtu 88 pacientů mělo 67 z nich primární lokalizaci MCC na kůži, zbytek pacientů měl lokalitu mimo kůži či neznámou. Stran předchozí terapie mělo 52 pacientů jednu předchozí systémovou terapii, 25 pacientů dvě předchozí linie systémové léčby a zbytek pacientů minimálně tři linie systémové léčby.

Klinické hodnocení mělo pouze jedno rameno, v němž byli pacienti léčeni avelumabem v dávce 10 mg/kg každé dva týdny. Primárním výsledným ukazatelem byla celko-

Tab. 1. Výsledky účinnosti cemiplimabu v klinickém hodnocení R2810-ONC-1540 (5)

N = 193	Skupina 1 (n = 59) metastazující SCC cemiplimab 3 mg/kg Q2W	Skupina 2 (n = 78) lokálně agresivní SCC cemiplimab 3 mg/kg Q2W	Skupina 3 (n = 56) metastazující SCC cemiplimab 350 mg Q3W
Celková četnost odpovědí (ORR)			
potvrzené ORR	49,2%	43,6%	41,4%
kompletní odpověď	16,9%	12,8%	5,4%
částečná odpověď	32,2%	30,8%	35,7%
stabilizace onemocnění	15,3%	35,9%	14,3%
progresivní onemocnění	16,9%	11,5%	25,0%
Trvání odpovědi			
medián	nedosaženo	nedosaženo	nedosaženo
rozpětí (v měsících)	2,8–21,6+	1,9–24,2+	2,1–11,1+
trvání ≥ 6 měsíců	93,1%	67,6%	65,2%
Doba do odpovědi			
medián (v měsících)	1,9	1,9	2,1
rozpětí (v měsících)	1,7–9,1	1,8–8,8	2,0–8,3
Přežití bez progresse			
6 měsíců	65,8%	71,5%	59,3%
12 měsíců	52,9%	58,1%	47,4%
Celkové přežití			
12 měsíců	81,3%	93,2%	76,1%

ORR – Overall Response Rate, celková četnost odpovědí

vá četnost odpovědí, konfirmovaná dle RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Dalším ukazatelem bylo trvání léčebné odpovědi, přežití bez progresu a celková přežití.

Výsledky klinického hodnocení prezentuje tabulka 2. Celková objektivní četnost léčebných odpovědí dosáhla 33%, avšak více než třetina pacientů (36,4%) vykázala progresivní onemocnění. Léčba avelumabem prokázala signifikantní schopnost udržení léčebných odpovědí, naprostá většina pacientů (93%) si udržela léčebný efekt po dobu více než 6 měsíců.

Mechanismus účinku a farmakologické vlastnosti cemiplimabu a avelumabu

Cemiplimab i avelumab jsou plně humánní protilátky, které jsou vyráběny technologií rekombinantní DNA v suspenzní kultuře ovariálních buněk křečička čínského. Jejich rozdílností je cílový antigen. V případě cemiplimabu je to receptor PD-1 (Programmed cell Death protein 1), v případě avelumabu je to jeho ligand PD-L1. Oba léky tedy blokují tutéž signální kaskádu PD-1/PD-L1.

Receptor PD-1 je exprimován na membráně různých subtypů T lymfocytů. Za normálních podmínek dochází při navázání receptoru PD-1 na jeho ligandy PD-L1 či PD-L2, exprimované na antigen prezentujících i nádorových buňkách, k inhibici funkce T lymfocytů. Při selektivní blokaci receptoru PD-1 či jeho ligandu PD-L1 monoklonální protilátkou je tento inhibiční signál přerušen a tím dochází k posílení protinádorové aktivity imunitního systému závislé na T lymfocytech. Posilována je jejich proliferace, cytotoxická aktivita a sekrece cytokinů.

V případě avelumabu byla navíc prokázána indukce přímého rozpadu nádorových buněk prostřednictvím NK buněk na podkladě buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC – Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) (7). Schémata účinku obou imunoterapeutik uvádí obrázky 1 a 2.

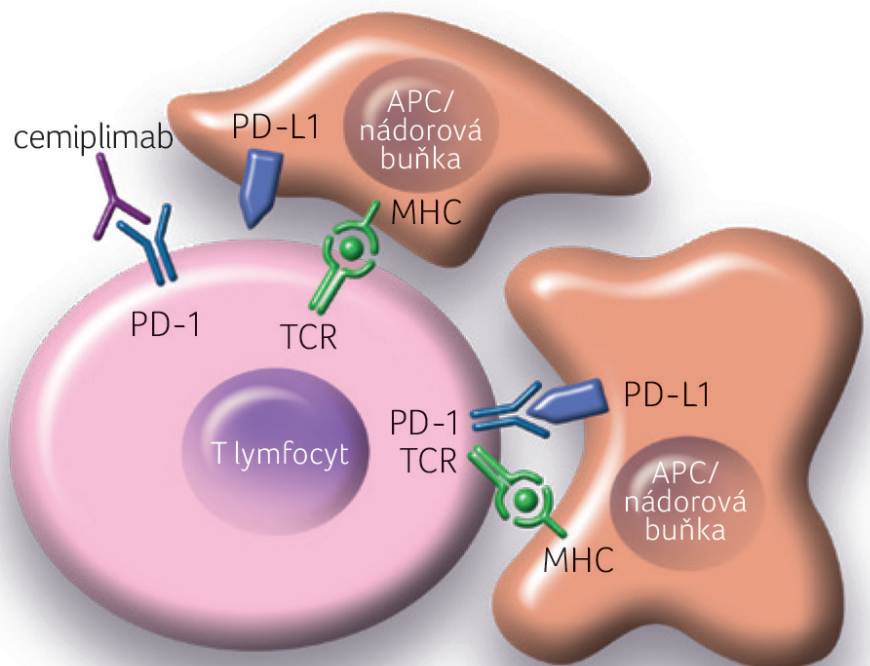
U části pacientů léčených cemiplimabem či avelumabem byl zjištěn vznik **imunogenicity**, tedy tvorby protilátek namířených proti konkrétní monoklonální protilátce. Imunogenita neovlivňovala v klinických hodnoceních léků farmakokinetické vlastnosti ani účinnost léčby (5, 7).

Tab. 2. Výsledky účinnosti avelumabu v klinickém hodnocení JAVELIN Merkel 200 (6)

Nejlepší celková odpověď	N = 88 procento (počet pacientů)
kompletní odpověď	11,4 % (10)
částečná odpověď	21,6 % (19)
stabilizace onemocnění	10,2 % (9)
progresivní onemocnění	36,4 % (32)
nehodnotitelné	20,5 % (18)
Objektivní četnost odpovědí	33 %
Trvání odpovědi	n = 29
medián (v měsících)	40,5
rozpětí (v měsících)	2,8–41,5
trvání ≥ 6 měsíců	93 %
trvání ≥ 1 rok	71 %
trvání ≥ 2 roky	67 %
trvání ≥ 3 roky	52 %

Obr. 1. Mechanismus účinku cemiplimabu

Monoklonální protilátka cemiplimab se selektivně váže na receptor PD-1 (Programmed cell Death 1), který je exprimován na membráně různých typů T lymfocytů. Interakce receptoru PD-1 s jeho ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány zejména na antigen prezentujících buňkách a nádorových buňkách, způsobuje utlumení funkce T lymfocytů. Blokádou této interakce cemiplimabem dochází k posílení protinádorové imunitní odpovědi závislé na T lymfocytech (schéma převzato z (8) se svolením redakce)



APC – Antigen-Presenting Cell, MHC – Major Histocompatibility Complex, TCR – T-cell Receptor

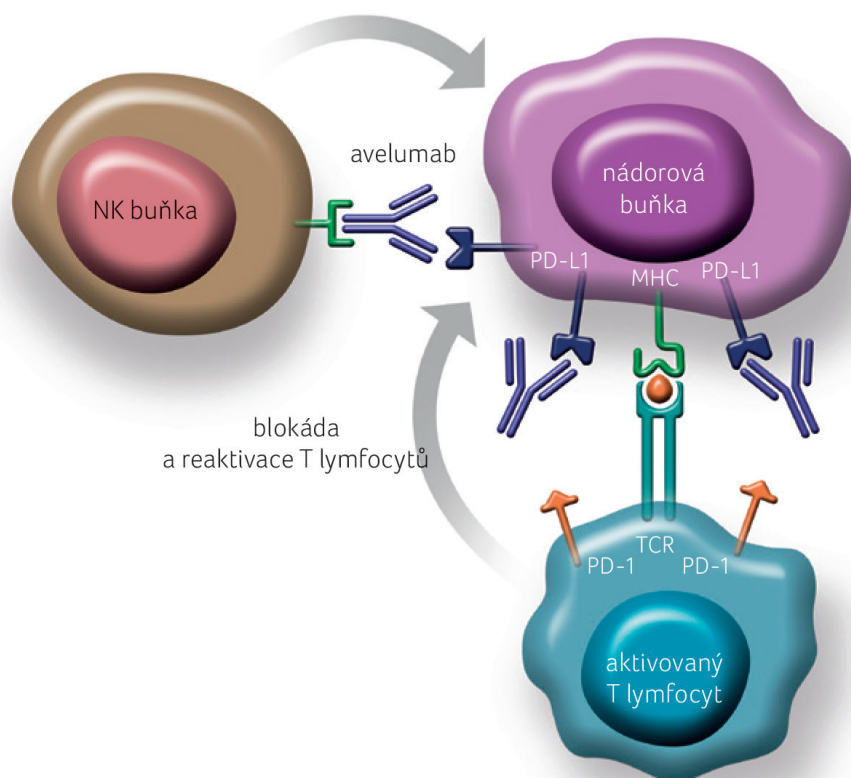
Klinicky významné interakce imunoterapeutik s běžně užívanými léky nejsou známy, a to vzhledem k tomu, že imunoterapeutika nejsou metabolizována prostřednictvím cytochromu P450 tak, jako většina běžných xenobiotik.

Vzhledem k tomu, že pro efekt imunoterapie je nutná nealterovaná funkce imunitního systému, je obecně kontraindikována dlouhodobá systémová kortikoterapie či jiná imunosupresivní terapie v průběhu immuno-

terapie. SPC imunoterapeutik obvykle explicitně udává maximální toleranci dlouhodobé kortikoterapie v dávce 10 mg prednisonu denně či jeho ekvivalentu (tj. dexametasonu 1,5 mg denně či metylprednisolonu 8 mg denně). Stejná omezení platí pro cemiplimab a avelumab. Vyšší dávka systémového kortikosteroidu může snížit farmakodynamickou aktivitu imunoterapeutika a tím i jeho efekt. Indikována je však systémová kortikosteroidní či jiná systémová imunosupresivní terapie

Obr. 2. Mechanismus účinku avelumabu

Monoklonální protilátka avelumab se selektivně váže na ligand receptoru PD-1 (tzn. PD-L1 – Programmed cell Death Ligand 1), který je exprimován na membráně antigen prezentujících i nádorových buněk. Efekt blokády této signální dráhy avelumabem je analogický efektu cemiplimabu. V případě avelumabu se však zároveň uplatňuje přímý cytotoxický efekt NK buněk na podkladě ADCC (schéma převzato z (9) se svolením redakce)



ADCC – Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, MHC – Major Histocompatibility Complex, NK – Natural Killer, TCR – T-cell Receptor

v průběhu imunoterapie ke zvládnutí imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků (viz dále) (5, 7).

Nežádoucí účinky cemiplimabu a avelumabu

Nežádoucí účinky cemiplimabu a avelumabu jsou imunitně zprostředkovanými (immune-related Adverse Events, irAEs) a svým charakterem se v principu neliší od nežádou-

cích účinků jiných imunoterapeutik inhibujících signální kaskádu PD-1/PD-L1.

Jejich grading a management se zakládá na kritériích CTCAEv5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5.0) z roku 2017. Hodnocení je pětistupňové, přičemž stupeň 5 značí fatální AE.

Četnost a závažnost nežádoucích účinků **cemiplimabu** byla hodnocena v nekontrolovaných klinických studiích u 591 pacientů.

Četnost a závažnost nejčastějších imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků cemiplimabu shrnuje tabulka 3 (5).

Z hlediska četnosti byl u cemiplimabu nejčastěji identifikován hypotyreoidismus (v 7,1 %), na druhém místě pak pneumonitida (v 3,7 %) se střední dobou trvání 21,5 dne a se dvěma případy fatální pneumonitidy. U poloviny pacientů s pneumonitidou byla léčba permanentně vysazena.

Nejčasnějším irAE byla hepatitida se střední dobou do vzniku jednoho měsíce, na druhém místě pak kožní toxicita se střední dobou do vzniku 1,5 měsíce.

Četnost a závažnost nežádoucích účinků **avelumabu** byla hodnocena ve výše zmíněném klinickém hodnocení JAVELIN Merkel 200, výsledky shrnuje tabulka 4 (6).

Z hlediska četnosti byl u avelumabu nejčastěji identifikován hypotyreoidismus (v 5,7%) a kožní toxicita ve formě exantému, erytému či pruritu.

Velmi vzácnými příklady irAEs zjištěnými v průběhu léčby cemiplimabem i avelumabem byla neurologická toxicita ve formě myasthenia gravis, Guillainova–Barrého syndromu či periferní neuropatie a revmatologická toxicita ve formě artralgií či artritidy (5, 7).

Vzácně byly při aplikaci imunoterapie včetně cemiplimabu a avelumabu popisovány případy **reakcí spojených s podáním infuze** (5, 7). Nejčastějšími symptomy je pyrexie, nauzea, zvracení, bolest břicha, zimnice a návaly horka.

Zvládnutí irAEs při léčbě cemiplimabem a avelumabem se v zásadě neliší od managementu irAEs při léčbě jinými imunoterapeutiky, které inhibují signální kaskádu PD-1/PD-L1.

Tab. 3. Četnost a závažnost nejčastějších imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků cemiplimabu (5)

N = 591	Procento (počet pacientů)	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Permanentní vysazení	Střední doba do vzniku (v měsících)	Střední doba trvání (ve dnech)
Pneumonitida	3,7 % (22)	1,0% (6)	0,3% (2)	0,3% (2)	1,9% (11)	3,8	21,5
Kolitida	1,2 % (7)	0,3% (2)	0	0	0,2% (1)	3,8	30
Hepatitida	1,9% (11)	1,5% (9)	0,2% (1)	0,2% (1)	0,8% (5)	1,0	15
Hypotyreoidismus	7,1 % (42)	0,2% (1)	0	0	0	4,2	NA
Hypertyreoidismus	1,9% (11)	0,2% (1)	0	0	0	1,9	NA
Adrenální insuficience	0,5 % (3)	0,2% (1)	0	0	0	11,5	NA
Hypofyzitida	0,2% (1)	0,2% (1)	0	0	0	NA	NA
Diabetes mellitus 1. typu	0,7% (4)	0,2% (1)	0,5% (3)	0	0,2% (1)	2,3	NA
Kožní toxicita	2,0% (12)	1,0% (6)	0	0	0,3% (2)	1,5	132
Nefritida	0,5% (3)	0,3% (2)	0	0	0,2% (1)	1,8	18

NA – Not Applicable

Tab. 4. Četnost a závažnost nejčastějších imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků avelumabu v klinickém hodnocení JAVELIN Merkel 200 (6)

N = 88	Procento (počet pacientů)	Grade ≥ 3
IrAE celkově	21,6% (19)	4,5% (4)
Hypotyreoidismus	5,7% (5)	1,1% (1)
Exantém	5,7% (5)	0
Průjem	2,3% (2)	0
Erytém	2,3% (2)	0
Abnormální thyroideální funkční testy	1,1% (1)	0
Elevace ALT	1,1% (1)	1,1% (1)
Elevace AST	1,1% (1)	0
Autoimunitní choroba	1,1% (1)	1,1% (1)
Autoimunitní kolitida	1,1% (1)	0
Hemofagocytární lymfocytóza	1,1% (1)	0
Hypertyroidismus	1,1% (1)	0
Pruritus	1,1% (1)	0
Makulopapulózní exantém	1,1% (1)	0
Elevace transamináz	1,1% (1)	1,1% (1)
Tubulointersticiální nefritida	1,1% (1)	0

irAE – immune-related Adverse Event

Redukce dávky monoklonální protilátky se při výskytu nežádoucího účinku nedoporučuje. Uplatňuje se přerušování léčby či úplné vysazení léku v závislosti na závažnosti nežádoucí příhody. Každý pacient by měl být vybaven příručkou a kartičkou pacienta s názvem léku a nejčastějšími imunitně zprostředkovanými nežádoucími účinky, kartičku by měl nosit stále u sebe pro případ

neočekávané potřeby. Pacienti by měli být v průběhu aplikace infuze pod dohledem personálu z důvodu možné reakce spojené s podáním infuze.

Závěr

Počet indikací protinádorové imunoterapie neustále roste, v oblasti dermatonkologie se imunoterapie stala již standardem systémo-

vé léčby u metastazujícího melanomu. V roce 2021 oslavila první monoklonální protilátka této skupiny léčiv – ipilimumab – desáté výročí užívání v klinické praxi.

V současné době je k dispozici několik monoklonálních protilátek, které prokázaly efekt v léčbě metastazujících či lokálně pokročilých nemelanomových nádorů kůže. Charakter léčebné odpovědi a spektrum nežádoucích účinků jsou analogické imunoterapii u melanomu.

Spolehlivým zdrojem doporučených postupů v léčbě maligních kožních nádorů, včetně jejich systémové léčby, jsou organizace EADO (European Association of Dermato Oncology) a NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a ESMO (European Society for Medical Oncology).

Podmínky úhrady v České republice podléhají vývoji, jejich aktuální znění je k dispozici na webových stránkách SÚKL.

V současné době probíhají další klinická hodnocení nových molekul a objevují se kazuistiky úspěšné léčby imunoterapeutiky i v případě vzácných maligních adnexálních nádorů kůže. Je tedy téměř jisté, že se bude počet zbraní v boji s maligními nádory kůže nadále rozrůstat.

LITERATURA

- Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. Eur J Cancer. 2020;128:60-82.
- Gauci ML, Aristei C, Becker JC, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022. Eur J Cancer. 2022;171:203-231.
- LIBTAYO, 350MG INF CNC SOL 1X7ML, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]. Copyright © 2001 [cited 13.02.2023]. Available from:

<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238538&tab=prices>.

- BAVENCIO, 20MG/ML INF CNC SOL 1X10ML, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]. Copyright © 2001 [cit. 13.02.2023]. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222464&tab=prices>.
- [Internet]. Copyright © [cit. 13.02.2023]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_cs.pdf.
- D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in pati-

ents with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. J Immunother Cancer. 2020;8(1):e000674.

- [Internet]. Copyright © [cit. 13.02.2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_cs.pdf.
- Důra M. Cemiplimab. Remedia. 2021;31:455-460.
- Arenberger P. Karcinom z Merkelových buněk. Remedia. 2019;29:323-325.

KNIŽNÍ NOVINKA



Monika Arenbergerová, Marek Pásek, Petr Arenberger

MALIGNÍ MELANOM – DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Melanom je nejzávažnější kožní malignitou, v České republice je sedmým nejčastějším zhoubným nádorem vůbec, přičemž jeho výskyt stále narůstá. V devadesátých letech 20. století incidence v Česku přesáhla 1 000 případů ročně, dnes jsou tyto hodnoty více než dvojnásobné. Na melanom u nás každoročně umírá cca 350–400 nemocných. Dříve beznadějná situace pacientů s pokročilejším onemocněním se v posledních 10 letech začala měnit k lepšímu, zejména díky nástupu cílené a biologické léčby, včetně imunoterapie.

Kniha vychází z aktuálního doporučeného postupu (aktualizace k začátku roku 2023) a obsahuje precizní doporučení pro diagnostiku a léčbu této malignity. Je určena především onkologům a dermatologům, užitečná bude rovněž pro všechny lékařské profese, které se mohou podílet na diagnostice a léčbě melanomu.

Maxdorf 2023, 276 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-750-1, Cena: 795 Kč, Formát: 154×230mm, pevná
Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, www.maxdorf.cz,
e-mail: info@maxdorf.cz

Plantární hyperhidróza a zásady péče o nohy v podologické praxi

Mgr. Jaroslav Fešar, MBA

PODOLOGIE, s. r. o., Praha

Nadměrná potivost nohou patří mezi časté zdravotní komplikace dětské i dospělé populace. Tento problém postihuje nejčastěji mladší lidi, může se ale vyskytnout v jakémkoliv věku. Zvýšené pocení se běžně vyskytuje po fyzické nebo psychické námaze. Pokud se však objevuje často a bez těchto podnětů, je třeba upozornět. Nadměrné pocení nohou může být vyvoláno v důsledku různých nemocí, užívání farmak, hormonálních změn a psychických potíží, ale často je jeho spouštěčem nevhodná obuv či ponožky a punčocháče z umělých neprodyšných materiálů. Zásadní vliv na pocení nohou lze pozorovat u osob s nesprávným způsobem života, u nadměrných pohybových aktivit a zejména při nedostatečných hygienických návycích jednotlivce. Kouření, užívání alkoholu či drog nadměrné pocení významně ovlivňuje a podílí se na zhoršení celkového zdravotního stavu.

Je popsáno mnoho postupů, jak se s tímto problémem vypořádat nebo se o to alespoň pokusit.

Mezi nejběžnější konzervativní metody patří používání topických antiperspiračních přípravků, koupele nohou či pití čajů s protipotivým účinkem. V pedikérské či podologické praxi je prospěšné nohy klientů pravidelně ošetřovat a po vhodné edukaci doporučovat potřebné přípravky k domácí péči o nohy. Zcela nevyhnutelné je eliminovat všechny negativní vlivy, které pocení způsobují, či se na něm jakoukoliv mírou podílí. Opomenuta nesmí být ani revize bot s následným odstraněním všech nevhodných.

Klíčová slova: pocení, chodidlo, plantární hyperhidróza, zápach nohou.

Plantar hyperhidrosis and foot care principles in podology practice

Excessive sweating of the feet is one of the common health complications of both children and adults. It most often affects younger people, but it can occur at any age. Increased sweating commonly occurs after physical or mental exertion. However, if it occurs frequently and without these stimuli, it is necessary to be wary. Excessive sweating of the feet can be triggered by various diseases, medication, hormonal changes and psychological problems, but it is also often triggered by inappropriate footwear or socks and tights made of artificial, unbreathable materials. A major influence on foot sweating can be observed in people with an improper lifestyle, during excessive physical activities and especially in case of insufficient hygiene habits of the person. Smoking, alcohol or drug use significantly affects excessive sweating and contributes to the deterioration of overall health.

There are many procedures on how to deal with this problem, or at least try to do so. The most common conservative methods include the use of topical antiperspirants, foot baths or drinking anti-sweat teas. In a pedicure or podology practice, it is beneficial to regularly treat clients' feet and, after giving appropriate instructions, recommend the necessary products for home foot care. It is absolutely necessary to eliminate all negative influences that cause sweating or contribute to it to any extent. Shoes should be inspected and those unsuitable then removed from use.

Key words: sweating, foot, foot, plantar hyperhidrosis, foot odor.

Pocení

Perspirace je fyziologický proces, který se uplatňuje především u termoregulace. Pomáhá tak nejen regulovat tělesnou teplotu,

ale podílí se také na ochraně epidermis před UV zářením. Pocením se organismus rovněž zbavuje části vody, škodlivin a toxických látek. Množství vyloučeného potu je závislé na

mnoha faktorech, jako jsou fyzická námaha, prostředí, ve kterém se jedinec nachází, hormonální změny, množství přijatých tekutin a dalších rozhodujících činitelích. Za minimální



Mgr. Jaroslav Fešar, MBA
PODOLOGIE, s. r. o., Praha
jaroslav.fesar@seznam.cz

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(1):26-28

Článek přijat redakcí: 24. 7. 2022

Článek přijat k publikaci: 29. 9. 2022

je u dospělého člověka považováno množství přibližně 0,5 litru vyloučeného potu za den, při velké fyzické námaze, v letním období nebo při psychickém vypětí i několik litrů denně.

Hyperhidróza

Na základě podnětů autonomního nervového systému je řízena činnost potních žláz a vylučování potu. K intenzivnějšímu pocení dochází při psychickém vyčerpání, stresovém podnětu, úzkosti, strachu či nervozitě. Vliv na nadměrné vylučování mohou mít i některé léky, kouření nebo nadměrné užívání alkoholu. Nadměrné pocení s nekontrolovaným průběhem se označuje jako hyperhidróza. Jedná se o poruchu, která dokáže způsobit celou řadu problémů, a to zejména psychických. Osoby s tímto onemocněním pocít neustále vlhkých dlaní či chodidel přivádí do rozpaků a znejišťuje při jakémkoliv podání ruky či jiného kontaktu s další osobou. V závislosti na závažnosti onemocnění má pacient potíže s vykonáváním tělesných cvičení, pracovních činností i se sociálními vztahy, což velmi narušuje kvalitu života (1). Nadměrným pocením na dlaních, chodidlech nebo podpaží trpí podle odhadu 2–3 % lidí. Ke zvýšené potivosti na dlaních a chodidlech dochází obvykle kolem 13. roku, zatímco problémy v podpaží mají tendenci začít později, až v období pozdního dospívání (2).

Dle charakteru lze rozlišit hyperhidrózu lokální a generalizovanou. V prvním případě dochází ke zvýšenému pocení v konkrétních partiích těla, nejčastěji jsou to dlaně, podpaží nebo chodidla. U generalizovaného typu se jedná o pocení na větší části těla najednou. Dle příčiny se dělí hyperhidróza na primární, ke které má jedinec genetické predispozice, či sekundární, vyvolaná například změnou zdravotního stavu a užíváním léků. Zkoumání rodokmenů v rámci terapeutické studie primární hyperhidrózy prokázalo riziko recidivy u potomků a sourozenců (3).

Plantární hyperhidróza

Potní žlázy se dělí na apokrinní a ekrinní. Z podologického hlediska jsou zajímavé především malé (ekriní) potní žlázy, jsou hojně rozmístěny po celém těle, nachází se v dermis v množství dvou až třech miliónů a jejich činnost je regulována nervovým systémem

a některými hormony. Produkuje vodnatý pot čiré barvy obsahující soli, stopové prvky a močovinu. Nejvíce jich lze najít na dlaních a chodidlech, nenacházejí se na nehtovém lůžku nebo na rtech. Odborníka v péči o nohy zajímají samozřejmě problémy spojené s nadměrným pocením chodidel. Při vyšetření je třeba se zajímat nejen o vlastnosti a kvalitu bot a ponožek, ale o celkový zdravotní stav, pohybové aktivity, psychickou stránku klienta a také jeho návyky a zlovyky.

Zápach nohou

Neodmyslitelně se stavem nohou souvisí hygiena, a to zejména při jejich nadměrném zápachu, který dokáže potrápiti nejen postiženého jedince, ale výrazně i jeho okolí.

Potíže se zápachem nohou (bromodórou) mnohdy dokáží narušit sociální status, především na místech, kde je zvykem odložit boty, například při společenských návštěvách, různých pohybových aktivitách, pedikérských a podologických výkonech či u lékaře. Zápach nohou je nepříjemný a frustrující stav způsobený zejména bakteriemi druhu *Brevibacterium* (4).

Z předběžné studie zaměřené na mikrobiální bakteriální rozmanitost způsobující zápach na nohou, kdy bylo odebráno 204 bakteriálních izolátů od 30 lidí ve věku od 7 do 40 let, bylo prokázáno, že mezi hlavními zástupci produkujícími na nohou sulfan byly *Bacillus cereus* a *Proteus mirabilis*. Další izolované bakterie byly *Acinetobacter pittii*, *Enterobacter Hormaechei subsp. Xiangfangensis*, *Klebsiela pneumoniae*, *Glutamicibacter creatinolyticus*, *Leclercia adecarboxylata* a *Staphylococcus warnerii*. Ze studie také vyplývá, že použití bakteriofágů pro prevenci zápachu lidských nohou růstem bakterií je mnohem perspektivnější než jiné aplikace, jako je dezinfekční prostředek (5).

Jako nová strategie v inhibici růstu bakterií způsobujících zápach, která může poskytnout velkou úlevu od tohoto dermatologického problému, se nabízí využití esenciálních olejů. Cílem provedené studie zaměřené na potenciální aplikaci přírodních produktů proti druhům *Brevibacterium* způsobujícím bromodóru bylo nalézt kosmeticky zajímavé esenciální oleje z Afriky, které by byly schopné účinně maskovat zápach nohou a snižovat aktivitu

bakterií podílejících se na jeho vzniku. Byla zkoumána antimikrobiální aktivita 41 olejů u odebraných vzorků pacientů s přítomností *Brevibacillus agri*, *Brevibacillus epidermidis* a *Brevibacillus linens*. Pozoruhodnou aktivitu vykazovalo 95 % testovaných olejů proti *B. agri*, 31 % proti *B. epidermidis* a dva esenciální oleje vykazovaly pozoruhodné výsledky u *B. linens*. Z výsledků studie vyplývá, že oleje *Salvia africana-lutea* a *Plectranthus gradidentatus* byly mikrobiálně neaktivnější proti všem třem druhům *Brevibacterium*. Nejlepší antimikrobiální aktivita byla zjištěna u *Salvia africana-lutea* proti *Bravibacterium agri* (6).

Pocení u diabetiků

Jedním z charakteristických rysů syndromu diabetické nohy je i porucha funkce potních žláz. Jejich zhoršená činnost je projevem diabetické autonomní neuropatie. Často existuje rozdílná intenzita pocení v horní a dolní polovině těla. I přesto, že v oblasti hlavy či trupu lze pozorovat hyperhidrózu, na chodidlech dochází k výrazné anhidróze, která je často s nadváhou a nedostatečnou péčí spouštěčem nadměrného vysychání, praskání kůže a následné infekce s dalšími komplikacemi.

Posouzením funkce potu u diabetické nohy a stanovením vzájemného vztahu mezi dobou trvání onemocnění, subjektivními pocity, vznikem fisur na chodidlech a pocením se zabývala studie na 30 osobách, které trpěly diabetem II. typu více než pět let. Existovala vzájemná souvislost mezi fisurami a vnímáním, ale ne mezi dobou trvání onemocnění a fisurami a mezi ztrátou pocení a fisurami. Ačkoliv se praskání zvyšuje s dlouhotrvajícím diabetem a pocení je sníženo, korelace mezi těmito proměnnými nebyla statisticky významná. Protože 60 % pacientů mělo změněné pocení za přítomnosti normální citlivosti, lze potní test použít jako časný indikátor diabetické neuropatie (7).

V podologické praxi je doporučováno citlivé ošetřování pokožky nohou, bez použití ostrých nástrojů porušujících integritu kůže a s důrazem na vhodnou edukaci k domácí péči. Existuje mnoho kosmetických a medicínských firem, které se ve své nabídce specializují na specifickou péči o nohy pacientů s diabetem. Větší oblibu než krémy si v posledních letech získávají pěny, které se díky své konzis-

stenci lehce vtírají a nejsou mastné. Pokožku tedy spíše jemně hydratují než promazávají.

Pocení v období puberty

Puberta je obdobím velkých hormonálních změn. V tomto období se dokončuje vývoj apokrinních potních žláz, dochází ke změnám v poměru nasycených mastných kyselin a následnému nadměrnému zápachu. Dermatologické problémy v období puberty souvisí především s kolísáním hladiny hormonů, především androgenů (8). Souvisí s tím i nadměrné pocení, charakterizované nadměrnou produkcí potu, který je důsledkem vysoké aktivity potních žláz, na chodidlech zastoupených ve velké hustotě. V období puberty je obzvláště důležitá hygiena, péče o osobní prádlo, nošení kvalitních prodyšných bot. Jako velmi komplikované se ovšem jeví módní trendy, které skrze lákavé motivy opomíjejí kvalitu a prodyšnost ponožek.

Komplikace související s nadměrnou potivostí nohou

Vlhké a teplé prostředí je ideální pro rozvoj dermatomykóz, které se nejčastěji projevují jako erytém, exantém, pruritus, deskvamace nebo hyperkeratóza se vznikem fisur. Pacienti

trpící hyperhidrózou nohou musí striktně dodržovat základní hygienická pravidla. Mezi základní preventivní opatření patří:

- omývat nohy minimálně dvakrát denně a důkladně vysušovat zejména v meziprstí,
- v průběhu dne zejména při náročných fyzických aktivitách měnit ponožky z kvalitních materiálů za čisté,
- nosit prodyšnou obuv z materiálů nepodporujících vlhkost a častěji ji střídát,
- dopřávat nohám koupele s vhodnou přísadou, např. dubovou kůrou nebo šalvějí,
- nosit v botách pomůcky eliminující pocení, např. vložky pohlcující vlhkost,
- používat antiperspiranty a prostředky s protipotivým účinkem,
- zabezpečit dostatek spánku, omezit alkohol, kávu, kouření, pikantní pokrmy, minimalizovat stres a pokusit se o zavedení zdravého životního stylu.

Možnosti léčby nadměrné potivosti nohou

Efektivnost léčebných postupů se zvyšuje, vyvíjejí se nové a modernější prostředky a přístupy. Od pacientů se vyžaduje především vůle, spolupráce, disciplína a vytrvalost. Časem každý nemocný zjistí, že lze najít léčbu, která

pomáhá snížit potíže a kontrolovat symptomy onemocnění na úroveň, která umožní zlepšit kvalitu života. Hyperhidrózu na nohou lze léčit topickými přípravky v různých aplikačních formách, lokálními antiperspiranty, perorálními léky, iontoforézou, anticholinergiky nebo injekcemi botulotoxinu (2). V případě, že selhávají všechny neinvazivní metody, lze přistoupit k chirurgickému zákroku. V současné medicíně i kosmetice jsou nejčastějšími topickými látkami pro mírnější formu hyperhidrózy soli hliníku, kterých účinnost většinou nepřesáhne 48 hodin. Princip působení je založený na interakci mezi chloridem hliníkem a keratinem. Účinek také mohou ovlivnit přímým působením na epitel ekkrinních žláz. Moderní medicína nabízí stále populárnější aplikaci botulotoxinu typu A. Zhodnocení účinnosti a bezpečnosti botulotoxinu typu A pro plantární hyperhidrózu bylo cílem studie, které se zúčastnilo deset dospělých pacientů s těžkou, dříve nereagující plantární hyperhidrózou. Postižená oblast každé nohy byla injikována do 15–20 míst bez analgezie 50 U BTX-A. Pacienti byli sledováni po dobu 8 měsíců, kdy během dnů po léčbě hlásilo osm pacientů významné snížení pocení a sedm pacientů bylo bez příznaků po dobu až 5 měsíců (9).

LITERATURA

1. Kamudoni P, Mueller B, Halford J, Schouvelier A, Stacey B, Salek MS. The impact of hyperhidrosis on patients' daily life and quality of life: a qualitative investigation. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2017;15(1):121.
2. Vignesh Balaji E, Tamil Selvan A. Retrospective Review on Hyperhidrosis: Etiopathology and its Treatment. *Int J Pharm Res*. 2017;8(1):1-6.
3. Kaufmann H, Saadia D, Polin Ch, Hague S, Singleton A, Singleton And. Primary hyperhidrosis. *Clinical Autonomic Rese-*

- arch. 2003;13(2):96-98.
4. Orchard A, Viljoen A, Van Vuuren S. Antimicrobial Essential Oil Combinations to Combat Foot Odour. *Planta Med*. 2018; 84(09/10):662-673.
5. Wulandari NF, Suharna N, Yulinery T, Nurhidayat N. Preliminary Study on Bacterial Diversity Causing Human Foot Odor. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2020;439(1).
6. Van Vuuren S, Ramburrun S, Kamatou G, Viljoen A. Indige-

- nous South African essential oils as potential antimicrobials to treat foot odour (bromodosis). *S Afr J Bot*. 2019;126:354-361.
7. Markendeya N, Martina V, Mathew A, Srinivas CR. Sweat function in the diabetic foot. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004;70(1):18-19.
8. Bergler-Czop B, Brzezinska-Wcislo L. Dermatological problems of the puberty. *Postep Derm Alergol*. 2013;30(3):178-187.
9. Vadoud-Seyedi J. Treatment of plantar hyperhidrosis with botulinum toxin type A. *Int J Dermatol*. 2004;43(12):969-971.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázi **EBSCO**

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.



Psychodermatologie v dětském věku

MUDr. Hana Obluková

Dětské kožní oddělení Pediatrické kliniky FN Brno

Psychodermatologie je mezioborový přístup, zabývající se vzájemnými vztahy mezi nervovým, endokrinním, imunitním a kožním systémem na jedné straně a behaviorálními výstupy na straně druhé. Kožní onemocnění jsou viditelná pro pacienta i jeho okolí, jsou většinou chronická s epizodickým charakterem exacerbací a remisí. Mají vliv na vnímání sebe sama, vzbuzují u nemocných pocity viny, jsou spojena s předsudky o nakažlivosti a špatné hygieně. Pro hodnocení vlivu onemocnění na dětskou psychiku je zapotřebí znát základy vývojové neurologie a psychologie. U malých dětí je zásadní vztah s primárním pečovatelem – matkou. Mezi nejčastější dermatózy s výrazným psychosociálním vlivem u dětí patří atopická dermatitida. Mezi kožní onemocnění s primární psychopatií se řadí arteficiální dermatózy či projevy obsedantně kompulsivního jednání.

Klíčová slova: psychodermatologie, dětský věk, atopická dermatitida, vývojová psychologie, dermatózy s primární psychopatií.

Psychodermatology in childhood

Psychodermatology is an interdisciplinary approach dealing with the mutual interactions between the nervous, endocrine, immune and skin systems on the one hand and behavioral outcomes on the other. Skin diseases are visible to the patient and his/her surroundings and are usually chronic with episodic character of exacerbations and remissions. They affect self-schema, arouse feelings of guilt, and are associated with myths surrounding lack of hygiene and contagiousness. Knowledge of the basics of developmental neurology and psychology is needed to assess the impact of the disease on the child's psyche. In young children, the relationship with the primary caregiver – the mother – is crucial. The most common dermatoses with a significant psychosocial impact in children include atopic dermatitis. Skin diseases with primary psychopathology include arteficial dermatoses or manifestations of obsessive-compulsive behaviour.

Key words: psychodermatology, children, atopic dermatitis, developmental psychology, skin diseases with primary psychopathology.

Úvod

Nemoci mají kromě patologickoanatomického podkladu i podklad psychosociální. Nemoc každého jedince probíhá rozdílně, na jejím vzniku a průběhu se podílí nejen celkový somatický stav pacienta, ale i psychické zvláštnosti a prostředí. Psychodermatologie se zabývá vzájemnými vztahy mezi nervovým, endokrinním, imunitním a kožním systémem na jedné straně a behaviorálními výstupy na straně druhé (1). Je to mezioborový přístup spojující dermatology, psychiatry, psychology, neurovědy a sociology. S pacienty s psychodermatologickými obtížemi se setkávají i praktičtí lékaři, internisté, gynekologové, urologové, infekcionista a odborníci na estetickou medicínu. Pracovní skupina Britské

asociace pro dermatologii zveřejnila v r. 2016 výsledky výzkumu, kde bylo zjištěno, že 3 % dermatologických pacientů mělo primární psychiatrické onemocnění, 8 % pacientů mělo sekundární psychopatií kvůli probíhajícímu kožnímu onemocnění, 14 % pacientů mělo psychické obtíže podílející se na exacerbaci onemocnění, 17 % pacientů potřebovalo psychologickou intervenci v souvislosti se svým kožním onemocněním a 85 % pacientů označilo psychologické aspekty za hlavní potíže svého onemocnění (2).

Aplikací psychodermatologie do naší praxe dosáhneme zkvalitnění léčebného procesu, upevníme vztah pacient – lékař, podpoříme zvládnutí léčebných a diagnostických procedur či dodržování režimových opatření.

Psychosociální aspekty kožních chorob

Kůže je největším orgánem lidského těla, je hranicí mezi vnitřním světem a okolím. Způsob jakým kůže reaguje na podněty fyziologické (zarudnutí při kontaktu s vnějším dráždivým činidlem) a psychologické (červenáme se studem) ukazuje komplexnost spojení kůže s faktory vnějšími i vnitřními. Kůže je místem prvního kontaktu, je tím prvním co vnímáme, setkáme-li se s cizím člověkem. Na rozdíl od vnitřních chorob jsou choroby kůže viditelné – pro pacienta, jeho blízké okolí i pro cizí osoby. Dermatologičtí pacienti jsou proto více ovlivněni sociálními a emočními vlivy.

Mnoho kožních chorob je provázáno bolestí, svěděním, nespavostí či jinými obtížemi. Mísí se

zde vlivy psychosociální a tělesné a je těžké je oddělit při posuzování kvality života pacienta. U dětí je pak propojení emočního a tělesného prožívání ještě těsnější. Je navíc ovlivněno i prožíváním nemoci rodinou, hlavně pak matkou.

Kožní choroby jsou často spojeny se změnami vzhledu nemocného. Pacienti s kožními chorobami mohou sledovat projevy v „přímém přenosu“, mají je doslova „na očích“ a jsou tak více ovlivněni jejich průběhem, než pacienti s jinými nemocemi. Změny na kůži přitahují pozornost okolí a mohou u nemocného vést k pocitu ztráty kontroly nad svým životem. Pacient není schopen ovlivnit jak a kdy se ostatní dozvědí o jeho nemoci. Jeho zdravotní stav se stává „veřejnou věcí“. Strach z negativních reakcí okolí může vést postupně k sociální izolaci.

Pacienti s chronickými kožními nemocemi a jejich rodiny mohou pocítovat vinu nebo stud. Kladou si otázku, proč zrovna oni jsou nemocní, jak si svoji nemoc „zasloužili“, čím se „provinili“, chápou svoji nemoc (či nemoc dítěte) jako trest. S pocity viny jsme konfrontováni často u matek malých dětí.

Pocity vyvolané vzhledem kůže přechází do pocitů vnímání sebe sama: „Projevy na mé kůži jsou ošklivé, proto i já jsem ošklivý“. Rozpor mezi „ideální“ představou o sobě samém a skutečným vzhledem vede k sebekritičnosti a nízkému sebevědomí. Sebeobviňující a sebeponižující myšlenky a očekávání negativních reakcí okolí často vedou k obrannému jednání, k hostilitě, autoagresi, k nutkavým rituálům a k potřebě opakovaného sebeujištění.

Spojení kožních chorob s předsudky o jejich nakažlivosti, špatné hygieně nebo nedostatečné péči přispívá ke stigmatizaci pacientů.

Epizodický charakter kožních nemocí bývá spojen s neustálými úvahami o příčinách vzplanutí choroby. Obecná představa je, že každý kožní projev má své objektivní vysvětlení, zjiitelné vyšetřením kůže či laboratorním vyšetřením. Toto může vést k postupnému vyhýbání se „rizikovým“ potravinám, pohybovým i zájmovým aktivitám, a pobytu v určitém prostředí. Tato omezení mohou, ale i nemusí mít vliv na exacerbaci onemocnění, většinou ale výrazně zhoršují vnímání individuální kvality života.

Roste vnímavost odborníků k výskytu psychických obtíží u kožních onemocnění. Psychické obtíže zahrnují poruchy nálad, poruchy pozornosti, negativní vnímání vlastního

těla, snížené sebevědomí, problémy ve vztazích, vyhýbání se různým situacím a dochází k poklesu kvality života. Míra zdravotního postižení dle většiny studií koreluje s mírou psychických obtíží, dle jiných studií ale korelovat nemusí (3, 5).

Psychoneuroendokrinoimunologie

Psychoneuroendokrinoimunologie je obor zkoumající mechanismus psychologického stresu, zapojující poznatky neurověd, endokrinologie a imunologie k hlubšímu porozumění lidskému chování a souvislostem s morbiditou a mortalitou. Akutní i chronický stres má dopad na lidské zdraví. Dlouhodobý stres může vést k chronické imunitní dysfunkci.

Odpověď se děje na ose hypothalamus – hypofýza – nadledviny, bez ohledu na rozpoznání stresoru. Současně je aktivován autonomní nervový systém. Ústřední regulační roli hrají cytokiny (1). Do možných patofyziologických mechanismů je zapojena i glukokortikoidní rezistence a oxidativní stres (4).

Diskutuje se i o vlivu stravy na psychiku (gut-skin-brain theory) – strava s vysokým obsahem tuků či rafinovaných cukrů je dávana do souvislosti s depresí a úzkostmi. Z hlediska psychodermatologie je asociována s vyšší zánětlivou odpovědí po stresové zátěži například u psoriázy či akné. Zkoumá se vliv střevního mikrobiomu, o prebioticech se mluví jako o psychobioticech. Prebiotika snižují hladinu glukokortikoidů a prozánětlivých mediátorů a zvyšují produkci protizánětlivých cytokinů (5).

S imunitní odpovědí na stres souvisí i osobní charakteristiky a individuální strategie zvládnutí stresu (copingové strategie). Negativní emoce přímo ovlivňují imunitní systém stimulací nebo útlumem produkce prozánětlivých cytokinů. To se projeví při okamžité reakci organismu na zátěž nebo infekci, je ovlivněn i mechanismus zánětlivých chorob (3).

Specifika psychodermatologie dětského věku.

Kožní choroby jsou v dětském věku velmi časté.

Vliv kožního onemocnění na dětskou psychiku výrazně závisí na věku, vývojovém období a míře nezávislosti dítěte na rodičích. Malé děti jsou zcela závislé na rodičích a jejich vnímání nemoci tak bude zásadně ovlivněno vnímáním rodičů. Onemocnění malého dítěte

nejvýrazněji ovlivňuje vztah s primárním pečovatелеm, tedy nejčastěji s matkou.

Znalosti z oblasti vývojové fyziologie, vývojové neurologie a vývojové psychologie a psychopatologie jsou nutnými předpoklady pro každého, kdo pracuje s dětskými pacienty.

Umožní nám to s dětmi lépe komunikovat, naplňovat jejich specifické potřeby a motivovat je ke spoluúčasti na léčebném režimu.

Projevy atopické dermatitidy (AD) se objeví u více než pětiny malých dětí a většina dospívajících má projevy akné. Přesto je překvapivě málo výzkumů na téma vlivu kožních nemocí na dětskou psychiku (3). Je mnoho studií potvrzujících vliv vážného somatického onemocnění v dětství na zvýšení výskytu psychických obtíží u dětí (3, 6). Studie prokázaly výrazný vliv AD na výskyt poruch chování, vliv AD na kvalitu života u dětí i jejich rodin (3, 7, 8). Psychologické a sociální problémy byly častější u adolescentů a mladých dospělých s akné (3). Největší vliv na kvalitu života má onemocnění dystrofickou formou Epidermolysis bullosa (3, 9).

Psychodermatologie a vývoj dítěte

Pro novorozence je kůže důležitým orgánem komunikace. Jemná komunikace k níž dochází kožním kontaktem, zahrnuje proměnlivé doteky při manipulaci s dítětem, při kojení, při mazlení. Tato interakce je důležitá pro úspěšnou socializaci – začlenění dítěte do lidského společenství (10). Má důležitou roli v napojení matky a dítěte – v attachmentu. Nemoci kůže, které vedou k úbytku taktilní stimulace, mohou vést k poruše vztahu matka-dítě a bývají asociovány s častějším rozvojem depresí v dospělém věku.

V kojeneckém a batolecím věku je pro dítě zásadní vztah s matkou. V tomto období vidíme náznaky osamostatňování, pokud se dítě cítí bezpečně, i prudké separační reakce při odebrání dítěte matce cizí osobou. Malé děti tak vyšetřujeme vždy za blízké přítomnosti matky, při zachování co nejužšího kontaktu s matkou a současně při zachování možnosti aktivního pohybu dítěte. Udržujeme s dětmi oční kontakt, zrcadlíme výraz jejich tváře, vyvarujeme se prudkých pohybů a hlasitých projevů. V tomto věku mohou přicházet zhoršení stávajících kožních onemocnění s příchodem mladších sourozenců (zářlivost) či při prvních

partnerských krizích rodičů. Mezi 2. a 3. rokem věku si dítě začíná uvědomovat samo sebe jako autonomního jedince, toto období bývá označováno jako fáze vzdoru či fáze negativismu. Přináší to s sebou občas obtíže v již zavedeném režimu lokální terapie. Dítě odmítá nové masti, trvá na stále stejném obalu známého krému, hůře toleruje obvazové krytí.

V předškolním věku se dítě učí vnímat, hodnotit a ovládat svoje emoce. Začíná chápat a předvídat emoce ostatních. Objevují se první počátky sebekontroly, začíná řídit své chování podle instrukcí. Rozvíjí se pocity vztažené k vlastnímu sebehodnocení. Dítě předškolního věku je stále závislé na svých rodičích, přesto nelze podceňovat vliv kontaktu s jinými dětmi, učí se způsobům chování, které budou později důležité (10). Jde o období bohaté fantazie a her, porozumění nemoci či léčebným procedurám tak může mít pro dítě až mýtické či magické ladění. Děti v tomto věku nejhůře snášejí omezení své autonomie a omezení pohybových aktivit (11).

Vstupem do školy se snižuje závislost dětí na rodičích, nastupuje nutnost podřízení se autoritě. Dítě si buduje své místo v dětské skupině, posiluje vazby s kamarády, začíná si uvědomovat svou roli sociální, diferencuje se mužská a ženská role. Nastává rozvoj logického myšlení. Dítě se učí ovládat svoje afekty a impulsy, učí se sebeovládání a sebeřízení, včetně například zvládnání pruritu. Školák se učí systematicky pracovat, učít se, plnit dlouhodobé cíle (10). V tomto věku děti nejhůře snášejí omezení kontaktu s kamarády a snížení fyzické zdatnosti (11).

Pro období dospívání je typický kritický postoj k sobě i k ostatním. Emoční nestabilita, nepředvídatelnost emocí, impulsivita a časté negativní rozlady mohou korelovat s nestabilním průběhem dermatóz. Velkým tématem tohoto období je emancipace od původní rodiny. U dětí s chronickými dermatózami je často osamostatnění zpomaleno zvýšenou péčí rodičů o zdraví dítěte, potřebou více dítěte kontrolovat a dohlížet na něj. Na druhou stranu vidáme i tendence předčasně a zcela delegovat léčebný režim na adolescenta, který ještě k takovému úkolu není kompetentní. Dospívající mají tendenci zavrhnout názory rodičů a dospělých autorit – tedy i lékařů – a nekriticky přejímat názory vrstevníků a svého okolí. Pro udržení dobrého terapeutické-

ho vztahu je nutné poskytovat při kontaktu s dospívajícím pacientem a jeho rodiči stejný prostor pacientovi i jeho rodičům, vnímat a zohledňovat názory a postoje všech zúčastněných. Mladiství špatně snášejí vše, co ohrožuje jejich sebezpečí a tvoříci se identitu – tedy i dermatózy ovlivňující jejich vzhled.

Znalost jednotlivých fází vývoje dítěte je důležitá i pro pochopení fenoménu regrese. Dá se říci, že nemocné děti se stávají ještě menšími dětmi. Umožňuje jim to načerpat síly, potřebné k uzdravování. Oddechový čas spolu se zvýšenou péčí okolí umožní vyřešit i psychické konflikty, které mohou stát za vzplanutím dermatóz. Návrat do fáze ranného dětství nemusí zmizet spolu s nemocí, může přetrvávat i nějakou dobu po uzdravení. Úkolem rodičů i ostatních pečujících je dopřát dítěti oddechový čas, ale s nastavením přesných hranic, umožnit dítěti vyhnout se konfliktům, které jsou nyní nad jeho síly, ale zároveň podpořit dítě, aby uneslo realitu, pomoci mu vyrovnat se s jeho strachy vyslovením důvěry v jeho schopnosti, mírnit strach z neúspěchu. Příliš tvrdý přístup zvyšuje úzkost dítěte, příliš pečující přístup bere dítěti důvěru v jeho schopnosti, brzdí jeho vývoj.

Dětský pacient a jeho rodina

V centru naší pozornosti je dítě, pracujeme však s celou rodinou. Jsme konfrontováni s prožitky, motivacemi, představami a očekáváním rodičů i dítěte. Ty mohou být velmi rozdílné a vyžadují velkou loajalitu k oběma stranám.

Tělesná porucha bývá „zabudována“ v životě pacienta a jeho blízkém okolí, zvláště jeho rodiny, jako účinná součást „bludného kruhu“ onemocnění. V jeho rámci se nemoc uchová a podporuje tím, že její projevy pacientovi v jeho osobní či společenské situaci přinášejí nějaké bezprostřední psychologické zisky, ač v průběhu jejího postupného vývoje mu to přináší stále větší škodu. Tělesné příznaky vedle svých škodlivých, život ztěžujících a jeho kvalitu zhoršujících účinků v něm také zpravidla získávají a přinášejí i účinky prospěšné: slouží pacientovi a jeho rodině jako působivý prostředek komunikace jinak nesdílitelných emocí a potřeb a pomáhají jim překonávat různé zátěžové a konfliktní situace (11). Pochopení nemoci jako psychosomatické brzdí často na straně rodičů pocity viny za emoční strádání dítěte. Je tak pro ně mnohdy jednodušší akcep-

tovat tělesnou nemoc a podávat medikaci než se snažit porozumět emočnímu stavu dítěte a podílet se na řešení konfliktní situace.

Prožívání nemoci dítětem

Subjektivní hodnocení určitého zdravotního postižení dítětem má v různém věku své zvláštnosti. Dítě subjektivně trpí především aktuální bolestí a silnou úzkostí. Jako zdroj svého utrpení přitom vnímá nikoli svůj příznak nebo svůj stav, nýbrž omezující zásahy okolí, těžce nese nepříznivé reakce okolí na zjevné (viditelné) projevy, bez ohledu na jejich objektivní význam pro životní funkce. Starší děti - prepubertální a pubertální začínají vnímat své příznaky jako příčinu svých těžkostí a důvod k obavám či smutku (11).

Depresivní porucha se u dětí projevuje často jako rozmrzelost, nespokojenost či podrážděnost.

Oblast zájmu psychodermatologie lze definovat jako onemocnění s výrazným psychosociálním vlivem a nemoci s primární psychopatií.

Nejčastější dermatózy s výrazným psychosociálním vlivem

Atopická dermatitida – je nejčastější kožní onemocnění na světě, s 20% prevalencí v dětské populaci. U dětí s AD je vyšší prevalence ADHD, mají pravděpodobně stejné rizikové faktory vzniku. Některé studie popisují vyšší prevalenci poruch autistického spektra či poruch chování. Riziko deprese stoupá s mírou závažnosti AD, s vyšší mírou pruritu, s postižením viditelných partií a se současnými poruchami spánku (3, 5). Je přítomna zvýšená suicidální aktivita (suicidální myšlenky či konání) (4, 12). Riziko úzkostných stavů je diskutováno, mnohé studie uvádí vyšší výskyt úzkostí u dětí s AD, více ohroženy úzkostmi jsou i matky dětí s AD.

Psoriáza – má nejvyšší prevalenci deprese ze všech kožních onemocnění, ohroženy jsou nejvíce mladé ženy. Výskyt deprese je u dospělých vyšší v případě komorbidit jako jsou obezita, arteriální hypertenze, diabetes mellitus či kardiovaskulární onemocnění. Studie ukazují i častější suicidální aktivitu. Psoriáza má negativní dopad na rodinný, partnerský i sexuální život až u 81 % pacientů (13).

■ Acne vulgaris – je asociováno s vyšší mírou depresí než AD

- Alopecia areata – udává se mírně vyšší riziko depresí, zde je ale studií málo
- Urticaria – je asociována s větším výskytem úzkosti a nespavosti (14)

Dermatózy s primární psychopatologií

Bludy, nejčastější je blud parazitární, je pevné přesvědčení o napadení parazity bez objektivních projevů. Bludná představa se může týkat i napadení hmyzem, červy, bakteriemi či houbami. Vyskytuje se nejčastěji u dospělých žen. U dětí se můžeme setkat s bludem u rodiče, který zahrnuje i dítě, bez ohledu na to, zda bludu dítě věří nebo ne. Nebezpečí tohoto stavu tkví v užití nejrůznějších obskurních léčebných prostředků a v možnosti poškození kůže touto „terapií“.

Morgellon's syndrom (Morgellony) je onemocnění, které je řazeno některými autory k parazitárním bludům, jiní jej dávají do souvislosti s infekcí *Borrelia burgdorferi*. Pacienti si stěžují na kožní dyzestazie, které vedou k manipulaci s kůží ve snaze odstranit cizí organismy, „vlákna“ či jiné cizorodé materiály.

Psychogenní ekzoriace – jsou charakterizovány nutkavým škrábáním, jsou často spojeny s poruchami nálad, abusem drog, s obsedantně kompulsivní poruchou. Spouštěčem je skutečný fyziologický stimul – pruritus, kožní eflorescence či kožní nerovnost (papuly u akné). Pacienti s neurotickými ekzoriacemi o svém chování ví, nedovedou je ale kontrolovat.

V terapii se zaměřujeme na zvládnutí základního kožního onemocnění, psychologická intervence je mnohdy nezbytná.

Trichotilomanie, onychofagie – patří k dalším projevům obsedantně kompulsivního jednání. Mohou se vyskytovat spolu s depresí či úzkostmi. Do této skupiny patří i lip-licker dermatitis (dermatitida z olizování rtů), rhinotillexomania

(nutkavé škrábání nosu), habit-tic deformity (mechanické poškození nehtových plotének).

Dysmorfofobie je definována jako přílišné zabývání se domnělým kožním defektem či vzhledem obecně. Jde o nutkavou činnost, spadající opět do spektra obsedantně kompulsivních poruch. Může se jednat o pocit neatraktivnosti obecně, či o nadměrnou pozornost věnovanou určitému kožnímu problému – konkrétním kožním eflorescencím, projevům stárnutí kůže (vrásky, šedivění...), hirsutismu, mastné pleti, kožnímu pachu, velikosti či tvaru nosu, velikosti genitálií. Asi nepřekvapí, že tyto obtíže jsou nejčastější u adolescentů. U malých dětí se můžeme setkat s postižením rodičů, kdy objektem nutkavého pozorování je dítě.

Arteficiální dermatózy jsou způsobeny vědomým či nevědomým chováním na základě psychické zátěže. Mohou být způsobovány úmyslně za účelem dosažení nějakého cíle, smysl nebo účel tohoto chování může ale zůstat skrytý. Někdy může být důvodem způsobování si fyzické bolesti potlačení bolesti emoční. Častější je u dívek a u mladých žen, udávaný poměr k chlapcům je 3:1 až 20:1, vyskyt je nejčastěji v pubertě. Příčinou mohou být problémy ve škole, šikana, vztahové problémy, komplikovaná rodinná situace.

Psychogenní purpura (Gardner – Diamond syndrom) bývá řazena k arteficiálním dermatózám. Přesná patofyziologie není zcela jasná, zvažují se emoční vlivy, imunitní dysregulace, poruchy krevní srážlivosti. Vyskytuje se častěji u mladých dospělých žen, léze vznikají po traumatu či emočním stresu. Až v 54% se současně vyskytuje psychiatrická diagnóza.

Léčba těchto onemocnění je velkou výzvou a bývá často frustrující, základem je kvalitní terapeutický vztah založený na důvěře a partnerském přístupu. Terapie je obtížná, v součinnosti s psychiatrickou medikací (15).

Kožní onemocnění způsobená pečující osobou

Munchausenův (Münchhausenův) syndrom by proxy – falšování nebo indukce choroby vedoucí k chybné či poškozující léčbě, kožní projevy nacházíme u 3–9% případů. V dermatologii bývá označován i jako arteficiální dermatóza by proxy. Bývá provázen dramatickou prezentací, udáváním lživých údajů, četnými návštěvami lékařů mnoha specializací. Aktérem je nejčastěji matka, může se jednat ale i o otce či jiného blízkého příbuzného.

U neobvyklých kožních eflorescencí a poranění vždy zvažujeme možnost projevů týraní dítěte.

Závěr

Propojení somatického stavu a duševního prožívání je v dermatologii zřejmě a dobře viditelné. U dětí je sepětí duševního a tělesného dění ještě těsnější. Vliv onemocnění na psychiku dítěte zásadně závisí na jeho věku, vývojovém období a na prožívání nemoci jeho rodinou, hlavně pak matkou.

Kvalitní odborná dermatologická péče, včasné stanovení diagnózy a zahájení optimální léčby jde ruku v ruce s primární prevencí psychických komorbidit. Ukazuje se, že pečlivá edukace pacienta a jeho rodiny od prvopočátku terapie, navázání kvalitního vztahu lékař – pacient, hraje významnou roli v léčbě onemocnění, zvyšuje adherenci pacienta k terapii, pomáhá v prevenci exacerbací (3, 5). Pacienta s podezřením na psychické obtíže je vhodné co nejdříve poslat k odborníkovi (psychologovi nebo psychiatrovi). Ke sdílení zkušeností mohou pomoci patientské organizace, nutná je edukace společnosti v rámci prevence stigmatizace.

Cílená podpora duševního zdraví minimalizuje negativní dopady onemocnění na každodenní život pacientů a jejich rodin.

LITERATURA

1. Pánková R, Taraba P. Psychodermatologie a psychosomatický přístup Psycho-neuro-endokrino-imuno-dermatologie. Čes-slov Derm, 82. 2007;1:5-10.
2. Marshall C, Taylor R, Bewlwy A. Psychodermatologie in clinical practise: main principles. Acta derm Venereol. 2016;96(217):30-34.
3. Walker C, Papadopoulos L. Psychodermatology, Cambridge University Press, 2005.
4. Anders M, Gkalpakiotis S, Rob F, et al. Atopická dermatitida a psychické komorbidity. Čes-slov Derm. 2022;97(5):185-228.
5. Jafferany M, Roque Ferreira B, Patel A. The Essentials of Psychodermatology, Springer:2020, e-book.
6. Benešová P, Siková L. Porovnání zátěže a stresu u rodičů dětí

- s handicapem a rodičů dětí bez handicapu s ohledem na kvalitu života. Praktický lékař. 2021; 101, suplementum č. 1, díl 2, p7-11.
7. Jiráková A, Slavíková Š, Vojáčková N, et al. Vliv atopického ekzému dítěte na členy jeho rodiny – česká validace dotazníku. Čes-slov Derm, 2010; 85(6):318-324.
8. Březinová E, Nečas M, Jedličková H, Vašků V. Dermatologický index kvality života rodiny – validace české verze dotazníku. Čes-slov Derm, 2014;89(6):253-300.
9. Kýrová J, Bučková H. Kvalita života pacientů s Epidermolysis bullosa. Čes-slov Derm, 2013;88(2):57-103.
10. Langmeier J, Krejčířová D. Vývojová psychologie 2., aktualizované vydání, Grada, 2006, e-book.
11. Langmeier J, Balcar K, Špitz J. Dětská psychoterapie.

Praha: Portál; 2010.

12. Kage P, Zarnowski J, Simon J-CH, Treudler R. Atopic dermatitis and psychosocial comorbidities – What's new? Allergologie select. 2020;4:86-96.
13. Inside Psoriatic Disease: Mental Health. IFPA; 2022. Available from: <http://ifpa-pso.com/resources-tools/inside-psoriatic-disease-mentalhealth>.
14. Hye Jin Ahn, Min-Kyung Shin, Jong Kil Seo, et al. Cross-sectional study of psychiatric comorbidities in patients with atopic dermatitis and nonatopic eczema, urticaria and psoriasis. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2019;15:1469-1478.
15. Paller AS, Mancini AJ. Paller and Mancini – Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, 2022, Elsevier.

Prevence rakoviny kůže u rizikových pacientů

MUDr. Radana Dwayebová

Kožní oddělení Nemocnice Nový Jičín, a. s.

člen skupiny Agel

Rakovina kůže má v naší populaci stále stoupající tendenci, což souvisí se zvýšenou expozicí ultrafialovému záření, se zvyšujícím se počtem osob s oslabeným imunitním systémem a také se stále zlepšující se diagnostikou. V úvodu sdělení je uveden stručný přehled rakoviny kůže, charakteristika osob řazených k rizikovým pacientům, následuje popis ultrafialového záření a nutná prevence. V závěru pak je uveden přehled fotoprotektivních přípravků s vysokým ochranným faktorem určených k ochraně kůže u rizikových pacientů.

Klíčová slova: rakovina kůže, rizikový pacient, ultrafialové záření, prevence, fotoprotektivní přípravky.

Preventing skin cancer in patients at risk

Skin cancer has an ever-increasing trend in our population, which is associated with increased exposure to ultraviolet radiation, rising numbers of individuals with a weakened immune system, as well as with continuously improving diagnostic modalities. The introduction section presents a brief overview of skin cancer and the characteristics of individuals classified as at-risk, followed by a description of ultraviolet radiation and essential prevention. The final section deals with photoprotective products with a high sun protection factor intended for skin protection in patients at risk.

Key words: skin cancer, at-risk patient, ultraviolet radiation, prevention, photoprotective products.

Úvod

Rakovinou kůže označujeme zhoubná nádorová onemocnění postihující kožní tkáň.

Kožní nádory dělíme na nádory nemelanomové (non-melanoma skin cancer, NMSC) a melanomové. Mezi nemelanomové kožní nádory patří: spinaliom neboli dlaždicobuněčný karcinom kůže (squamous cell carcinoma, SCC), basaliom (basal cell carcinoma, BCC), Kaposiho sarkom, karcinom z Merkelových buněk a další (1). U rizikových pacientů musíme věnovat pozornost i aktinickým keratózám (prekancerózy), u nichž se mohou tyto zvrhnout ve spinaliom ve větší míře.

Vysoce riziková pacientí pro vznik rakoviny kůže jsou hlavně pacienti s **chronickou imunosupresí** (po orgánové transplantaci, při onkologických, onkohematologických onemocněních a při infekci HIV), u nichž se

toto riziko zvyšuje i díky terapii imunosupresiv (např. cyklosporin A, azathioprin, mykofenolát mofetil) a terapii léky se silným fotosenzibilizujícím účinkem (např. vemurafenib, vorikonazol atd.) (1). Riziko vzniku kožního spinaliomu je u imunosuprimovaných pacientů stonásobné, pro vznik bazaliomu desetinásobné a pro melanom trojnásobné (2). Dále sem patří např. pacienti s **photodermatózami** (kožními chorobami pro které je typická vysoká citlivost vůči UV záření a vůči viditelné části slunečního spektra). V menší míře pak jsou vznikem kožního nádorového onemocnění ohroženi pacienti se světlou pleť, modrýma nebo zelenýma očima, světlými vlasy (fototyp I a II, viz Tab. č. 1), osoby s výskytem kožních nádorů v rodině, s větším množstvím melanocytárních névů na kůži, dále osoby se zvýšenou chronickou expozicí

Tab. 1. Fototypy kůže podle Fitzpatricka (3)

Fototyp	Reakce kůže na UV záření
I	vždy zrudne, nepigmentuje
II	snadno se spálí, pigmentuje mírně
III	odolná ke spálení, pigmentuje
IV	téměř nikdy se nespálí, pigmentuje dobře
V	mají tmavší populace
VI	osoby s černou pleť

slunečnímu záření (přírodnímu nebo umělému), rentgenovému záření a lidé opakovaně vystavení některým radioaktivním látkám a chemikáliím.

Prevence rakoviny kůže

V prevenci rakoviny kůže u rizikových osob jsou nutné pravidelné kontroly dermatologem, čili dispenzarizace, poučení pacientů ohledně pravidelného samovyšetřování kůže a důsledná fotoprotekce.

Dispenzarizace se doporučuje minimálně 1–2× ročně. Po výskytu první kožní malignity se doporučuje dispenzarizace pacienta co 4 měsíce první rok, pokud se nádor kůže do roka znovu neobjeví, pak opět stačí kontroly 1–2× ročně. Při výskytu druhého a třetího kožního nádoru jsou pak vhodné nadále tříměsíční intervaly kontrol (1).

Samovyšetření znamének by se mělo provádět u rizikových osob alespoň 1× měsíčně podle metody **ABCDEF**, kdy si pacient všímá níže uvedených jednotlivých změn u znamének a pokud došlo ke změnám byť jen u jednoho parametru, pak by měl ihned navštívit svého kožního lékaře:

- A – asymmetry (asymetrie) asymetrický tvar znaménka
- B – border (ohraničení) neostře, rozpité ohraničení nebo výběžky
- C – color (barva) různé barevné odstíny
- D – diameter (průměr) větší než 6 mm
- E – elevatio, evolution (vyvýšení, růst) změna tvaru, velikosti, barvy, svědění
- F – funny looking (neobvyklý vzhled), divně vypadá, velmi se liší od obvyklých tvarů

Fotoprotekce neboli ochrana kůže před slunečním zářením je souhrn opatření zamezujících expozici kůže účinkům hlavně ultrafialového záření (3).

Sluneční záření obsahuje infračervenou část (770–1 000 nm), viditelnou (400–770 nm) a ultrafialovou část (100–400 nm) spektra elektromagnetického záření. Poslední jmenované **ultrafialové (UV) záření** se dělí na UVC (100–280 nm), které atmosféra země nepropouští, a na záření UVB (280–320 nm) a UVA (320–400 nm), která se k povrchu dostávají a mají pozitivní i nežádoucí negativní účinky na člověka. **UVB záření** stimuluje v kůži tvorbu melaninu (až 1 000× účinněji než UVA) a tvorbu vitamínu D. Má erythemogenní efekt, poškozuje DNA buněk a potencuje účinek karcinogenních látek, čímž iniciuje vznik kožních nádorů. **UVA záření** způsobuje časnou pigmentaci, poškozuje kůži nepřímo tvorbou reaktivních typů kyslíku, a tak způsobuje aktinické stárnutí kůže. Má také v menší míře potenciál karcinogenní (4). Problémovou částí slunečního záření je také tzv. **HEV** (High Energy Visible Light) vysokoenergetické viditelné modré světlo o vlnové

délce 380–500 nm, které také urychluje stárnutí buněk, způsobuje vznik vrásek a pigmentových skvrn na kůži (6).

Rizikovým pacientům doporučujeme důsledně dodržovat **fotoprotekci** nejen za slunečného počasí, ale i při oblačnosti, protože je známo, že i za těchto podmínek dopadá na Zemi až 90 % ultrafialového záření. Je důležité se vyhybat nejen UV záření přirozenému (slunce), ale i umělému (solária), nepobývat na slunci hlavně mezi 11–16 hodinou (kdy je UVB záření nejméně filtrováno), vyhledávat stín, nosit vhodný oděv. Barevné, tmavší oděvy vyrobené ze syntetických materiálů chrání kůži více, než oděvy bílé, tenké a bavlněné. Některé oděvy mají již výrobcem uvedený fotoprotektivní faktor textilí UPF (UV protecting faktor), který udává propustnost textilie pro UV záření. Používá se dokonce i u stanů a slunečníků. Výbornou ochranu má UPF s hodnotou více než 50, který zajišťuje více než 98 % protekci. Číslo faktoru udává, kolikrát méně UV záření pronikne skrze tkaninu na krytou kůži ve srovnání s kůží odhalenou (4). Důležitá je také vhodná pokrývka hlavy a sluneční brýle s UVA/UVB filtrem.

Nezbytná je ochrana odkryté kůže pomocí aplikace **fotoprotektivních přípravků** s vysokým faktorem (sunscreeny), nejlépe 50+. Děti do 6 měsíců se nesmí vystavovat přímému slunci vůbec. Děti mladší 3let by se měly chránit oděvem, nevystavovat se polednímu slunci a aplikovat na kůži sunscreeny s anorganickými filtry, které nealergizují (2).

Fotoprotektivní přípravky lokální jsou k dostání ve formě roztoků, gelů, tyčinek, lotionů, mastí, krémů, olejů. Chrání kůži před UV zářením. Výrobce uvádí na každém výrobku ochranný faktor (SPF, Sun Protection Factor), který vyjadřuje účinnost působení přípravku proti UVB záření. Jedná se o poměr minimální erytérové dávky na kůži ošetřené 2 mg/cm² fotoprotektivním přípravkem k minimální erytérové dávce bez fotoprotektivního přípravku téhož jedince (1).

Přípravek SPF 15 absorbuje 93 % záření, SPF 30 absorbuje 97 %, SPF 50 absorbuje 98 % a SPF 50+ celkem 98,3 % záření (4). Pokud má přípravek na obalu umístěn v kroužku symbol UVA, vyhovuje kritériím ochrany v UVA spektru.

Účinnost ochrany je závislá na množství aplikovaného výrobku. Doporučované množství na obličej je 1–1,5 g a na celý povrch těla dospělého člověka pak objem asi třicetigramové tuby na jedno namazání (3). Aplikujeme 20–30 minut před pobytem venku. Pro udržení účinné ochrany je ideální opakovat aplikaci po 30 minutách pobytu na slunci a pak každé 2–3 hodiny a zejména po koupání, nadměrném pocení a osušení kůže ručníkem.

UV filtry v sunscreenech dělíme na chemické, neboli absorbéry (organické rozpustné filtry a organické nerozpustné pigmenty), a fyzikální, neboli blokátory (anorganické, minerální).

1. Chemické filtry:

a) organické rozpustné – absorbéry UV záření

Moderní fotoprotektivní přípravky, chrání kůži ve spektru UVB i UVA a jsou stále více účinné.

Nejúčinnější chemické filtry v současné době: Tinosorb S, Mexoryl SX, Mexoryl XL.

Mají zvýšenou fotostabilitu, dobře se rozstírají. Přípravky s chemickými filtry se musí aplikovat minimálně 20 minut před sluněním, aby se stihly vstřebat do vrchních vrstev kůže.

b) organické nerozpustné pigmenty – absorbéry i blokátory UV záření

Jejich rozpustnost ve vodě je malá, minimálně alergizují a jsou stabilní. Vyrábí se technologií mikrokrytalických částic, které působí jako mikropigment a současně jako UV absorbér. Nejúčinnější jsou: Tinosorb M a Tinosorb A2B.

2. Fyzikální filtry (anorganické), blokátory UV záření

rozptylují a odráží neselektivně UV i viditelné záření. Nepronikají do kůže. Patří zde oxid titaničitý (TiO₂) a oxid zinečnatý (ZnO).

Jejich bílá barva je v současné době snižována mikronizací (zmenšení drobných částic minerálního filtru), čímž se zlepšují kosmetické vlastnosti (jsou lépe rozstíratelné) a mění se i fotoprotektivní vlastnosti anorganického sunscreenu, chrání kůži více proti kratším vlnovým délkám (UVB), ale naopak méně před viditelným světlem. Anorganické filtry jsou foto a termostabilní. Nealergizují, a proto jsou doporučovány dětem a lidem s citlivou kůží.

Fotoprotektivní přípravky obsahují kromě UV filtrů také tzv. **antioxidanty** (přirozené

NOVÝ UV FILTR: MEXORYL 400

NAŠE ULTIMÁTNÍ OCHRANA S FILTREM
PROTI ULTRADLOUHOVLNNÉMU UVA ZÁŘENÍ**

ANTHELIOS UVMUNE 400 spf 50+

VELMI ODOLNÝ VŮČI VODĚ,
PÍSKU A POTU

Testováno na citlivé, reaktivní a netolerantní pokožce.
Vhodné pro všechny typy pokožky a všechny fototypy.
Může být použitý i na oční okolí.



oleje, extrakty z aloe, jojoby, avokádový olej, vit. E), které chrání pokožku před oxidačním stresem, čímž omezují účinky jejího stárnutí a zajišťují regeneraci. Ochranná funkce před UV zářením je nízká.

V systémové fotoprotekci má pak částečné uplatnění beta-karoten, který má mírný ochranný účinek jen na fotosenzitivitu v oblasti viditelného záření a další látky: např. rostlinné flavonoidy, resveratrol, sillymarin, kapsacin, vitamin C a E atd. (2, 3).

Přehled vybraných produktů zajišťujících vysokou fotoprotektivní ochranu rizikových pacientů a jejich stručná charakteristika

Photoderm MINERAL Fluid SPF 50+ zajišťuje výbornou ochranu, jedná se o krém se 100% minerálními filtry, bez parfemace. Je proto vhodný i pro citlivou a alergickou pokožku obličeje a těla dospělých a dětí od 6 měsíců. Obsahuje vitamin E, který chrání buňky před oxidačním stresem. Dobře se roztírá, pokožku nevysušuje a nedráždí. Nepodporuje tvorbu komedonů a odolává potu a vodě. **Photoderm SPOT – Age SPF 50+** umožňuje díky obsahu slunečních filtrů vysokou ochranu širokospektrální: UVA/UVB, HEV, infračervené záření, znečištění (5). A díky kombinaci vitaminu E, vitaminu C a *Centella asiatica* (rostlina Pupečník asijský) chrání také kůži před oxidačním stresem, omezuje účinky stárnutí a zajišťuje její regeneraci. Zabraňuje vzniku kožních pigmentových skvrn a redukuje již přítomné pigmentace. Krém je určen pro dospělé, vhodný pro každodenní aplikaci, na dotek příjemný, nekomedogenní, odolává potu, vodě a teplu. **Photoderm Tyčinka na rty a citlivá místa SPF 50+** je určena pro vysokou UVA/UVB ochranu rtů, uší, znamének a jizev. Chrání kůži i před oxidačním stresem. Je určena pro dospívající a dospělé. Opět je velmi dobře snášena, je nekomedogenní, má nelepivou texturu a je odolná vůči vodě a potu.

Avène Sunsi Med je zdravotnický prostředek určený k ochraně před UVB/UVA zářením u dospělých s citlivou pokožkou obličeje a těla a u pacientů podstupujících protirakovinnou léčbu nebo po léčbě. **Avène Intense Protect Ultra voděodolný fluid SPF 50+** obsahuje patentovaný sluneční filtr TriAsorb™ a pro-

Tab. 2. Přehled vybraných sunscreenů s vysokou ochranou pokožky u rizikových pacientů, které jsou dostupné v lékárnách

Bioderma
Photoderm MINERAL Fluid SPF 50+, tuba 75 g Photoderm SPOT – AGE SPF 50+, tuba 40 ml Photoderm Tyčinka na rty a citlivá místa SPF 50+, tuba 40 ml
Avène
Avène Sunsi Med, flakon s pumpičkou 80 ml Avène Intense Protect Ultra voděodolný fluid SPF 50+, tuba 150 ml Avène Krém bez parfemace SPF 50+, tuba 50 ml Avène Sluneční Anti-Age SPF 50+, tuba s pumpičkou 50 ml Avène Fluid s minerálními filtry SPF 50+, flakon 40 ml Avène Minerální mléko SPF 50+, tuba 100 ml
Daylong
Actinica lotion, flakon s pumpičkou 80 g Daylong Extreme lipozomální ochranné mléko SPF 50+, tuba 200 ml
A-derma
A-derma Protect Kids mléko pro děti SPF 50+, tuba 250 ml A-derma Protect krém SPF 50+, tuba 40 ml A-derma Protect Transparentní fluid SPF +, tuba 40 ml
Eucerin
Actinic control MD SPF 100, tuba 80 ml Eucerin extra lehké mléko na opalování Photoaging Control SPF 50+, tuba 150 ml Eucerin extra lehké mléko na opalování Sensitive Protect SPF 50+, tuba 150 ml Eucerin Transparentní Dry Touch Sensitive Protect SPF 50, sprej 200 ml Eucerin Dětský Sensitive Protect s velmi vysokou ochranou SPF 50+, sprej 300 ml
La Roche-Posay
Anthelios UVMune hydratační krém SPF 50+, flakon 50 ml Anthelios XL na citlivé partie SPF 50+, tyčinka 9 g Anthelios XL Ultrajemný sprej SPF 50+, sprej 200 ml Anthelios Transparentní Ultrajemný sprej SPF 50+, sprej 75 ml Anthelios Dermo-Pediatrics mléko SPF 50+, tuba 50 ml Anthelios Dermo-Pediatric gel-mléko SPF50+, tuba 250 ml
Uriage
Bariésun spray sans parfum SPF 50+, sprej 200 ml Bariésun Stick SPF 50+, tyčinka 8 g Bébé – Minerální krém SPF 50+, tuba 50 ml
Linola
Linola Sun Lotion SPF 50+, tuba 100 ml

vitamin E. Filtr chrání nejen proti UVA/UVB záření, ale i před modrým světlem urychlujícím stárnutí pleti HEV (6). Rychle se vstřebává, hydratuje pokožku asi 8 hodin, udržuje ji vláčnou, nezanechává stopy, je odolný vůči potu a vodě. Doporučuje se i těhotným ženám a dětem od půl roku věku, pacientům po operacích a po tetování. **Avène Krém bez parfemace SPF 50+** podobného složení, výborný pro suchou a citlivou plet dospělých. Nemastí a nelepí. **Avène Sluneční Anti-Age SPF 50+** obsahuje látku proti stárnutí pokožky Ascofilline™, provitamin E a patentovaný ochranný komplex Sunsiative®, který je složen ze čtyř slunečních filtrů. Díky termální vodě Avène má krém i uklidňující a zvláčňující účinky. Je určen pro dospělé.

Avène Fluid s minerálními filtry SPF 50+ pro alergickou a reaktivní plet dospělých pacientů. Obsahuje 100% minerální komplex chrá-

nící před UVA/UVB zářením a provitamin E. Hydratuje, zklidňuje, je voděodolný a nezanechává bílý film.

Avène Minerální mléko SPF 50+ mléko je určeno pro citlivou kůži dětí od dvou let věku a dospělých. Stejně jako předchozí prostředek obsahuje 100% minerální komplex chránící před UVA/UVB zářením a provitamin E, hydratuje, zklidňuje, je voděodolný a nezanechává bílý film.

Daylong Actinica lotion je zdravotnický prostředek určený k prevenci aktinických keratóz a nemelanomových kožních nádorů s velmi vysokou širokospektrální ochranou před UVB/UVA zářením zajištěnou přítomností moderních fotostabilních filtrů Tinosorb S a Tinosorb M. Jedná se o lipozomální lotio, které je určeno i pro velmi citlivou pokožku, hydratuje, dobře se aplikuje a neobsahuje parfém (7). **Daylong Extreme**

lipozomální ochranné mléko SPF 50+ díky účinným filtrům Tinosorb S a M chrání kůži před UVA/UVB zářením i v extrémním prostředí (hory, tropy). Je voděodolný, neobsahuje parfém a konzervační látky.

Aderma Protect Kids mléko pro děti SPF 50+ poskytuje ochranu DNA buněk před UVA i UVB zářením díky patentované látce Barriestolide z oleje z výhonků ovsu Rhealba (8). Neobsahuje parfemace. Snadno se nanáší, hydratuje, je voděodolný. Pro dospělé jsou určeny krémy **A-derma Protect krém SPF 50+ a A-derma Protect Transparentní fluid SPF+**, které mají stejné složení, jen s lehčí parfemací.

Eucerin Actinic control MD SPF 100 patří mezi zdravotnické prostředky určené k prevenci aktinických keratóz a nemelanomových kožních nádorů díky vysoké ochraně proti UVA a UVB. Má lehkou konzistenci, snadno se roztírá, je vhodný pro dospělé a pro každodenní použití. U pacientů po farmakologické nebo chirurgické léčbě se aplikuje až po zhojení lézí. **Eucerin extra lehké mléko na opalování Photoaging Control SPF 50+** obsahuje UVA/UVB filtry pro vysokou ochranu vyrobené technologií Advanced Spectral Technology a látku Licochalcone A, pocházející z kořene čínské lékořice (*Glycyrrhiza inflata*), která působí jako antioxidant. Dále tento produkt podporuje regeneraci kůže díky obsahu kyseliny glycyrrhetinové a kyseliny hyaluronové (9). Mléko se lehce vstřebává, hydratuje a je voděodolné. Určeno je i pro citlivou pleť.

Eucerin extra lehké mléko na opalování Sensitive Protect SPF 50+ je určeno přímo pro citlivou pokožku a také pro pacienty s atopickým ekzémem. Obsahuje stejné UVA/UVB filtry pro vysokou ochranu vyrobené technologií Advanced Spectral Technology

a látku Licochalcone A jako výše uvedený produkt. Pro citlivou kůži a pro pacienty s akné je určen produkt **Eucerin Transparentní sprej na opalování Dry Touch sensitive Protect SPF 50**. A **Eucerin Dětský sprej na opalování Sensitive Protect s velmi vysokou ochranou SPF 50+** je vhodný pro citlivou pokožku a děti s atopickým ekzémem. Doporučuje se od 3 let věku. Je voděodolný a bez parfemace.

Anthelios UV MUNE hydratační krém SPF 50+ neparfemovaný, poskytuje ochranu kůže obličeje, krku a dekoltu před UVB/ UVA zářením díky speciálnímu filtru Mexorylu 400. Může se aplikovat na všechny druhy pokožky, u všech fototypů a i kolem očí. Krém je odolný vůči vodě, písku, dobře se roztírá a nelepí. **Anthelios XL tyčinka na citlivé partie SPF 50+** určena na rty, uši, nos, jizvy apod. **Anthelios XL Ultrajemný sprej SPF 50+** k aplikaci na tělo dospělých. **Anthelios Transparentní Ultrajemný sprej SPF 50+** pro citlivou pokožku těla a obličeje dospělých. Neštípe v očích. Pro děti od 6 měsíců je určen neparfemovaný přípravek **Anthelios dermo-Pediatrics mléko SPF 50+**. Zanechává bílou stopu. Vysokou ochranu pro pokožku dětí dále zajišťuje i **Anthelios Dermo-Pediatric gel-mléko SPF50+** vhodný jak na suchou, tak i na mokrou pokožku. Nezanedává bílé stopy. Všechny výrobky jsou hypoalergenní, voděodolné, termostabilní, nekomedogenní, obsahují patentovanou filtrační technologii, která zajišťuje velmi vysokou širokospektrální UVB/UVA ochranu kůže (10).

Bariésun spray sans parfum SPF 50+ poskytuje vysokou ochranu díky novému komplexu filtrů proti UVA/UVB, neobsahuje parfém, ideální je na obličej a tělo, regeneruje pokožku díky obsahu vitamínu C a E a díky

Aquaspongines a termální vodě Uriage dobře hydratuje. Vhodný i pro pokožku s akné. **Bariésun Stick SPF 50+** určen pro citlivá místa na obličeji a těle, chrání před UVA/UVB pomocí 100% minerálního komplexu, obsahuje vitamin A, C, E, avokádový olej, je bez parfemace a bez alkoholu. **Bébé-1ère crème minérale SPF 50+** pro citlivou pokožku miminek a dětí obsahuje také 100% minerální komplex, je bez parfému a bez alkoholu, hypoalergenní (11).

Linola Sun Lotion SPF 50+ je výborné pro ochranu pokožky před UVB/ UVA zářením miminek, menších dětí a také dospělých. Vhodné i pro pacienty s citlivou, suchou a k ekzémům náchylnou kůží. Roztírá se dobře, nelepí a neponechává bílý film. Bez barviv a konzervačních látek (12).

Závěr

Přístup k prevenci rakoviny kůže musí být komplexní a mezioborový. Prevence zahrnuje pravidelné kontroly rizikových pacientů dermatologem, školení pacientů v důsledném samovyšetřování kůže metodou ABCDEF a fotoprotekci. Zásady fotoprotekce spočívají ve vyhýbání se přirozenému i umělému UV záření, pobytu ve stínu, ochraně kůže těla vhodným oblečením, pokrývkou hlavy, ochraně očí slunečními brýlemi s UV filtry a aplikací kvalitních fotoprotektivních přípravků s vysokou ochranou proti UVB/UVA. Na našem trhu je k dostání široký sortiment těchto výrobků. V článku je uveden přehled vybraných produktů dostupných v našich lékárnách a jejich stručná charakteristika. Článek by měl přispět k přehledu zásad prevence a ke snadnější orientaci v nabídce sunscreenů, jenž jsou nejvhodnější k zajištění vysoké ochrany kůže rizikových osob.

LITERATURA

1. Ettler K. Fotoprotekce u imunosuprimovaných pacientů. *Remedia*. 2014;24(6):483-485.
2. Ettler J, Ettler K. Aktuální pohled na fotoprotekci kůže. *Dermatol. praxi*. 2016;10(2):54-59.
3. Ettler J, Dvořák J, Prusík F, Ettler K. Fotoprotekce při antibiotické a onkologické léčbě. *Urol. praxi*. 2017;18(3):122-123.
4. Vranová V, Valešová V. Praktické aspekty fotoprotekce. *Pe-*

diatr. praxi. 2019;20(3):180-187.

5. Available from: <https://www.bioderma-cz.com/nase-produkty/photoderm>.

6. Available from: <https://www.eau-thermale-avene.cz/rada/sluneční-ochrana>.

7. Available from: <https://www.gigalekarna.cz/vyrobcigalderma-spirig/>.

8. Available from: <https://www.aderma.cz/f/protect>.

9. Available from: <https://www.eucerin.cz/vyroby/sluneční-ochrana>.

10. Available from: <http://www.laroche-posay.cz/anthelios>.

11. Available from: <https://www.uriage.com/CZ/cs/vase-potreby/ochrana-pred-sluncem/typ/kremy>.

12. Available from: <https://www.lekarna.cz/linola-sun-lotion-spf50-100ml/>.

Dupilumab v léčbě atopické dermatitidy

MUDr. Radek Litvik

Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

Atopická dermatitida (AD) je běžným zánětlivým kožním onemocněním postihující dospělé a děti. Na imunopatogenezi AD se zejména podílí Th2 zánětlivá reakce. Dupilumab je prvním biologickým léčivem schváleným pro terapii AD. Jeho účinnost a bezpečnost byla prokázána mnoha klinickými studiemi.

Klíčová slova: atopická dermatitida, cytokiny, Th2 zánětlivá reakce, dupilumab.

Dupilumab in the treatment of atopic dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is a common, inflammatory skin disease affecting adults and children with complex immunopathogenesis characterized by a dominant Th2 response. Dupilumab is the first biologic therapy available to treat AD. Its effectiveness and safety were demonstrated in many clinical trials.

Key words: atopic dermatitis, cytokines, Th2 response, dupilumab.

Role Th2 zánětu v patofyziologii AD

Atopická dermatitida (AD) je chronické, recidivující, svědivé kožní onemocnění, které se vyznačuje suchou kůží a zánětlivou reakcí. Jedná se o nepřiměřenou reakci imunitního systému organismu na jinak zcela neškodné látky či podněty ze zevního prostředí, včetně potravy. U AD je situace dále komplikovaná současnou porušenou bariérovou funkcí kůže (9).

AD je imunologicky charakterizovaná Th2 zánětem s nadměrnou expresí Th2 cytokinů (IL-4, IL-5, IL-13) a chemokinů (CCL17 (C-C motif ligand), CCL18, CCL22, IL-22). IL-4 a IL-13 jsou klíčovými cytokiny v patogenezi AD. Předpokládá se, že IL-13 funguje jako primární efektorový cytokin vyvolávající onemocnění, zatímco IL-4 zesiluje Th2 zánětlivou odpověď tím, že usnadňuje expanzi populace Th2 buněk (CD4+) v sekundárních lymfoidních orgánech (2–12).

IL-4 a IL-13

IL-4 a IL-13 aktivují Th2 buňky, indukují diferenciaci a aktivaci myeloidních a atopických

dendritických buněk, aktivují B-lymfocyty a stimulují syntézu IgE, aktivují také eozinofily. Účinky cytokinů Th2 zánětu modulují četné kožní změny: (i) dochází k supresi diferenciace terminálních proteinů keratinizace (filagrin, lorikrin, involucrin) a k potlačení syntézy lipidů (včetně klíčových ceramidů) s dalším prohloubením poruchy funkce kožní bariéry, (ii) dochází k inhibici syntézy keratinocytárních antimikrobiálních peptidů a tím k poruše biodiverzity kožního mikrobiomu ve prospěch *Staphylococcus aureus*, který dále svými proteázami prohlubuje porušenou kožní bariéru a přispívá svými působky k udržení kožního zánětu, (iii) dochází k indukci epidermální hyperplázie. IL-4 a IL-13 jsou samy o sobě významnými pruritogeny. Hladiny IL-4 a IL-13 korelují s tíží AD a jsou také markerem úspěšné léčby AD (2–12).

Mechanismus účinku IL-4 a IL-13 je tedy komplexní, obecně se oba cytokiny podílí na udržení zánětu druhého typu v kůži a prohlubují již narušenou kožní bariéru. To vede k zesílení zánětlivé reakce, která dále negativně ovlivní funkci kožní bariéry. Porucha kožní bariéry

vede u AD k suchosti kůže, roztočení bludného kruhu: suchost kůže – svědění – škrábání kůže, dochází tak k dalšímu zhoršení projevů AD a udržení kožní zánětu druhého typu.

Možnosti léčby AD

AD je chronické onemocnění, léčba proto musí tuto skutečnost zohlednit a měla by být plánována s dlouhodobou perspektivou. Základem léčby AD je vyvarování se specifickým a nespecifickým provokačním faktorům a hydratace kůže emolenciemi.

Emolencia jsou nedílnou součástí léčby tohoto onemocnění, obnovují porušenou kožní bariéru, zabraňují ztrátám vody z horních vrstev kůže, zlepšují kapacitu vázat vodu v kůži a také přímo vodu do suchých vrstev kůže dodávají. Existují také klinické studie, které prokazují kortikosteroidy šetřící účinek emolencií (9).

Zcela zásadní je v léčbě AD protizánětlivá léčba lokálními kortikosteroidy (TCS), lokálními imunomodulátory (TIM, inhibitory kalcineurinu takrolimus a pimekrolimus), lokálními inhibitory fosfodiesterázy (PDEi – krisaborol)

a lokálními inhibitory Janus kináz (JAKi) (6, 8, 9). Lokální léčba u některých pacientů nevede k účinné kontrole AD, proto přichází na řadu fototerapie UV zářením (zejména 311 nm UVB) a systémová léčba kortikosteroidy, cyklosporinem A, metotrexátem, azathioprinem, mykofenolát mofetilem a inhibitory Janusových kináz (JAKi). K systémové léčbě AD je určen pouze cyklosporin A a JAKi (tč. v ČR dostupný baricitinib), ostatní výše zmíněná systémová imunopresiva jsou metodami off label léčby. Pacienti se středně těžkou a těžkou formou AD, kteří nedosáhli adekvátní kontroly AD za léčby cyklosporinem A nebo tuto léčbu nesnášeli nebo u nich byla léčba cyklosporinem A kontraindikována, mohou být léčeni biologickou léčbou dupilumabem (4).

Farmakokinetika a farmakodynamika dupilumabu

Dupilumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka třídy IgG4, která inhibuje signální dráhu IL-4 a IL-13. Tyto cytokiny hrají klíčovou roli v rozvoji zánětlivé reakce druhého typu (atopická dermatitida, asthma bronchiale a chronická rinosinusitida s nosní polypózou). IL-4 a IL-13 jsou tvořeny zejména Th2 lymfocyty, mastocyty, basofily a eozin-

ofily. Dupilumab inhibuje signální dráhy IL-4 prostřednictvím receptoru typu I (IL-4R α / γ C) a signální dráhu IL-4 a IL-13 prostřednictvím receptoru typu II (IL-4R α /IL-13R α 1).

Blokáda signální dráhy IL-4 a IL-13 je závislá na dávce. Dochází k downregulaci markerů epidermální proliferace, downregulaci Th2 zánětlivých mediátorů, upregulaci strukturálních proteinů, upregulaci metabolismu lipidů a epidermálních bariérových proteinů, což vede k obnově normální struktury a funkce kůže (4, 10).

Biologická dostupnost dupilumabu po subkutánním podání dosahuje 64%. Po aplikaci úvodní dávky 600 mg je dosažena maximální koncentrace dupilumabu v plazmě za týden. Rovnovážné koncentrace dupilumabu v séru je dosaženo do 16. týdne léčby dupilumabem. Distribuční objem dupilumabu je okolo 4,8 litru. Přesný mechanismus eliminace dupilumabu není znám, obecně se jedná o protilátku IgG4, která je degradována na peptidy a aminokyseliny. Po poslední injekci klesá koncentrace dupilumabu na nedetekovatelnou hladinu v séru v průběhu 10–13 týdnů (1, 4, 7, 10, 11).

Postavení dupilumabu v léčbě AD

Lékem první volby AD jsou emolienca a lokální protizánětlivá léčiva. Systémová imu-

nosupresiva (cyklosporin A) se využívají tehdy, pokud lokální léčba nevede ke kontrole onemocnění. Dupilumab je určen k léčbě středně těžké až těžké AD u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii, a k léčbě těžké atopické dermatitidy u dětí ve věku od 6 do 11 let, které jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii.

U dospělých pacientů je úvodní dávka 600 mg, následuje dávka 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. Doporučená úvodní dávka dupilumabu je u dospívajících pacientů (věk 12–17 let a tělesná hmotnost menší než 60 kg) 400 mg, následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 15 kg až méně než 60 kg je doporučena úvodní dávka 300 mg v den 1, následovaná dávkou 300 mg v den 15, a následovaná dávkou 300 mg každé 4 týdny (Q4W), počínaje 4 týdny po dávce v den 15. Dávka může být u pacientů s tělesnou hmotností 15 kg až méně než 60 kg na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg Q2W. U dětí ve věku 6 až 11 let s hmotností 60 kg nebo více je doporučena úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden.

Obr. 1. 57letý pacient trpící od 3. měsíce věku AD, léčen dupilumabem po selhání imunopresivní léčby (kortikosteroidy, cyklosporin A, azathioprin a PUVA). Lokální léčba kortikosteroidy a imunomodulátory nevedly k účinné kontrole AD. Jednalo se o těžkou formu AD, před léčbou dupilumabem: EASI 26.9, SCORAD 60.0, pruritus 8 a poruchy spánku 7 (na numerické škále od 0 do 10)



EASI – Eczema Area and Severity Index, SCORAD – SCORing Atopic Dermatitis, PUVA – psoraleny + UVA

Dupilumab je možno používat v monoterapii nebo v kombinovaných léčebných režimech (spolu s lokálními kortikosteroidy nebo lokálními inhibitory kalcineurinu). U pacientů, kteří ani po 16 týdnech léčby nezaznamenají žádnou klinickou odpověď na léčbu dupilumabem, by měla být tato léčba ukončena (1, 4, 10, 11).

Účinnost dupilumabu

Účinnost dupilumabu v léčbě AD v monoterapii nebo v kombinované terapii (s lokálními kortikosteroidy, lokálními imunomodulátory) byla prokázána mnoha randomizovanými, dvojitě zaslepenými, placebem kontrolovanými klinickými studiemi. Tyto studie hodnotily krátkodobou i dlouhodobou účinnost dupilumabu. Všechny studie prokázaly statisticky významné zlepšení jak projevů AD, tak také subjektivních pocitů a kvality života léčených pacientů.

Studie SOLO1, SOLO 2 a LIBERTY AD CHRONOS celkem zhodnotily 2 119 léčených pacientů, ve studii SOLO 1 (n = 671), SOLO 2 (n = 708) a CHRONOS (n = 740). Do studií byli zařazeni dospělí pacienti se středně těžkou a těžkou formou AD. Ve všech zmíněných klinických studiích byly sledovány společné cílové parametry. Jednalo se o procentní podíl pacientů s hodnotou IGA (Investigator Global Assessment) 0 nebo 1 (kompletní odhojení AD resp. téměř odhojené projevy AD), u nichž

došlo ke snížení o více nebo rovno 2 na škále IGA od 0 do 4, podíl pacientů se zlepšením skóre EASI (Eczema Area and Severity Index) o nejméně 75 % v 16. týdnu léčby ve srovnání s výchozí hodnotou (EASI-75). Dalšími hodnocenými parametry bylo zlepšení skóre EASI alespoň o 50% (EASI-50) resp. 90% (EASI-90), snížení svědění měřené numerickou škálou od 0 do 10 a procentuální změna parametru SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) v 16. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou. Byla také měřena kvalita života léčených pacientů (index DLQI, Dermatology Life Quality Index).

Studiemi SOLO 1 a SOLO 2 byla po 16 týdenní monoterapii dupilumabem (úvodní dávka 600 mg dupilumabu subkutánně s udržovací léčbou 300 mg dupilumabu subkutánně co 2 týdny) prokázána srovnatelná, vyšší účinnost dupilumabu v obou studiích proti placebu. Odpověď na léčbu hodnocená parametrem IGA činila 36–38% vs. 8–10% v rameni s placebem. Rovněž procentuální zastoupení responderů níže uvedených parametrů bylo v obou studiích podobné: EASI-75 (44,2–51,3%) vs. placebo (11,9–14,7%) resp. EASI-90 (30,0–35,7%) vs. placebo (30,0–35,7%). Také podíl pacientů, kteří dosáhli jak signifikantní změny indexu EASI proti výchozí hodnotě (-67,1 resp. -72,3%), tak také signifikantní změny indexu SCORAD proti výchozí hodnotě (-51,1 resp. -57,7%). Signifikantní zlepšení svědění bylo v obou studiích spojeno se zlepšením objektivních

i subjektivních příznaků AD (průměrné změna hodnoty svědění na numerické škále: -44,3% resp. -51%) vs. placebo. Index kvality života (DLQI – průměrná procentuální změna proti výchozí hodnotě): -9,3% vs. -3,6% resp. -5,3% v rameni s placebem (1, 7, 11, 12).

Studie LIBERTY AD CHRONOS zhodnotila cílové parametry v 16. a 52. týdnu léčby (úvodní dávka 600 mg dupilumabu subkutánně s udržovací léčbou 300 mg dupilumabu subkutánně co 2 týdny a lokálně aplikované kortikosteroidy vs. placebo a lokálně aplikované kortikosteroidy). Odpověď na léčbu hodnocená parametrem IGA činila 38,7% vs. 12,4% v rameni s placebem a TCS (16. týden) resp. 36% vs. 12,5% v rameni s placebem a TCS (52. týden). Hodnocení EASI-75/90 v 16. týdnu odpovídalo 68,9%/39,6% proti 23,2%/11,1% v rameni s placebem a TCS. V 52. týdnu vykazalo EASI-75/90 65,2%/50,6% proti 21,6%/15,5% v rameni s placebem a TCS.

Podíl pacientů, kteří dosáhli jak signifikantní změny indexu EASI proti výchozí hodnotě (-80,5% vs. -48,4% v rameni s placebem a TCS v 16. týdnu, -84,9% v 52. týdnu vs. -60,9% v rameni s placebem a TCS), tak signifikantní změny indexu SCORAD proti výchozí hodnotě (-63,9% v 16. týdnu vs. -36,2% v rameni s placebem a TCS; v 52. týdnu -69,7% vs. -47,3% v rameni s placebem a TCS). Signifikantní zlepšení svědění bylo v obou hodnotících týdnech spojeno se zlepšením

Obr. 2. V 16. týdnu léčby dupilumabem došlo ke kompletnímu zhojení AD: EASI 0, SCORAD 0, pruritus 0 a poruchy spánku 0. Trvá kompletní remise AD (ke konci listopadu 2022 se jednalo o 172. týden léčby dupilumabem) a léčba dupilumabem je u pacienta bez jakýchkoli nežádoucích účinků



EASI – Eczema Area and Severity Index, SCORAD – SCORing Atopic Dermatitis

objektivních i subjektivních příznaků AD (průměrná změna hodnoty svědění na numerické škále: 16. týden -56,6% resp. 52. týden -57% vs. -30,3% (16. týden) a -31,7% (52. týden) v rameni s placebem a TCS (1, 7, 11, 12).

Pacienti ve studii LIBETY AD CAFÉ, kteří dostatečně nereagovali na léčbu cyklosporinem A nebo jej z lékařských důvodů nemohli užívat, vykázali hodnotu EASI-75 v rameni dupilumab a TCS 62,6% proti 29,6% v rameni s placebem a TCS (3).

Studie LIBETY AD OLE zhodnotila dlouhodobou účinnost léčby dupilumabem ve 148. týdnu. Studie prokázala dlouhodobou výbornou účinnost dupilumabu v léčbě AD. V týdnu 148 dosáhlo kompletního nebo téměř kompletního odhojení (IGA 0 nebo 1) téměř 74,1% pacientů, výchozí průměrná hodnota EASI poklesla z hodnoty 33,4 na 1,5. V týdnu 148 také poklesla průměrná hodnota svědění (měřeno na numerické škále) z výchozí hodnoty 7,2 na hodnotu 2,1. Ve 148. týdnu dosáhlo EASI-50/75/90 98,3%, 96,6% a 87,9% léčených pacientů (2).

V klinických studiích není pouze hodnoceno zlepšení kožního nálezu, subjektivních

a objektivních příznaků léčených pacientů dupilumabem, ale existuje také hodnocení účinků na subbuněčné a buněčné úrovni. Dupilumab působí duální inhibicí IL-4 a IL-13, což vede k účinnému ovlivnění zánětlivé reakce typu 2 se snížením hladin biomarkerů zánětu typu 2 v centrálním kompartmentu (séru): chemokiny CCL17 a CCL18, periostin, celkového množství IgE a také množství specifických IgE. Rovněž dochází k příznivému ovlivnění epidermální diference s příznivým účinkem na kožní bariéru (zvýšená exprese filagrinu, lorikrinu a klauudinů) a epidermální metabolismus lipidů. Tato histologická a sekundárně pak klinická zlepšení korelují s modulací exprese příslušných genů po účinné blokadě zánětlivé reakce typu 2 (5).

Bezpečnost dupilumabu

Nejčastějšími nežádoucími účinky během léčby dupilumabem jsou reakce v místě aplikace, výskyt očních potíží (syndrom suchého oka, konjunktivitida, blefaritida, keratitida) a infekce virem herpes simplex. Všechny klinické studie vykázaly zvýšenou četnost očních nežádoucích účinků proti placebo (1–3, 5, 7, 11–12).

Dalším problémem je imunogenicita dupilumabu, která je rizikem pro jakýkoli terapeuticky podávaný protein. U pacientů léčených dupilumabem, kteří vytvořili protilátky proti dupilumabu, bylo 30% protilátek neutralizujících a tito pacienti pak měli nižší sérové koncentrace dupilumabu (1–3, 5, 7, 11–12).

Závěr

Dupilumab je v dermatologii určen k léčbě pacientů se středně těžkou a těžkou formou AD, u kterých selhala celková léčba cyklosporinem A a/nebo u kterých léčba cyklosporinem byla kontraindikována a/nebo byla tato léčba pro nežádoucí účinky ukončena. Dupilumab působí duální inhibicí IL-4 a IL-13, což vede k účinnému ovlivnění zánětlivé reakce typu 2. Účinnost a bezpečnost léčby AD dupilumabem byla prokázána četnými krátkodobými i dlouhodobými studiemi.

Článek vznikl za podpory společnosti sanofi-aventis, s. r. o.
MAT-CZ- 2201310-1.0-12/2022.

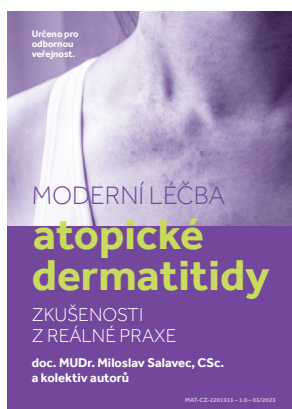
LITERATURA

1. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371:130-139.
2. Beck L, Thaci D, Deleuran M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2020;21:567-577.
3. de Bruin-Weller m, Thaci D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBETY AD CAFÉ), *BJD.* 2018;178:1083-1101.

4. Ferreira S, Torres T. Dupilumab for the treatment of Atopic Dermatitis *Actas Dermosifiliorg.* 2018;109:230-240.
5. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:155-172.
6. Chaplin S. Janus kinase inhibitors for autoimmune disorders. *Prescriber.* 2017;28:33-37.
7. Chaplin S. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis. *Prescriber.* 2018:35-37.
8. Jarnagin K, Chanda S, Coronado D, et al. Crisaborole Topical Ointment, 2% A Nonsteroidal, Topical, Anti-Inflammatory Phosphodiesterase 4 Inhibitor in Clinical Development for the Tre-

9. Litvik R. Atopický ekzém v dospělém věku. In *Dermatologie v kazuistikách.* Praha: Mladá fronta; 2008.
10. Matsunaga K, Katoh N, Fuieda S, et al. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergology International.* 2020;69:187-196.
11. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335-2348.
12. Wang C, Kraus Ch, Patel K, et al. Real-world experience of dupilumab treatment for atopic dermatitis in adults: a retrospective analysis of patients' records. *International Journal of Dermatology.* 2020;59(2):253-256. doi: 10.1111/ijd.14573. Epub 2019 Jul 8.

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



SUPPLEMENTUM

MODERNÍ LÉČBA ATOPICKÉ DERMATITIDY ZKUŠENOSTI Z REÁLNÉ PRAXE

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc. a kolektiv autorů

Možnosti řešení melazma a hyperpigmentací kůže

MUDr. Lucia Mansfeldová

Kožní ambulance Almiaderm, Praha

Hyperpigmentace se klinicky projevují jako ohraničené nebo difuzní ztmavnutí kůže, které nejčastěji vznikají poruchou tvorby a distribuce melaninu. Častěji se objevují u lidí s tmavým fototypem v důsledku intenzivnější syntézy melaninu. V prevenci a léčbě hyperpigmentací je důležité léčit i základní onemocnění, které je vyvolává. Zároveň symptomaticky aplikujeme lokální zesvětľující přípravky, chemický peeling, kryoterapii, microneedling, plazmaterapii, světelnou nebo laserovou terapii. V praxi často musíme volit kombinaci jednotlivých metod a důslednou fotoprotekci. Pečlivá dermatologická anamnéza, kožní vyšetření a případně kožní biopsie z projevu mohou pomoci včas vyloučit malignitu. U difuzních hyperpigmentací je potřeba zvážit autoimunitní, metabolickou nebo infekční etiologii. Terapie hyperpigmentací bývá často zdoluhavá a obtížná, proto je velmi důležité pacienta správně motivovat, čímž zvýšíme vzájemnou důvěru a podpoříme ochotu pacienta spolupracovat a dodržovat naše doporučení.

Klíčová slova: hyperpigmentace, terapie, fotoprotekce, melazma, pozánětlivá hyperpigmentace.

Treatment options for melasma and skin hyperpigmentation

Hyperpigmentation of the skin manifests itself clinically as circumscribed or diffuse darkening of the skin, which is most often caused by a disorder in the production and distribution of melanin. They are more common in people with a dark phototype due to more intense melanin synthesis. In the prevention and treatment of hyperpigmentation, it is important to treat the underlying disease that causes them. At the same time, we symptomatically remove hyperpigmentation with local lightening preparations, chemical peels, cryotherapy, microneedling, plasmatherapy, light or laser therapy. In practice, we often have to choose a combination of individual methods accompanied by consistent photoprotection. A thorough dermatological history, skin examination and possibly skin biopsies from the manifestation can help to eliminate malignancy. For diffuse hyperpigmentation, autoimmune, metabolic or infectious etiology should be considered. Hyperpigmentation therapy is often lengthy and difficult, so it is very important to motivate the patient properly, which will increase mutual trust and support the patient's willingness to cooperate and follow our recommendations.

Key words: hyperpigmentation, therapy, photoprotection, melasma, postinflammatory hyperpigmentation.

Hyperpigmentace kůže se klinicky projevuje jako ohraničené nebo difuzní ztmavnutí kůže, která nejčastěji vzniká poruchou tvorby a distribuce melaninu. Častěji se objevují u lidí s tmavým fototypem v důsledku intenzivnější syntézy melaninu. Kromě melaninu se může hromadit hemoglobin, karoten, za patologických okolností např. hemosiderin, bilirubin, biliverdin, kyselina homogentisová nebo exogenní pigmenty (1).

Hyperpigmentace dělíme na vrozené (ephelides, Peutz-Jeghersův syndrom) a získané (Tab. 1, 2). Mezi nejčastější získané loka-

lizované hyperpigmentace řadíme pozánětlivé hyperpigmentace (PIH), melazma, solární lentiga, ephelides (pihy) a skvrny typu café au lait. Tyto stavy jsou obecně benigní, ale mohou být pro pacienty stresující. Difuzní hyperpigmentace často souvisí s metabolickými poruchami, užíváním některých léků, malignitou nebo v souvislosti s autoimunitním či infekčním onemocněním. Vzhledem k uvedenému, je proto vždy důležité nejdřív hledat vyvolávající příčinu a léčit cíleně. Až poté se zaměřit na odstranění sekundárně vzniklé hyperpigmentace.

Existuje mnoho příčin difuzní hyperpigmentace. Metabolické příčiny hyperpigmentace zahrnují nedostatek vitaminů, např. vitamin B12 a kyselina listová. Při laboratorním vyšetření se proto zaměřujeme na tyto vitaminy, dále na hladinu sérového kortizolu, adrenokortikotropního hormonu (ACTH), funkci štítné žlázy a hladinu železa. Difuzní hyperpigmentace mohou způsobit i malignity, někdy vznikají v souvislosti s melanomem.

Základní patogeneze lokalizovaných i difuzních hyperpigmentací je stejná, uplatňují se zde zánětlivé mediátory, jako jsou prosta-

Č. 1 ZNAČKA V OBLASTI PIGMENTOVÝCH PORUCH
DOPORUČOVANÁ ČESKÝMI DERMATOLOGY*

VICHY
LABORATOIRES

B3 PROTOKOL

SNÍŽENÍ PIGMENTACE A SJEDNOCENÍ TÓNU PLETI

NOVINKA

**LIFTACTIV
B3 KRÉM PROTI TMAVÝM
SKVRNÁM SPF50**

KOREKCE A PREVENCE **TMAVÝCH SKVRN A VRÁSEK**



LIFTACTIV SPECIALIST B3 SÉRUM

PROTI **PIGMENTOVÝM SKVRNÁM A VRÁSKÁM**
13 % NIACINAMIDU (B3) + KYSELINY GLYKOLOVÉ + PEELINGOVÝCH LÁTEK

KLINICKY PROKÁZANÁ ÚČINNOST

-29 % až -71 % snížení intenzity pigmentových skvrn.**

* Studie IQVIA™, 2022, Česká republika, 90 dermatologů.

**Klinická studie, hodnoceno 33 % z panelu 44 žen po dobu 2 měsíců, s průměrným výskytem 29 %.

glandiny (včetně PGE2) a leukotrieny (včetně LTC4 a LTD4). Bylo prokázáno, že stimulují epidermální melanocyty, které zase způsobují narušení bazální vrstvy pokožky. To vede k ukládání melaninu do dermis a následně aktivaci makrofágů (3).

Možnosti terapie hyperpigmentací

U difuzních hyperpigmentací, jak už bylo zmíněno, se vždy snažíme léčit komplexně, t. j. v terapii se zaměřujeme na léčbu základního onemocnění, které projevy způsobilo a následně řešíme vzniklé hyperpigmentace.

V tomto článku se zaměříme na terapii lokalizovaných hyperpigmentací, které jsou nejčastější. U lokalizovaných hyperpigmentací, které vznikly sekundárně je důležité nejdřív diagnostikovat a léčit všechny podkladové dermatózy. Pokud má pacient současně například seborhoickou dermatitidu a melazma, je v první řadě je potřeba léčit seboroickou dermatitidu a následně zahájit depigmentační procedury. Celá řada dermatóz, nejčastěji atopický ekzém a akné zejména v obličeji, může zároveň vyvolat pozánětlivou hyperpigmentaci (PIH). V případě neléčení základní diagnózy se hyperpigmentace zhoršuje.

Fotoprotekce

Je samozřejmostí, že u pacientů trpících na hyperpigmentace v léčbě i prevenci klademe důraz na ochranu před slunečním zářením. Pacienti musí na slunci exponovanou kůži denně používat fotoprotektivní krémy s UVB i UVA ochranou. V případě predispozice k hyperpigmentacím jsou vhodnější fyzikální blokátory (např. oxid titaničitý nebo oxid zinečnatý). Chemické opalovací krémy, přestože jsou velmi účinné, mohou u některých pacientů s tmavým fototypem a citlivou kůží způsobit alergickou nebo kontaktní dermatitidu, která taky vede ke vzniku pozánětlivé hyperpigmentace a situace se ještě zhorší. V některých případech se využívají kombinované ochranné krémy. Nesmí se samozřejmě vynechat ani ochrana pomocí mechanických bariér, jako jsou klobouky a oblečení, které sníží expozici. Kromě UV záření může vznik hyperpigmentací způsobit i viditelné světlo, proto některé opalovací krémy obsahují oxid železa jeho blokátor.

Tab. 1. Periokulární hyperpigmentace

Periokulární hyperpigmentace	Světle, tmavě hnědé splývající pigmentace, genetika, hypertyreoidismus, cholelithiasis
Pretibiální pigmentové skvrny	nad extenzory, DM mikroangiopatie, retino-neuro-nefropatie
Riehlova melanóza	malnutrice, zánětlivé onemocnění, zarudnutí poté pigm., perifolik., folikul. keratózy, lichenoidní papuly
Berloque dermatitis (přívěsková)	po parfémecích, éterických olejích (furokumariny)
Melanodermis toxic	zánětl. papuly, vezikula, poté fialové makuly, po fotosenzibilizující kosmetice
Poikiloderma Civatte	červenohnědé hyperpigmentace, atrofie, tváře, krk, teleang., fotokontaktně, endokrinní příčina
Erythromelanosis interfollicularis faciei et colli	teleangiektatický erytém s pigmentací
Melanosis perioralis et peribucalis Brocq	po fotosenzibilizující dermokosmetice
Lentigo solaris	obličej, hřbety rukou, ostře ohraničené pigmentace, předloktí, stárnutí kůže

Tab. 2. Získané difuzní hyperpigmentace

Endokrinní hyperpigmentace	Adissonova choroba ■ zvýšení MSH (hypofýza), poškození nadledvinek(tumory) ■ pigmentace sliznice a kůže nad lokty, koleny, drobnými klouby Cushingův syndrom, hypertyreóza, tumory hypofýzy (stimulace tvorby ACTH)
Hyperpigmentace u vnitřních chorob	infekční (malárie, TBC), neurologické (encefalitidy), M. Hodgkin, malabsorpční sy, hepatobiliární cirhóza
Hyperpigmentace u kožních chorob	kolagenózy (SLE, SSD, DM), nemoci s erythrodermiemi (melanoerythrodermie)
Polékové hyperpigmentace	minocyklin, sulfonamidy, chlorochin, PAD, antiepileptika

Tab. 3. Sekundární hyperpigmentace

mechanické	– škrábání, tření, tlak, např. u svědivých dermatóz
tepelné	– po dlouhodobém kontaktu s tepelnými tělesy (erythema ab igne), obloukovité retikulární pigmentace
chemické	– toxickou kontaktní dermatitidou, fotokontaktní dermatitida
aktinické	– fyziologicky po UV, patologicky po alfa, beta, gama záření
pozánětlivé	– po proběhlých dermatózách (AD, DLE, psoriáza, toxoalergický exantém, pemfigus, pemfigoid, polékové exantémy, erythrasma, akné exkoriace)

Kamufláž

Přechodným nebo doplňujícím řešením k fotoprotekci počas probíhající depigmentační terapie je i kamufláž krycími prostředky s vysokým obsahem korektivních pigmentů, které opticky zmírňují nerovnoměrnou pigmentaci pleti (1).

Depigmentační přípravky

Většina aktuálně používaných zesvětlujících přípravků působí prostřednictvím inhibice tyrozinázy. Enzym tyrozináza je glykoprotein obsahující měď, který urychluje hydroxylaci aminokyseliny L-tyrozinu, což má za následek tvorbu eumelaninu, tmavě hnědého typu melaninu zodpovědného za vznik tmavých skvrn na kůži.

Hydrochinon

Depigmentační efekt má hydrochinon v koncentraci 2–5%. Aplikace může být spo-

jena s výskytem nežádoucích účinků jako kontaktní alergická nebo iritační dermatitida, přechodná pozánětlivá hyperpigmentace či vznik exogenní ochrónózy. Literární data o toxicitě hydrochinonu se různí. Někteří autoři považují hydrochinon za prokázanou karcinogenní a mutagenní látku, naopak IARC (International Agency for Research on Cancer) hodnotí hydrochinon jako pro člověka nekarzinogenní látku (kategorie 3). Evropská unie dle nařízení 1272/2008 o klasifikaci a označování látek (CLP) považuje hydrochinon za podezřelý lidský karcinogen (2C). Proto byl hydrochinon pro použití v kosmetických přípravcích zakázán v celé Evropě v roce 2001. V epidemiologických studiích u pracovníků ve fotoprůmyslu s rozsáhlou expozicí hydrochinonem však nebyly publikovány žádné důkazy o systémových nežádoucích účincích nebo zvýšeném výskytu rakoviny. V okolních státech nadále existuje ve formě registro-

vaných léčivých přípravků vázaných na lékařský předpis, například Pigmanorm krém. Použití hydrochinonu v České republice je možné na základě výjimky Ministerstva zdravotnictví udělené firmě Fagron a. s. Léčivá látka je atestována podle USP (United States Pharmacopeia). Ve výjimce Ministerstva zdravotnictví se dále uvádí, že maximální koncentrace v magistraliter přípravcích může být 4%, přípravek může být aplikován maximálně 2 krát denně na malé plochy těla a délka terapie nesmí překročit dobu 4 měsíců (1, 2). Ošetřující lékař je povinen zvážit rizika spojená s použitím u dětí do 12 let, těhotných žen a pacientů s poruchou funkce ledvin. Dále musí upozornit pacienty na nutnost chránit se před UV zářením a pečlivého umytí rukou po aplikaci přípravku (5).

Samotná aplikace hydrochinonu není vždy dostatečná pro bělicí účinek, proto bývá velmi často kombinován s dalšími látkami, zejména tretinoinem. Tretinoin má taky inhibiční efekt na aktivitu tyrozinázy a díky indukci deskvamace je schopen redukovat již vytvořené hyperpigmentace. Velmi účinná je trojkombinace hydrochinon, tretinoin a kortikoid. Kortikoidy navíc snižují podráždění kůže způsobené tretinoinem a hydrochinonem. Původní receptura, kterou v roce 1975 navrhli Kligman a Willis, je kombinací 5% hydrochinonu, 0,1% tretinoinu a 0,1% dexamethasonu. Vzhledem k nežádoucím účinkům dlouhodobé aplikace silného kortikoidu v oblasti obličeje se později začaly preferovat kombinace se slabšími kortikoidy, zejména hydrokortisonem v 1% koncentraci, vykazující srovnatelnou účinnost a větší bezpečnost. S touto trojkombinací se často dosahuje nejlepších výsledků v léčbě hyperpigmentace (3, 5).

Mezi novější depigmentační přípravky patří cysteamin, methimazol (účinný inhibitor peroxidázy, není melanotoxický ani při vyšších koncentracích), silymarin, kyselina tranexamová (TA), glutathion a melatonin. Většina z nich také inhibuje aktivitu tyrozinázy, ale některé mají kombinované mechanismy účinku. Např. kyselina tranexamová jako antifibrinolytické činidlo potlačuje angiogenezi, funkci žírných buněk a uvolňování kyseliny arachidonové. S dobrými výsledky se může užívat perorálně, topicky nebo intralezionálně. Z nežádoucích účinků TA je zmiňována možnost relapsu hy-

perpigmentace po ukončení terapie a riziko vzniku tromboembolie (4).

V případech melazmy nebo pozánětlivých hyperpigmentací se standardně používají také retinoidy, alfa hydroxy kyseliny, kyselina azelaová, kyselina kojová nebo další zesvětlující kosmetické přípravky (Tab. č. 4).

Stabilní terapie trojkombinací (hydrocortison 1%, hydrochinon 4%, tretinoin 0,05%) patří mezi zlaté standardy v léčbě hyperpigmentací, přičemž se ukazuje, že kombinace přípravků je účinnější než monoterapie.

Chemický peeling

Povrchové chemické peelings jsou obecně účinné v léčbě pozánětlivé hyperpigmentace (PIH) a melazmy. V praxi se nejčastěji používá kyselina glykolová (KG) 20–70%, kyselina salicylová 20–30%, kyselina trichloroctová (TCA) 10–25%, TCA/phenol hybridní peeling (od klasického fenolového peelingu se ustupuje vzhledem k výrazné toxicitě) nebo Jessnerův roztok. Kyselina glykolová se získává z cukrové třtiny. V nízkých koncentracích

způsobuje rozvolnění a urychlení deskvamace povrchovým keratinocytů obsahujících pigment, ve vysokých koncentracích způsobuje epidermolýzu. Po odstranění povrchové vrstvy epidermis kyselinou glykolovou se zlepšuje penetrace depigmentačních látek (např. hydrochinonu). Ošetření KG v ordinaci dermatologa začínají většinou na koncentraci 30–35% a postupně se zvyšují do 70% v intervalech jednou na 1–2 týdny celkem 4–6 aplikací dle stavu a citlivosti kůže pacienta. Aplikací depigmentačních přípravků (např. 4% hydrochinon, retinoidy) lze často dosáhnout zlepšení výsledků ošetření a příprava by měla být ukončena cca týden před zahájením peelingu. Lokální zesvětlovač se většinou používá 2 až 4 týdny před peelingem a taky mezi jednotlivými procedurami.

PRP terapie

Poslední roky se jeví jako další slibná možnost terapie hyperpigmentací aplikace plazmy obohacené o destičky (platelet rich plasma, PRP). PRP obsahuje více jak 30 bioaktivních lá-

Tab. 4. Lokálně působící depigmentační látky

Depigmentační látky	Mechanismus účinku
vitamin C (kys. askorbová), vitamin CG	inhibice produkce melaninu (ADV Liftactiv B ₃ Sérum)
magnezium-L-askorbyl-2-fosfát (MAP)	působí proti poškození UVB
N-acetyl-4-S-cysteaminylfenol (4-SCAP)	analog tyrozinu, méně iritační jako hydrochinon
hydroxyanisol	melanotoxický
rucinol	blokuje melanogenezi (Iklen krém, sérum)
glabridin (z lékořice lysé), glyasperin C	inhibice tyrozinázy
sója melatonin	inhibitor trypsinu
zelený čaj	inhibice tyrozinázy, antioxidant, prevence ca
melatonin	inhibuje procesy řízené cAMP v pigmentovaných bb
5% niacinamid	amidová forma vitamínu B ₃ . Depigmentační efekt má díky inhibici přenosu melanosomů z melanocytů do keratinocytů (Vichy Laboratoires – ADV Liftactiv B ₃ Sérum)
arbutin	inhibuje syntézu melaninu pomocí inhibice aktivity tyrozinázy v melanosomech
kyselina kojová	<ul style="list-style-type: none"> ■ obsahují houbové organismy např. <i>Aspergillus</i>, <i>Penicillium</i> ■ inhibuje tyrozinázu (chelací mědi) ■ silný antioxidant, vychytávač volných radikálů ■ melanocyty po její působení produkují méně melaninu a mají méně dendritických výběžků
kyselina azelaová	<ul style="list-style-type: none"> ■ dikarboxylová kyselina ■ produkuje <i>Pityrosporum ovale</i> ■ inhibuje aktivaci mitochondriální oxidoreduktázy, inhibice DNA syntézy, inhibice tyrozinázy ■ působí na vysoce aktivní MC, minimálně na okolitou kůži (Skinoren, Aknoren)
retinoidy	<ul style="list-style-type: none"> ■ inhibiční efekt na aktivitu tyrozinázy ■ koncentrace 0,05–0,1% ■ usnadňují vstup dalších látek (v kombinaci např. s hydrochinonem i jinými bělidly) ■ iniciace deskvamace – odstraňují i již vytvořené hyperpigmentace (Liftactiv retinol specialist)
thiamidol (isobutylamido-thiazolyl-resorcinol)	inhibitor lidské tyrozinázy

tek a růstových faktorů. Ošetření plazmou má výrazný hojivý a regenerační účinek, stimuluje tvorbu kolagenu, novotvorbu a formaci cév, zlepšuje prokrvení a projasnění pleti, stimuluje proliferaci fibroblastů a epidermálních buněk (9). Depigmentační efekt PRP má zejména transformující růstový faktor beta (TGF-β), který působí inhibicí melanogenézy. Aplikace PRP se provádí přímo intradermálním podáním nebo se může kombinovat s microneedlingem či ošetřením CO₂ frakcionovaným laserem. Doporučují se přibližně 3–4 aplikace s odstupem jednoho měsíce. Na trhu je dostupných mnoho PRP setů a zkumavek, velmi důležité při léčbě hyperpigmentací je zejména kvalitní odseparování plazmy od bílých (působí protizánětlivě) a červených krvinek, erytrocyty by mohly způsobit sekundární hemosiderinové hyperpigmentace.

Fyzikální terapie

Mezi fyzikální možnosti korekce hyperpigmentací zejména solárních lentiginóz patří kryalizace nebo kryopeeling s využitím destruktivního působení tekutého dusíku nebo CO₂ acetonové kaše. Další metodou je micro-needling (mikrojehličkování), která je účinná zejména v léčbě pozánětlivých hyperpigmentací a melazmat. Při tomto ošetření se vertikálním aplikátorem (DermaPen) s mikrojehličkami na kůži vytváří mikrokanálky hloubky 0,25–2,5 mm s následnou aplikací depigmentačních sér, antioxidantů, PRP, vitaminů C, A, E nebo kyseliny hyaluronové.

Od ošetření dermabrazí, kdy se hyperpigmentace vybrušovaly např. diamantovými brusnými kotouči s rychlostí otáček 12–60 tisíc otáček za minutu, se v důsledku nutnosti přísné asepse a častých komplikací po ošetření v posledních letech ustupuje.

Laserová terapie

Laserová terapie může být velmi účinná v symptomatické léčbě hyperpigmentací. Pro odstranění pigmentu se nejčastěji používají tzv. Q-switched lasery, to jsou lasery s velmi krátkým pulzem (1–50 ns) a vysokou energií (10–100 MW). Řada Q-switched laserů je schopna selektivně odstraňovat pigment: pulzní barvivový laser 510 nm, Nd: YAG laser 532 nm (neodym: yttrium aluminium garnet, se zdvojenou frekvencí), rubínový laser

694 nm, alexandritový laser 755 nm nebo Nd: YAG laser 1 064 nm (13). Extrémně rychlé zahřívání melaninu (cca 10 bilionů o C/sekundu) způsobí jeho fotodisrupci a následnou smrt buněk, které ho obsahují. Melazma reaguje ze všech pigmentových projevů na ošetřování těmito lasery nejhůře. Další možností při ošetřování pigmentových projevů je intenzivní pulzní světlo (IPL). Některé projevy reagují dobře na vaporizaci pomocí CO₂ nebo Er: YAG (erbium: yttrium aluminium garnet) laserem (1, 3, 4).

Po všech laserových ošetřeních je důležité dlouhodobé sledování pacientů po dobu 6 až 9 měsíců od zákroku, aby bylo možné lépe vyhodnotit riziko relapsu hyperpigmentací. V praxi se většinou jeví účinná kombinace laserového ošetření např. s plazmaterapií nebo depigmentačními přípravky před, v průběhu i po ošetření. Nezbytností je důsledná fotoprotekce v průběhu a minimálně 3–4 měsíce po ošetření. Ke zhodnocení výsledného efektu terapeutického postupu může být nápomocná fotodokumentace v průběhu ošetření.

Vzhledem k obtížnosti a zdoluhavosti terapie hyperpigmentací je velmi důležité pacientům opakovaně sdělovat, že vnímáme a chápeme jejich problém, snažíme se jim co nejlépe pomoci, což zvýší vzájemnou důvěru a podpoří ochotu pacienta spolupracovat a dodržovat naše doporučení. Bez dobré compliance pacienta by již tak obtížná terapie hyperpigmentací nebyla nikdy účinná.

Nejčastější typy lokálních hyperpigmentací v klinické praxi a jejich řešení

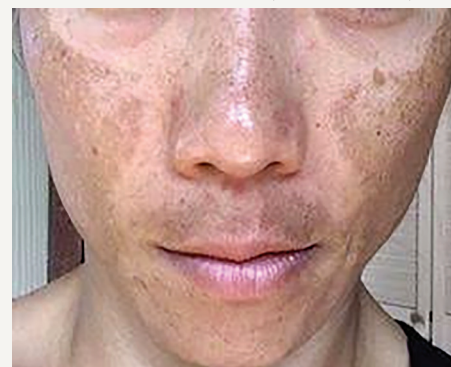
Pozánětlivá hyperpigmentace (PIH) vznikají důsledkem traumatu nebo zánětu především u tmavších fototypů pokožky (Obr. 3.). Léze mohou přetrvávat měsíce nebo roky a pro některé pacienty představují velkou psychickou zátěž.

Klinicky se projevují jako nepravidelná, tmavě pigmentovaná ložiska v místech předchozího poranění nebo zánětu, v důsledku laserové, světelné terapie nebo po kryoterapii. Zánět stimuluje produkci prostaglandinů, leukotrienů a tromboxanu, což má za následek hypertrofii epidermálních melanocytů a zvýšenou syntézu melaninu.

V tomto případě obvykle přináší nejlepší výsledky kombinovaná terapie. Léčba základního onemocnění (např. akné, ekzému) může pomoci urychlit zotavení, i když k úplnému odeznění PIH mohou být zapotřebí týdny nebo měsíce léčby. Mezi komerčně dostupné kombinované přípravky patří již zmíněný Kligmanův vzorec (hydrochinon 2%, tretinoin 0,025% a mometasom 0,1%) a (fluocinolon 0,01%/hydrochinon 4%/tretinoin 0,05%). Kyselina azelaová, dexamethason, kyselina salicylová, peeling kyseliny glykolové, retinoidy a laserové ošetření jsou někdy užitečné jako monoterapie. Počáteční léčba hydrochinonem následovaná sériovým chemickým peelinglem může být užitečná při chronické hyperpigmentaci. Riziko ochronózy (skvrnitě hyperpigmentace) s typickými hydrochinonovými přípravky (2% až 4%) je vzácné. Topické retinoidy (např. tretinoin, 0,05% až 0,1%) jsou do určité míry účinné při snižování hyperpigmentace a závažnosti onemocnění a jsou dobře tolerovány (3, 5, 9).

Melazma je progresivní, makulární hypermelanóza kůže vystavené slunci, primárně na obličeji a hřbetních předloktích (Obr. 1). Melazma častěji postihuje ženy (poměr 9 : 1) Na jejím vzniku se podílí hormonální změny v průběhu menstruace, těhotenství nebo menopauzy, melasma může postihnout až 46 % žen užívajících hormonální antikoncepci. V etiopatogenezi se dále podílí i environmentální faktory, UV záření, viditelné světlo, znečištění vlivem oxidativního stresu, zánětu a peroxidace lipidů. V období těhotenství nebo při užívání perorálních kontraceptiv mohou výkyvy estrogenu vést ke zvýšené citlivosti na UV záření. Melazma někdy vzniká i při užívání antikonvulziv (např. Fenytoin), nebo může být idiopatická.

Obr. 1. Melazma, povrchový epidermální typ



Obvykle je subjektivně asymptomatická, ale může být pro pacienta kosmeticky velmi stresující. Existují tři typické vzorce distribuce: centrofaciální (63 %), malar (21 %) a mandibulární (16%), často bývá bilaterálně symetrická. Epidermální povrchový typ melazma má tendenci být světle hnědá, což se zvýrazní při vyšetření Wood Lamp. Hluboký dermální typ melazma má šedavo tmavě hnědý zbravení a často je velmi odolná vůči terapii.

V terapii melazma se využívá zejména kombinace metod ošetření. Aplikaci lokálních depigmentačních přípravků kombinujeme s dalšími více invazivními ošetřeními, chemickými peelinky, světelnou a laserovou terapií.

Mezi lokální depigmentační přípravky řadíme kyselinu askorbovou, niacinamid, rutinol, melatonin, arbutin, kyselinu kojovou, retinoidy, alfa hydroxy kyseliny a další (Tab. 4.).

5% niacinamid zmírňuje zánět a posiluje přirozenou fotoprotekci pokožky, zpomaluje produkci melaninu a transfer melanosomů do keratocytů. Použitím kyseliny glykolové a aktivních peelinkových látek, které podporují přirozenou exfoliaci (urea, hepes), dosáhneme rychlejší sjednocení tónu pleti a odstranění hyperpigmentací. Antioxidační, protizánětlivá a antipigmentační efekt mají i vitaminy C a askorbyl glukosid (vitamin CG), ovlivňují produkci a difuzi melaninu. Lokálně aplikované retinoidy při pravidelné aplikaci zmírňují tvorbu vrásek i hyperpigmentace.

Léčba na bázi světla pomocí laserů nebo zdrojů intenzivního pulzního světla (IPL) může cílit na hlubší pigmentaci spolu s vaskulární složkou melazmy, která je mnohem výraznější, než se dříve myslelo. Při podrobném zkoumání melazmatických skvrn lze často pozorovat velmi drobné teleangiektázie. Tyto cévy byly kdysi považovány za výsledek toho, co pacienti používali k léčbě, dnes je známo, že jsou součástí spektra melazma (3, 5, 9).

Fotoprotektivní krémy jsou nevyhnutnou součástí léčebného procesu a ponechávají se u pacientů s melazma často celoživotně (Obr. 1).

Solární lentiga (lidově jaterní skvrny) jsou makulární, 1 až 3 cm, hyperpigmentované, dobře ohraničené léze na sluncem exponovaných místech kůže. Liší se od světle žluté až po tmavě hnědou a často mají pestrý vzhled.

Obličej, ruce, předloktí, hrudník, záda a holeně jsou nejčastějšími místy (Obr. 4.). Častěji jsou postiženi běloši a asiáté.

Solární lentiga vyplývají z lokální mírné proliferace bazálních melanocytů z akutní a chronické ultrafialové expozice a následného zvýšení melanizace. Liší se od efelidů (pih), které jsou důsledkem zvýšené produkce melaninu. Diferenciální diagnostika zahrnuje ephelides (pihy), skvrny typu café au lait, pigmentované aktinické keratózy a lentigo maligna. Biopsii je potřeba provést vždy v případě rychlého růstu nebo změny léze, u symptomatologických lézí (např. bolest, svědění, snadné krvácení, špatné hojení), atypických lézí nebo lézí s rysy podobnými melanomu.

Léčba se skládá z topických přípravků (např. hydrochinon, retinoidy) a ablativních metod (např. chemických peelinky, kryoterapie, intenzivní pulzní světlo, lasery). Místní terapie solárních lentiginů jsou konzistentně nejúčinnější léčbou. Hydrochinon je účinný, ale může způsobit přecitlivělost a akneiformní erupce. Chemické peelinky s 30% až 35% roztokem kyseliny trichloroctové nebo kryoterapie s kapalným dusíkem vedly k významnému zesvětlení lentiginů, ale recidivy jsou časté. Kryoterapie je spojena s bolestí a rizikem hyperpigmentace. Krátká kryoterapie (méně než pět sekund) s opakovanými ošetřeními je upřednostňována před intenzivnější jednorázovou léčbou. Účinných je také více světelných a laserových modalit, ale je pravděpodobnější, že způsobí pozánětlivou hyperpigmentaci a obvykle vyžadují dermatologické doporučení s vyloučením suspekce na malignitu (3, 5, 9).

Prevence vzniku solárních lentig vyžaduje omezení expozice slunci, pravidelné používání opalovacích krémů, zejména u pacientů se světlou pletí (typy I až III) a prevence prudkého spálení kůže sluncem, zejména po 20. roku života (Obr. 2).

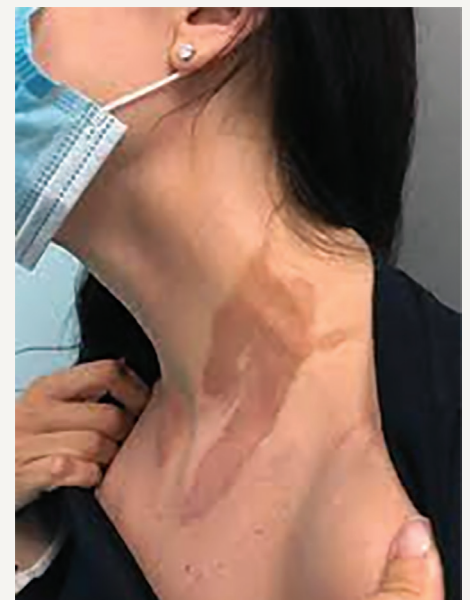
Ephelides (pihy) jsou malé, 1 až 2 mm, ostře definované makulární léze jednotné barvy, nejčastěji se vyskytují na obličeji, krku, hrudníku, pažích a nohou. Barva se může lišit od červené po opálenou až světle hnědou a počet varíruje od několika málo projevů až do stovek pih. Obvykle vznikají v dětství po pobytu na slunci. Tyto léze je třeba odlišit od mladistvých lentiginů (2 až 10 mm), které se

objevují v raném dětství, a solárních lentiginů (2 až 20 mm), které se obvykle objeví v pozdním věku. Efelides jsou asymptomatické a léčba není nutná. V případě nutnosti lze nežádoucí léze léčit podobně jako solární lentiginu pomocí kryoterapie, hydrochinonu, kyseliny azelaové, peelinky kyseliny glykolové a laserových a jiných světelných terapií (Obr. 4).

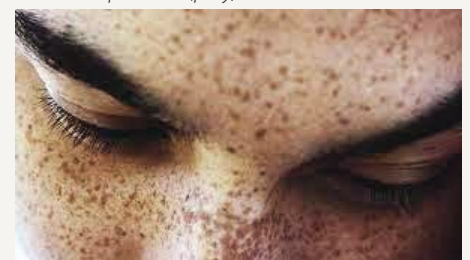
Obr. 2. *Lentigo solaris*



Obr. 3. *Berloque dermatitida, pozánětlivá dermatitida (PIH po kontaktu s parfémem)*



Obr. 4. *Ephelides (pihy)*



Makule Café au lait jsou opálené až hnědé makuly v rozmezí od 1 do 20 cm a jsou přítomny při narození nebo v raném věku. Vyskytují se v epidermální vrstvě a lze je nalézt na jakékoli části těla, nejčastěji na trupu. Asi 10 % až 30 % obecné populace má izolovanou café au lait skvrnu. Vznikají důsledkem zvýšení koncentrace melaninu v melanocytech a bazálních keratinocytech, většinou jsou asymptomatické a nevyžadují léčbu. Více než šest lézí (5–15 mm) by mělo vzbudit podezření na tuberózní sklerózu, neurofibromatózu, Albrightův syndrom nebo Fanconioho anémii. Makuly typu café au lait se v případě potřeby mohou odstranit chirurgickou excizí nebo laserovou terapií, ale

v praxi se většinou ponechávají jen k observaci a pravidelným dermatoskopickým kontrolám a neodstraňují se (5, 9).

Závěr

Lepší terapeutické výsledky jsou při opakovaných aplikacích a kombinacích léčebných postupů v různých stádiích melanogeneze. Jako první linii terapie volíme lokální bělicí prostředky, často v trojkombinaci.

V případě, že pacienti netolerují trojkombinaci (senzibilizace) nebo tato není dostupná, lze použít lokální terapii dvojkombinací přípravku (hydrochinon(HQ) alfa hydroxy kyselina) nebo jen jediným přípravkem (4% HQ, 20% kys. azelaová, 0,1% retinoid)

Jakou druhá linie terapie se většinou provádí chemický peeling samostatně nebo v kombinaci s lokální léčbou zesvětlujícími externy, případně microneedlingem. Všichni pacienti po zlepšení klinických projevů hyperpigmentace vyžadují ještě dlouho po ošetření často i trvale udržovací léčbu a nezbytností je maximální fotoprotekce.

Laserová či jiné světelné terapie často nastupují až po lokální léčbě, nebo v kombinaci jako třetí terapeutická linie.

*Článek vznikl za podpory společnosti
L'Oréal Česká republika, s. r. o.
(divize L'Oréal Dermatological Beauty)*

LITERATURA

1. Klauzová K. Poruchy pigmentace – melazma a jeho léčba. *Prakt. Lékař.* 2010;6(4):177-181.
2. Bienová M, Kučerová R. Hyperpigmentace u žen středního věku. *Med. Praxi.* 2007;2:80-82.
3. Seemal R. Desai, MD, FAAD, Hyperpigmentation Therapy: A Review *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(8):13-17.
4. Grimes PE. Aktualizace 2021: poruchy pigmentace. Prezentováno na: Maui Derm Live In-Person Dermatology CME

- Conference a Maui Derm Connect Virtual Dermatology CME Conference; 25.–29. ledna 2021; Maui, HI; virtuální.
5. Hydrochinon a tretinoin – nové látky pro magistraliter přípravu – Mgr. Lukáš Lázníčka, PharmDr. Veronika Bucharová. *Dermatol. praxi.* 2017;11(1):39-42.
6. Ettlér K. Účinky UV záření na kůži a fotoprotekce. *Med. Praxi.* 2007;6:273-275.
7. Verallo-Rowrell VM, Veralo V, Graupe K, et al. Double-blind

- comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta derm Venereol.* 1989; Suppl. 143:58-61.
8. Shoukat P, Kang M, Chung HS, et al. Survey and mechanism of skin depigmenting and lightening agents. *Phytother Res.* 2006;20:921-934.
9. Bohara R, Bhamre N, Kshersagar J, et al. Platelet Rich Plasma: A Potential Treatment Option in Hyper Pigmentation of Skin. *Clin Surg.* 2018;3:1938.

Předplatné 2023

Dermatologie pro praxi

Neplatte zbytečně víc ...

Při objednání předplatného na 15. ročníku konference Dermatologie pro praxi 20. dubna 2023 v Olomouci získáte časopis za kongresovou cenu 600 Kč.
Cena časopisu na rok 2023 je 800 Kč (4 čísla).

**50% SLEVA**

Předplatitelé do 35 let získají 50% slevu.



Supplementa a odborné publikace



Všechny články ihned ve formátu PDF



Objednávejte
www.dermatologiepropraxi.cz
předplatne@solen.cz

Alergická kontaktní dermatitida versus iritační kontaktní dermatitida

MUDr. Alena Stumpfová

Kožní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem

Alergická kontaktní dermatitida a iritační kontaktní dermatitida, souhrnně označované jako kontaktní dermatitidy, jsou jedny z nejběžnějších diagnóz v dermatologických ambulancích. Jedná se o onemocnění vyvolaná vnějšími látkami, které se dostávají do kontaktu s kůží a odlišným mechanismem zde způsobují neinfekční záněty kůže. Přesto může být jejich klinický obraz velmi podobný a nerozeznatelný. Z hlediska profesionality jsou kontaktní dermatitidy nejčastějšími kožními chorobami z povolání. Úloha dermatologa je spojena nejen s odpovědností v diagnostice a léčbě onemocnění, ale i v průkazu styku se škodlivinou. Důsledná, někdy až detektivní práce při odběru anamnézy, sledování průběhu onemocnění a epikutánní testy jsou proto nedílnou součástí každého šetření těchto nemocí.

Klíčová slova: alergická kontaktní dermatitida, iritační kontaktní dermatitida, epikutánní testy.

Allergic contact dermatitis versus irritant contact dermatitis

Allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis, collectively referred to as contact dermatitis, are some of the most common diagnoses in dermatological outpatient clinics. These are diseases caused by external substances that come into contact with the skin and, by a different mechanism, cause non-infectious inflammation of the skin. Nevertheless, their clinical picture is very similar and indistinguishable. In terms of professionalism, contact dermatitis is the most common occupational skin disease. The role of the dermatologist is associated not only with responsibility in the diagnosis and treatment of the disease, but also in the identification of contact with the harmful substance. Rigorous, sometimes even detective work in taking a history, monitoring the course of the disease and epicutaneous tests are therefore an integral part of any investigation of these diseases.

Key words: allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis, epicutaneous tests.

ÚVOD

Dermatitida je neinfekční povrchový (dermoepidermální) zánět kůže vzniklý jako odpověď na exogenní či endogenní agens, jejichž povaha je různorodá – fyzikální, chemická či biologická (1). Faktory vzniku dermatitidy jsou alergické či iritativní povahy a mnohdy se kombinují (1, 2). Působením na osoby se změněnou reaktivitou kůže dochází ke vzniku klinického obrazu. Iritační kontaktní dermatitida (IKD) a alergická kontaktní dermatitida (AKD) se řadí do skupiny tzv. kontaktních dermatitid – dermatóz vyvolaných exogenními agens. Patří mezi nejběžnější kožní onemocnění, přítomny u dětí i dospělých. Jsou nejčastějšími chorobami z povolání. Dle jejich klinického obrazu mnohdy obtížné je od sebe rozlišit (3). Vyvolávající faktory působí dvěma rozdílnými typy mechanismů, které se mohou kombinovat – některé alergeny mohou mít iritační potenciál a naopak – některá iritancia mohou spouštět po určité době alergickou reakci. Výsledné klinické obrazy se překrývají nebo imitují jiná kožní onemocnění. Vlivem druhotné sensibilizace na původně látku iritabilního potenciálu se může v terénu IKD při opakované expozici vyvinout AKD. Naopak, iritačními vlivy (např. pocením, zapařením, prachem, chladem, drážděním oděvem či mytím) se udržuje AKD v aktivním stadiu, stejně tak při nevhodně zvoleném způsobu léčby a ošetřování. Stav, kdy vzniká v místě původního AKD sekundární alergie např. na aplikovaná externa nebo mikrobiální alergeny, se nazývá *superalergizace*. Nedochozí tak k remisi onemocnění, ačkoliv je kontakt s primárním alergenem již vyloučen (4). V tabulce č. 1 jsou uvedeny hlavní rozdíly mezi těmito dvěma klinickými jednotkami, podrobně rozvedené níže.



MUDr. Alena Stumpfová
Kožní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem
alena.stumpfova@kzcr.eu

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(1):49-54
Článek přijat redakcí: 3. 2. 2023
Článek přijat k publikaci: 6. 3. 2023

Tab. 1. Rozlišení AKD a IKD

	Iritační kontaktní dermatitida	Alergická kontaktní dermatitida
Patogeneze	Cytotoxické působení bez specifické imunitní odpovědi	Senzibilizace alergenem, aktivace specifických T-lymfocytů
Výskyt postižení	Všichni po kontaktu se škodlivinou, děti i dospělí	Individuální, častěji dospělí než děti
Klinický obraz	Akutní	Výrazný erytém, vezikuly, buly, monomorfní morfologie
	Chronický	Erytém, deskvamace, ragády, xeróza
Lokalizace	Ostré ohraničení na místo kontaktu, nejvíce obličej, ruce	Neostré ohraničení, maximum v místě kontaktu, šířící se i mimo něj, nejvíce obličej, ruce
Průběh	Maximum krátce po kontaktu, postupem času slábne, tzv. descrescendo typ reakce	Vznik po prvním kontaktu nejdříve po 7 dnech, po opakovaném za 1–2 dny, postupem času zesiluje, tzv. crescendo typ reakce
Symptomy	Spíše pálení, svědění následně	Výrazné svědění
Epikutánní testy	Negativní, popř. iritační reakce	Pozitivní

Iritační kontaktní dermatitida

IKD je nespecifický lokalizovaný zánět kůže vzniklý jako reakce na vnější působení širokého spektra cytotoxicky působících látek – iritantů, které jsou chemické nebo fyzikální povahy. IKD je nejčastější profesionální kontaktní dermatitidou a nejčastější příčinou ekzémů dlaní (4, 5), nejvíce jsou postiženy profese ve vlhkém prostředí (kadeřníci, uklízečky, zdravotnický personál aj.) (2, 4, 6). Vzhledem k četnosti expozice bývají více postiženy ženy (4, 5). IKD se vyvíjí u všech osob, které se dostanou do kontaktu s dráždivou látkou v závislosti na individuální odolnosti a reaktivitě kůže, míře koncentrace a iritačnímu potenciálu dráždivé látky a době jejího působení. Vyšší výskyt IKD je v dětském věku, u fototypu I–II nebo u atopiků (5). Reakce na dráždivé látky odráží také rozdíly v tloušťce rohové vrstvy a bariérové funkci. Více náchylné lokality k podráždění jsou proto dorsa rukou, prsty nebo obličej (4, 5). Ve vývoji přispívají i vnější klimatické vlivy, jako např. teplota, vlhkost a proudění vzduchu nebo okluze (4, 5).

V patogenezi IKD nedochází k aktivaci T lymfocytů a tudíž se nevyvíjí specifická imunitní odpověď organismu. V iniciální fázi dochází působením iritantů k poškození epidermální kožní bariéry a porušení hydrolipidové vrstvy, následnému zvýšení permeability kůže, transepidermální ztrátě vody (TEWL) a redukci přirozeného zvlhčujícího faktoru (NMF – natural moisturising factor). V dalším průběhu jsou cytotoxickým vlivem poškozeny buněčné membrány keratinocytů, uvolňují se zánětlivé cytokiny – interleukin (IL) 1-alfa, IL-1-beta, IL-6 a tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α) a signalizují uvolnění prozánětlivých chemokinů, např. CCL20, CCL21 nebo CXCL8. Tím se aktivují mechanismy vrozené imunitní reakce kůže, dochází k migraci mononukleárů a polymorfonukleárů do místa poškození a vzniku zánětu (3, 5).

KLINICKÝ OBRAZ

Je velmi různorodý. Dle doby působení, povahy a stupně zředění látek vzniká klinický obraz s akutním, subakutním až chronickým průběhem. Typické pro IKD je zřetelné ohraničení projevů a lokalizace na místa, kde škodlivina působila (2). Udávanými subjektivními vjemy jsou spíše pálení až palčivost, svědění se přidává druhotně. V nejmírnější formě jsou přítomny pouze dysestezie (pálení, píchání, mravenčení, bodání), označované jako *senzorická iritace* (3). První známky zánětu jsou patrné jako suchost, olupování, zarudnutí (3). *Akutní a subakutní IKD* vznikají v krátkém čase po styku kůže se silnou dráždivou látkou, po kterém se vyvíjí erytém, edém, vesikuly až buly, v závažných případech i nekrózy (dermatitis toxica např. po kontaktu se silnými kyselinami nebo louhy) (4). Eflorescence jsou monomorfní a postupem času slábnou, tzv. *decrecendo* typ reakce (1, 3, 4). Vývoj akutní IKD závisí spíše na koncentraci, míře iritačního potenciálu škodliviny a době expozice než na individuální odolnosti kůže. Vzniká u všech exponovaných osob za stejných podmínek již při prvním kontaktu s látkou a poměrně rychle se hojí po odstranění škodliviny (5, 7). *Chronická IKD* (Obr. 1) se oproti tomu vyvíjí postupně při dlouhodobém opakovaném vystavení méně koncentrovaným látkám s mírným iritačním potenciálem (mýdla, voda, dezinfekční prostředky, minerální oleje aj.).

Obr. 1. Chronická iritační kontaktní dermatitida



Označuje se proto také jako *kumulativní iritační dermatitida* (3, 4). V počátcích jsou příznaky spíše reverzibilní s převládající suchostí kůže, drobnými prasklinkami, následované erytémem. Po delší době se objevují hyperkeratózy, deskvamace a ragády. Nejvíce jsou postiženy dlaně a dorsa rukou. V etiopatogenezi se uplatňuje individuální reaktivita a odolnost kůže vůči iritantům. Vlivem pravidelného kontaktu se škodlivinou dochází k vyčerpání obranných a reparačních mechanismů kůže. Intenzita chronické IKD se tedy za stejných podmínek u různých osob liší. V případě zmírnění nebo zhojení projevů i přes stálý kontakt s dráždivou látkou se jedná o fenomén tzv. otužení – hardening kůže, která se obrannými mechanismy přizpůsobila škodlivým vlivům (1, 2, 7).

Iritační dermatitida se může projevit i formou *intertriga*, *asteatotické dermatitidy*, *airborne dermatitidy* (aerogenní iritativní dermatitidy, způsobené výpary nebo solidními mikročásticemi (3) ve vzduchu) nebo *fototoxické dermatitidy* (vzniklé po expozici látky na kůži ultrafialovému světlu) (1, 3, 4). IKD se podílí i na vzniku *plenkové dermatitidy* a *paratraumatických dermatitid* (v okolí stomii, pištělí, ran) (1).

Nejčastějšími chemickými iritancii jsou detergenty (mycí, prací, čistící prostředky), dezinfekční prostředky, minerální oleje, kyseliny (kyselina sírová, octová, mravenčí), alkálie (hydroxid draselný, cement, vápno), soli kovů, organická rozpouštědla, některé rostliny aj. Z mechanických dráždivel to je např. prach sena, piliny, prach při bouracích pracích, skelná vata (3, 4, 5, 7). Dráždivem může být také voda, která vlivem hypotonie způsobuje otok stratum corneum, poškození intercelulárních lipidů, zvýšení permeability kůže a tím i zvýšení citlivosti k ostatním iritantům. Na podkladě IKD se může sekundárně vyvinout kontaktní alergie na stejný nebo jiný alergen (dvoufázový vznik kontaktní alergie) (1, 3, 4).

Alergická kontaktní dermatitida

AKD je zánětlivé kožní onemocnění způsobené Th1 buňkami zprostředkovanou reakcí hypersenzitivity IV. typu na vnější látky, které se dostávají do kontaktu s kůží (8, 9). Tyto látky se nazývají alergeny a zastávají funkci exogenních antigenů. Jsou to anorganické i organické látky, které díky své nízké molekulární hmotnosti (< 1 kDa) snadno pronikají do epidermis. Senzitivita jedince k alergenům je individuální, závisí na genetické dispozici, věku (častěji u dospělých, kontaktní sensibilizace se však může rozvinout i u dětí v nízkém věku), stavu kůže, alergennímu potenciálu a koncentraci látky a způsobu průniku látky do kůže (9). Sensibilizace alergenem je také snáze indukovaná při narušení kožní bariéry, při genetické dispozici atopické diatézy a na podkladu chronické IKD. Incidence AKD úměrně stoupá věku vlivem opakované expozice potenciálním alergenům. Značnou roli zde hrají i komorbidity jako je stasis dermatitida nebo bérčové vředy (9, 10).

V patogenezi AKD se rozeznávají 2 fáze. V **indukční (afereční, senzibilizační) fázi** dochází k setkání antigenu s organismem a k senzibilizaci T-lymfocytů. Po proniknutí alergenu do kůže se haptenu váží na komplex bílkovin a následně jsou fagocytovány Langerhansovými buňkami, které jej vystavují v asociaci s molekulami hlavního histokompatibilního komplexu II. třídy T-lymfocytům (3, 4, 8). Výsledkem je aktivace subtypů T-lymfocytů se specifickým T-buněčným receptorem (z anglického T-cell receptor, TCR) pro daný antigen. Specifické paměťové lymfocyty se nachází v oběhu a také se dostávají zpět do kůže, což se označuje jako homing (1). Tato fáze může trvat po prvním střetu s antigenem 5–14 dní, u slabších alergenů i několik měsíců až let po opakovaném kontaktu (8). Kožní obtíže vznikají ve **fázi elicitální (efektorové, eferentní)**, a to při prvním kontaktu s alergenem nejdříve po 7 dnech, při opakovaném kontaktu za cca 1–2 dny. V kůži přítomné paměťové T-lymfocyty po střetu s kompatibilním antigenem (ve formě komplexu haptenu-nosič) signalizují v lymfatických uzlinách proliferaci specifických CD8+ T-lymfocytů (8). Převaha CD8+ T-lymfocytů nad CD4+ bývá stálá, celoživotní, je charakteristická pro AKD silných alergenů a odlišuje ji od jiných, klasických reakcí pozdní přecitlivělosti (1). CD4+ T-lymfocyty jsou přítomné v této fázi také, ale reprezentují spíše AKD slabých alergenů, u kterých senzibilizace vyžaduje opakovaný kontakt a je méně stabilní (1, 10). Efektorové lymfocyty v kůži působí cytotoxicky a aktivují zánět, jehož výsledkem je spongióza epidermis s klinickým vyjádřením vesikul a bul (1). Při dlouhodobé expozici alergenu dochází k proliferaci keratinocytů a hyperplazii epidermis, klinicky se tyto patologické změny manifestují hyperkeratózami, deskvamacemi a lichenifikací (1, 10).

Pojmem *skupinová alergie* se označuje alergická reakce na látky s podobnou chemickou strukturou (1, 2, 3, 4). Příkladem je alergie na sloučeniny s benzenovým jádrem s NH₂ skupinou v parapoloze. Jeho přítomnost v anestetikách (prokain, včetně prokainpenicilinu), antidiabetikách (sulfonamidech), chemoterapeutikách, parabenech, fotoprotektivách (paraaminobenzoová sloučenina), barvivech (parafenyldiamin) a jiných vysvětluje vznik AKD u jedince primárně reagujícího pouze na jednu z výše vyjmenovaných látek i při prvním kontaktu s ostatními z nich (1, 2, 3, 4). *Sdružená alergie* označuje reakce přecitlivělosti na více látek různého složení, které se často vyskytují společně, například soli kovů (nikl, kobalt a chrom) (1, 4). Alergie na 1 alergen se nazývá alergie *monovalentní*, na 2–5 alergenů *oligovalentní* a na 6 a více alergenů *polyvalentní* (4).

KLINICKÝ OBRAZ

Symptomy vznikají na kůži v místě styku s látkou. Nejvíce bývají postiženy nezakryté partie exponované okolnímu prostředí – ruce, obličej, oční víčka (Obr. 2.). Alergeny v šamponech, barvách na vlasy nejčastěji způsobují poškození kůže, kosmetické produkty v oblasti obličeje (přímým nebo i nepřímým kontaktem při přenesení z rukou), parfémy v oblasti dekolty, obličeje, předloktí. Difúzní nebo ložiskové poškození trupu s akcentací v axilách mohou vzniknout po textilních nebo textilních barvivech. Dermatitidy na nártch naznačují souvislost s chemickými látkami v obuvi (např. urychlovače vulkanizace gumy, chrom). Při pracovním poškození bývají nejčastěji postiženy ruce (dlaně, hřbety rukou) (9). Reakce se vyvíjí po prvním kontaktu nejdříve za 7 dní, u senzibilizovaného jedince za 1–2 dny a postupně zesiluje, tzv. *crescendo typ* reakce (1). Silně dominuje svědění, může být přítomno i pálení, bolestivost. Reakce se šíří i mimo místa původního kontaktu, bývá neostře ohraničená a časem nabývá na intenzitě (1, 9). Pokud není AKD správně léčena, může dojít k přechodu do subakutního až chronického stádia (9). V *akutním stadiu* (Obr. 3.) jsou symptomy exsudativního charakteru s přítomností erytému, edému, papul, později vezikul až bul, rozvinout se může také madidace, krusty a deskvamace.

Obr. 2. Akutní alergická kontaktní dermatitida

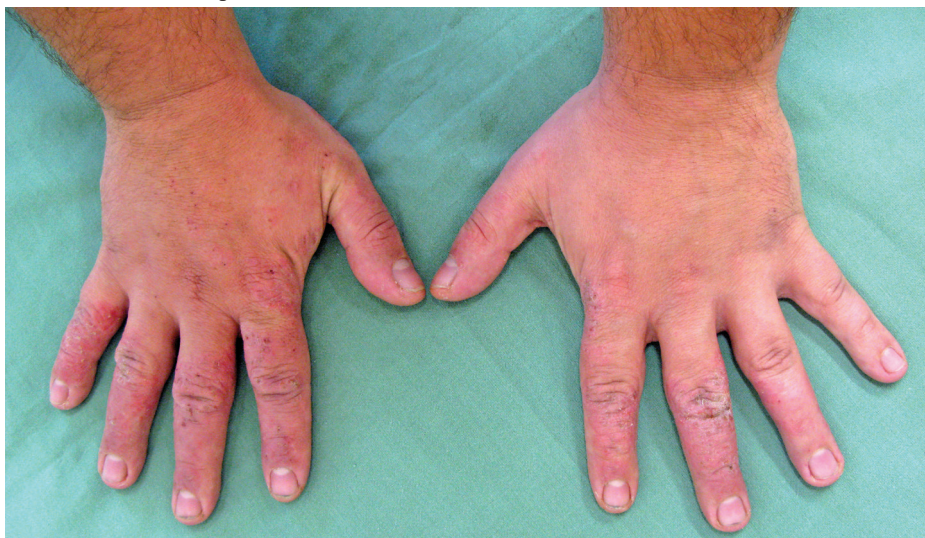


Obr. 3. Akutní alergická kontaktní dermatitida



Patrný je polymorfismus eflorescencí. V *chronickém stadiu* (Obr. 4.) převládají změny erytematoskvamózní s přítomností hyperkeratóz, ragád, lichenifikací a xerózy. V obou fázích jsou přítomny exkoriace. Při postižení oblasti nehtového aparátu dochází ke ztrátě kutikuly, ztlustění nehtových valů a vzniku chronického paronychia, rýhování (a)nebo ztlustění nehtové ploténky. Reakce se šíří i mimo místa původního kontaktu, bývá neostře ohraničená a časem nabývá na intenzitě (1, 9). U *hematogenně kontaktní (systémové) dermatitidy* došlo k předchozí sensibilizaci kůže. Po ingesci nebo inhalaci stejného alergenu dojde ke generalizaci projevů (1, 3).

Obr. 4. Chronická alergická kontaktní dermatitida



KONTAKTNÍ ALERGENY

Je známo okolo 3 000 kontaktních alergenů (1, 3, 4). Nejčastějšími z nich jsou sole kovů (nikl, chrom, kobalt), parfémy, léky (antibiotika, kortikoidy, anestetika), a dezinficiencia složky plastů (epoxidové, polyesterové fenolformaldehydové pryskyřice), guma, pesticidy a konzervanty (1, 4, 9, 11). Z rostlin se AKD může vyvinout např. po kontaktu s pyllem nebo výtažky heřmánku, s chryzantémou, primulí (s obsahem priminu), škumpou (*Rhus toxicodendron*) aj. AKD může také vyvolat propolis (např. u včelařů) (2). Některé látky, samy o sobě nezávadné, se stávají imunologicky aktivní až pod vlivem UV záření. *Alergická fotokontaktní dermatitida* se může v těchto případech rozvinout např. při ozáření kůže po kontaktu s antihistaminiky, fenothiazinovými preparáty, parfémy, sulfonamidy nebo paraaminobenzoovými kyselinami (ve slunečních filtrech) aj. (4, 12). *Proteinová dermatitida* se vyvíjí po kontaktu s bílkovinou rostlinného původu (mouka, zelenina, ovoce), živočišného původu (maso, mléko, srst zvířat, mořské plody) nebo latexem (1, 13). Mechanismem je nejspíš kombinace I. a IV. typu alergické reakce projevující se jako urtikarielní léze nebo ekzémové projevy vzniklé do půl hodiny po kontaktu (1, 3, 4, 6, 13), mohou mít i charakter dyshidrózy s výsevem vesikul. Nejvíce jsou postiženy prsty, ruce, předloktí (3, 13, 14).

Zásady vyšetřování, léčby a prevence kontaktních dermatitid

V managementu kontaktních dermatitid je zapotřebí stanovit diagnózu, rozpoznat vyvolávající látku (v tab. č. 2 je schematicky uveden postup při vyšetřování se zaměřením na důležitá fakta), zamezit jejímu kontaktu s kůží, zaléčit zánět, obnovit kožní bariéru a předejít dalšímu vystavení škodlivinám (5, 6, 9, 11).

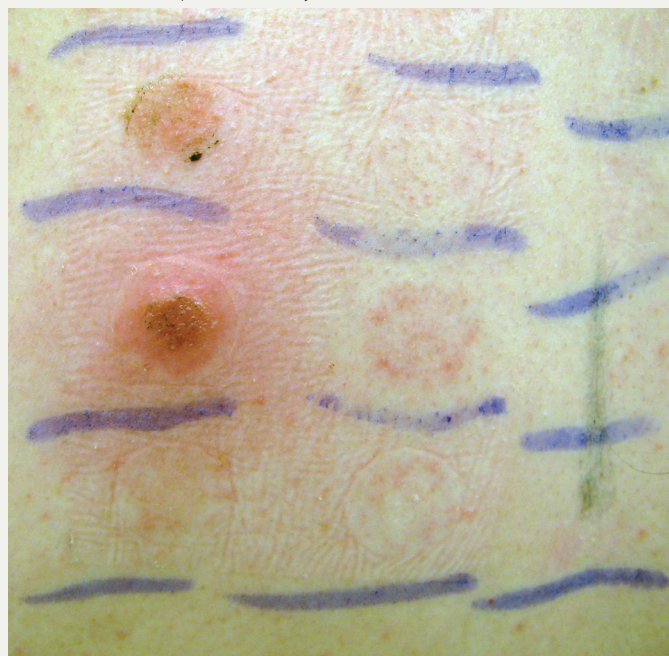
Tab. 2. Stanovení diagnózy při podezření na kontaktní dermatitidy v ambulanci dermatologické praxi, zaměřené na:

Osobní a rodinná anamnéza – výskyt	<ul style="list-style-type: none"> ■ atopické dermatitidy, jiných ekzém dermatitid a kožních chorob ■ polinózy, alergické rhinokonjunktivitidy, bronchiálního astmatu
Pracovní anamnéza, mimopracovní aktivity	<ul style="list-style-type: none"> ■ charakteristika a náplň práce, volného času, mimopracovních aktivit ■ výčet potenciálních iritantů, alergenů ■ frekvence a doba kontaktu se škodlivými látkami ■ používané ochranné pomůcky
Nynější onemocnění	<ul style="list-style-type: none"> ■ vznik kožních obtíží, trvání nemoci ■ dynamika onemocnění (remise/recidivy v době volna/v práci) ■ dosavadní léčba
Klinický obraz	<ul style="list-style-type: none"> ■ morfologie, lokalizace symptomů, vývoj onemocnění
Epikutánní testy (ET)	<ul style="list-style-type: none"> ■ sada evropských standardních testů ■ sady pomocných testů (kosmetická řada, kovy, kortikoidy aj.) ■ specifické ET s konkrétní podezřelou škodlivinou
Prick testy, detekce specifických IgE	<ul style="list-style-type: none"> ■ důležité pro vyloučení kontaktní urtikárie, proteinové dermatitidy
Histologické vyšetření	<ul style="list-style-type: none"> ■ akutní: spongióza, intercelulární edém s mikrovezikulami ■ chronická: akantóza, parakeratóza, hyperkeratóza ■ superficiální perivaskulární lymfohistiocytární zánětlivý infiltrát v dermis, přítomnost eosinofilů může indikovat AKD
Jiná vyšetření	<ul style="list-style-type: none"> ■ kulturační mykologické a bakteriologické vyšetření k vyloučení tinea, bakteriální či mykotické superinfekce

NEMOCI Z POVOLÁNÍ

Pokud je primární škodlivinou AKD nebo IKD látka používaná v pracovním procesu, je nemoc definována jako nemoc z povolání (NzP). Vzniká za přesně stanovených podmínek a musí dosáhnout takového klinického stupně závažnosti, při které je jako NzP uznávána. Pro hlášení NzP je nutno podat důkaz o příčinné souvislosti kožního onemocnění s výkonem povolání (7). Klinický obraz, lokalizace a průběh onemocnění musí odpovídat pracovní expozici a být v souladu se známými účinky škodliviny (7). Časová koincidence vzniku kontaktních dermatitid musí korelovat s pracovní expozicí (s možnou dobou latence). Anamnézou, průzkumem pracoviště a opakovanými eliminačními a expozičními zkouškami se prokazuje kontakt se škodlivými látkami. Při průzkumu pracoviště lze za přítomnosti hygienika odebrat vzorky látek k epikutánní testaci, následně prováděné na specializovaných dermatologických pracovištích. Základem je vyloučení primární příčiny mimo vykonávanou profesi, např. v domácím prostředí či při zájmových činnostech. Uznání a hlášení nemoci z povolání provádí oddělení chorob z povolání, se kterými dermatoalergologické ambulance úzce spolupracují (7).

Epikutánní testy – k průkazu a pátrání po vyvolávající příčině AKD slouží epikutánní testy (ET). Tato metoda spočívá v aplikaci alergenů přímo na kůži, případné alergické reakce se odečítají v určitém časovém odstupu (7), resp. po 48 a 96 hodinách, se závěrem po 1 týdnu. Alergeny se na kůži nanáší v koncentraci, při které nevyvolávají iritační reakci, rozpuštěné v indierentním vehikulu (např. vazelína, voda, olej). Aplikují se nejlépe na záda (dostatek prostoru, minimalizace falešně reaktivních výsledků), nejčastěji jako **uzavřený test** (látky jsou překryty náplastí) nebo méně jako **otevřený test**, při kterém se nanosená látka ponechá volně na kůži bez překrytí. Otevřený test se doporučuje provádět při vyšetřování pacienta s očekávanou silnou reakcí nebo kontaktní kopřivkou. Možné je také provádět **fotosensibilizační epikutánní test** pro ozřejmění fotoalergické reakce, u kterého se testované políčko po nanesení alergenů ozáří zdrojem UVA světla. Při hodnocení reakcí se v závislosti na dynamice vývoje a klinického obrazu rozlišují alergické reakce od toxických, iritačních. Toxická reakce vzniká při nedostatečném ředění látek s dráždivým účinkem, je přesně ohraničená, spíše pálí a po sejmutí testu postupně slábne do zhojení. Oproti tomu alergická reakce nabývá v čase na intenzitě s maximem za zhruba 72–96 hodin a šíří se do okolí. Subjektivně silně svědí. Intenzita testů se hodnotí dle přítomnosti erytému (zapisuje se jako +), papul (+ +), papulovezikul až edému (+ + +), puchýře s mokváním a krustami (+ + + +) (2, 7) (Obr. 5).

Obr. 5. Pozitivní epikutánní testy

Falešně pozitivní reakce mohou vznikat při testování v akutním stadiu kontaktní dermatitidy, generalizaci až erythrodermii onemocnění, solárnímu erytému a doznávajících projevech onemocnění v místě testace. Falešně negativní výsledky mohou být zapříčiněny celkovou léčbou kortikoidy, cytostatiky či jinými imunosupresivy. Při všech těchto situacích se proto nedoporučuje epikutánní testy provádět (2, 7).

Zamezení kontaktu se škodlivými látkami – důležitou součástí léčby kontaktních dermatitid je poučení pacientů o vyloučení kontaktu se škodlivými látkami a používání vhodných alternativ jak v domácím, tak i v pracovním prostředí. Při zjištění kontaktní alergie na konkrétní haptenu je zapotřebí pacienta informovat ústně i písemnou formou. Základem je srozumitelná edukace ohledně opatření osobní hygieny (okamžitě omytí chemikálií z kůže) a používání ochranných prostředků (5, 6, 11).

Léčba – je shodná jako léčba jiných ekzém dermatitid. Dle intenzity, průběhu a lokalizace onemocnění se terapie zahajuje níže, středně či vysoce potencionálními dermosteroidy (dle stádia onemocnění v roztocích, sprejích, krémech nebo mastech) 1–2× denně po dobu 1–4 týdnů do zhojení. V chronickém stadiu jako udržovací léčba se doporučuje aplikovat dermosteroidy intermitentně 2–3× týdně. Jako alternativu při delším podávání, především na intertriginózní oblasti a obličej, lze zvažovat topické inhibitory kalcineurinu, např. 0,1% tacrolimus, pro děti v 0,03% koncentraci (6, 11). Při bakteriálních či mykotických superinfekcích se do kombinace přidávají lokální antibiotika či antimykotika. V akutním stadiu lze kombinovat s adstringentními koupelemi a obklady (Jarischův roztok, borová voda), s antiseptickým účinkem (roztok hypermanganu), ve stavech chronických pak mastové základy s ureou, kyselinou salicylovou, dehtové preparáty aj. (1, 4, 6). Krátkodobá celková kortikoidní léčba se zahajuje při rozsáhlém, závažném a rekurentním průběhu, např. prednison v dávce 0,5–1 mg/kg/d (s denním maximem 60 mg) po dobu 5–7 dnů, s další postupnou deeskalací dávky do vysazení během 2–3 týdnů za současného zhojení kožního nálezu. Antihistaminika se podávají k útlumu svědění. Při refrakterním průběhu, neodpovídajícím na léčbu kortikosteroidy je také možné zvážit fototerapii úzkopásmovým ultrafialovým zářením B 311 nm (NBUBV) nebo celkovou imunosupresivní léčbu, např. ciclosporinem. Samozřejmostí je pravidelné a neomezené používání emoliencií a humektantů, které obnovují funkci kožní bariéry (6). Důležité je poškozenou kůži nevystavovat vnějším dráždivým vlivům jako je voda, detergenty, sluneční záření, prach, teplo a chlad (3).

Prevence – v individuálním měřítku se jedná o používání vhodných ochranných prostředků (rukavic, ochranných oděvů, masek, brýlí aj.) a časté promazávání obnažených partií kůže emoliencií a bariérovými krémy jak v primární, tak sekundární prevenci. Nejvhodnějšími emoliencií jsou krémy typu v/o. Ochranné pomůcky se volí na základě propustnosti jejich materiálu, degradačních vlastností a povahy látek, se kterými se manipuluje. Při postižení rukou jsou při běžných pracích doporučovány bezlatexové vinylové rukavice, při delším nošení současně se spodními textilními rukavicemi k absorpci potu a zamezení podráždění kůže. Vhodné je v kombinaci s ochrannými pomůckami používat tzv. bariérové krémy s obsahem složek imitujících skladbu lipidů kožní bariéry (ceramidů, nenasycených mastných kyselin, cholesterolu aj.) (6, 10, 11). V pracovních provozech je primární prevence založena na technické a organizační kontrole. V prevenci sekundární může pomoci např. přefázení pracovníků na jinou pracovní pozici, automatizace výrobních procesů, hermetizace výroby nebo nahrazení nebezpečných látek chemikáliemi zdravotně nezávadnými.

LITERATURA

1. Benáková N. Ekzém dermatitidy. 2. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 2009. ISBN 978-80-7345-177-6.
2. Ring J. Allergic Diseases (and Differential Diagnoses). Springer, Berlin, Heidelberg: 2005;143-149. https://doi.org/10.1007/3-540-26584-8_5.
3. Janoušková G, Machovcová A. Kontaktní dermatitidy – část I. Československá dermatologie. 2019;91(3):86-152.
4. Machovcová A. Kontaktní dermatitidy. Med. praxi. 2008; 5(9):327-330.
5. Fransway AF, Reeder MJ. Irritant contact dermatitis in adults. UpToDate [Internet]. 2022, [cited 2023-01-31]. Available from: <https://www.uptodate.com/...k=1>.
6. Sheehan M. Chronic hand eczema [Internet]. 2022 [cited 2023-01-31]. Available from: <https://www.uptodate.com/...k=1>.
7. Kalenský J. Profesionální poškození kůže v zemědělství. Praha: Avicenum; 1985. ISBN 08-051-85.
8. Chapel H, Haeney M, Misbah SA, Snowde N. Základy klinické imunologie. 6. vydání. Praha: Triton; 2018. ISBN 978-80-7553-396-8.
9. Yiannia S J. Clinical features and diagnosis of allergic contact dermatitis [Internet]. 2021 [cited 2023-01-31]. Available from: <https://www.uptodate.com/...k=1>.
10. Brod BA. Management of allergic contact dermatitis. UpToDate [Internet]. [cited 2023-01-31]. Available from: <https://www.uptodate.com/...k=1>.
11. Gaspari A. Basic mechanisms and pathophysiology of allergic contact dermatitis. UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2023-01-31]. Available from: <https://www.uptodate.com/...k=1>.
12. Askin Ö, Cesur SK, Engin B, et al. Photoallergic Contact Dermatitis. Curr Derm Rep 2019;8:157-163. <https://doi.org/10.1007/s13671-019-00271-4>.
13. Barata ARR, Conde-Salazar L. Protein contact dermatitis – case report. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2013;88(4):611-613. ISSN 0365-0596. Available from: [doi:10.1590/abd1806-4841.20132023](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132023).
14. Hannuksela M. Protein Contact Dermatitis. Springer, Berlin, Heidelberg: 2006. Available from: https://doi.org/10.1007/3-540-31301-X_20.

hledá se
**OBCHODNÍ
MANAŽER/KA**

VÍCE
INFORMACÍ

LÉKAŘSKÉ ČASOPISY | ODBORNÉ PUBLIKACE | PODCASTY
ODBORNÉ VZDĚLÁVACÍ AKCE | ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ

SOLEN MEDICAL EDUCATION



ORGANIZUJEME vzdělávací akce pro lékaře a další zdravotníky

KONGRESY | KONFERENCE | WORKSHOPY | VZDĚLÁVACÍ CYKLY | E-LEARNING



20 akcí/rok
pod hlavičkou
SOLEN



Ing. Jana Tajovská
jednatelka a ředitelka firmy
tajovska@solen.cz / 777 577 423



ZORGANIZUJEME I VAŠI AKCI

20letá zkušenost s organizací
spolehlivé technické zázemí
web akce na míru
včetně on-line registrace
zajištění všech tiskovin
a propagace ...

KONTAKTY

www.solen.cz



40 akcí/rok
pořádaných
na klíč



Ing. Aleš Darebník
vedoucí kongresového oddělení
darebnik@solen.cz / 777 714 671

Teledermatologie na 26. mítinku Evropského dermatologického fóra (EDF) – Montreux, 19.–21. 1. 2023

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN Hradec Králové

Úvod

Evropské dermatologické fórum (EDF) sdružuje nejvýznamnější představitele oboru dermatovenerologie z 26 evropských zemí, kteří se pravidelně scházejí na každoročním mítinku v některém ze švýcarských měst. EDF určuje směry dalšího rozvoje oboru a je vhodné vždy načerpat nové inspirace.

Teledermatologie v praxi

V sekci teledermatologie (TD) zazněly 3 přednášky z různých úhlů pohledu na TD a následovala bohatá diskuze.

Prof. Pasqualová informovala o rozšíření TD do běžné praxe v Barceloně, kterou urychlila pandemie covidu-19. Rozlišuje synchronní a asynchronní TD, při kombinaci pak hybridní. TD může probíhat přímo s pacientem, nebo dochází ke konzultaci s jinými (např. praktickými) lékaři. Využívá k tomu všechny dostupné elektronické platformy (telefon, WhatsApp, e-mail, sociální sítě, apod.). TD se praktikuje ve městech i na venkově, přínosem je zejména v geriatrii. Rozčleňuje čtyři hlavní problémové okruhy: chronické kožní nemoci, speciální dermatózy, konzultace pro hospitalizované (na různých odděleních) a zejména kožní nádory, u kterých je potřeba provést kvalitní klinické fotografie a také dermatoskopii (při kontaktní nutné použít tekutinu). Zlatým standardem zůstává osobní vyšetření (face-to-face), i když při něm dochází také k chybám (v 10–15%). TD značně závisí na zkušenostech (čím více očí, tím lépe), a také na počtu dermatologů (ideální je 1 dermatolog na

30 000 obyvatel). Výhodou pro dermatologa může být i práce z domova. K bariérám patří zejména ne zkušenost (neochota) používat elektronická zařízení (staří lidé), nedůvěra, psychologické zábrany, a zejména pak řešení plateb za TD.

Dr. Greis (Curych) je jedním ze zakladatelů firmy Derm2go, která se zabývá vývojem mobilních aplikací pro TD. Uvedl několik čísel ze švýcarské praxe: 25% obyvatel potřebuje dermatologa alespoň 1× za rok, 70% již používá TD. V době covidu se TD úspěšně integrovala do dermatologické praxe. Metoda Store-and-Forward je používána z 80%. Průzkum mezi pacienty prokázal, že 76% by TD chtělo a 65% nemá problém s placením za využití TD. Struktura vyvíjených aplikací je následující: nemocný zhotoví (mobilem) klinické foto a umístí je do aplikace, pak popíše do dotazníku své problémy. Po provedení registrace a platby může do 24 hodin obdržet lékařský nálezný (instrukce) a také eRp. Hodnotícímu lékaři to v průměru zabere 4–5 minut na případ. Konzultací on-line využívá 26% rekurentních pacientů. Mezi 3 „TOP“ diagnózy patří ekzém (3%), akné (33,3%) a rosacea (14,6%). Zpravidla jen menší část tvoří akutní pacienti. Zhruba u třetiny začaly jejich potíže před více jak měsícem, u další třetiny před rokem. Ve výsledku bylo 96% pacientů spokojeno s TD a 90% TD podporuje. Mimoto bylo prováděno i vyšetření věžňů, konzultace s farmaceuty a praktickými lékaři. Do budoucna plánují vytvoření dermatologického ekosystému, ve kterém se počítá se zařazením pacientů, poté stanovením diagnózy, naplánováním

léčby a dlouhodobým sledováním pacientů. Systém je založen na zásadách „compliance, security, liability, reimbursement“.

Prof. Fülleroová (Londýn) informovala o projektech TD v rozvojových zemích, kde může dosáhnout výrazných úspěchů při nedostupnosti kvalifikované lékařské péče. Např. v Botswaně je podporován Ministerstvem zdravotnictví program na zaškolení zdravotních pracovníků (HCW) primární péče pomocí tabletů a vybavit je kvalitními mobilními telefony, aby vyšetřovali pacienty v jejich běžném prostředí a odesílali snímky ke konzultaci pomocí Whats App (v 74% bylo zobrazení ve vysoké kvalitě, 95% bylo spokojeno). Podobně v Mali podpořil Pierre Fabre program na vytrénování HCW pro časté tropické nemoci (neglected tropical diseases), který se poté extrahoval i pro Togo, Mauretánii, dále do Ghany a Nigeru. TD také nabylo významu v zemích, kde se zhoršila bezpečnostní situace (Mexiko, Barma). K dalším projektům patří vytvoření mobilní aplikace ve čtyřech jazycích (zdarma), která je zaměřena na 20 nejčastějších tropických nemocí (mycetom, tungiasa, apod.).

Diskuze

Ve velmi bohaté diskusi zazněla řada námětů, pohledů a připomínek. V SRN TD konzultace již probíhají, na některých platformách úhrada za jednotlivou TD konzultaci již klesla na 5–10 EUR (čím více, tím levněji). Jak hluboko dopustíme devaluaci lékařské dermatologické práce? Nestačí se jen podívat na obrázek – jsme přece kliničtí lékaři. Byl také zmíněn pří-



doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.
Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN v Hradci Králové
ettler@fnhk.cz

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(1):56-58
Článek přijat redakcí: 11. 3. 2023

EAU THERMALE
Avène
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

1 širokospektrální
sluneční filtr*
chránící před
UVB UVA
MODRÝM SVĚTLEM

**Kůže přecitlivělá
na sluneční záření**

**Ultra voděodolný
SPF 50+**

**Kojenci, děti, dospělí,
těhotné ženy**



Eau Thermale Avène
zdravá pleť, zdravé sebevědomí.

www.avenes.cz

* 1. filtr Pierre Fabre.



GENERÁLNÍ PARTNER
EVROPSKÉHO
DNE MELANOMU
www.denmelanomu.cz



**SKIN PROTECT
OCEAN RESPECT**
Více eko-zodpovědný přístup



Obr. 1. Pohled do přednáškového sálu



Obr. 2. Pohled na Montreux a Ženevské jezero



stup starších lékařů, kteří vyžadují pečlivou anamnézu a důkladnou rozvahu, zatímco mladí chtějí rychle dosáhnout výsledk s minimálním úsilím. TD je systém, je to elektronický stroj, kdežto řada pacientů vnímá a chce svého člověka (lékaře). Také zásady GDPR nedovolují volné hospodaření s pacientovými obrázky a daty – je proto nepřipustné nekontrolovaně používat WhatsApp (v Barceloně používají zabezpečený veřejný elektronický zdravotnický systém, v Curychu speciální aplikaci). Vznikl požadavek, aby EDF vytvořila závazné

guidelines pro TD. Také zaznělo důležité rozvrstvení TD. Zatímco TD v rozvinutých zemích představuje pouze urychlení, zefektivnění a doplnění jinak bohaté lékařské péče, pro rozvojové země Afriky, Jižní Ameriky a jižní a jihovýchodní Asie, znamená dramatické vylepšení a dostupnost zdravotní péče. Proto v bohatých zemích může (musí) být rozvoj TD podmiňován řadou legislativních, bezpečnostních a technologických pravidel. V chudých rozvojových zemích lze dosáhnout nutných zlepšení zdravotní péče co nejjedno-

duššími, nejlevnějšími a nejvíce dostupnými prostředky, takže na taková omezující pravidla není zatím potřeba hledět.

Závěr

Letošní mítink EDF potvrdil, že telemedicína a potažmo teledermatologie jsou horkými tématy k řešení. Zatím není dokončena legislativa, hledají se optimální cesty technického provedení a zabezpečení. V každém případě je to jedna z možností, jak zajistit lékařskou péči širšímu okruhu pacientů.



VYSÍLÁME PODCASTY

www.solen.cz

Medicínské informace ze Solenu teď můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.



Osmidílná **série podcastů** o závratích z pohledu různých odborností pro vaše pacienty



Právní aspekty zaměstnávání osob se zdravotním postižením



Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví – praktické otázky a odpovědi



Onemocnění srdce, nebo rozvinutí stresové reakce v panickou poruchu?



Děti a zdravotní rizika při cestách do zahraničí



Paliativní medicína – sdělení nepříznivé zprávy



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

TOLAK je indikován k lokální léčbě nehyperkeratotické, nehypertrofické aktinické keratózy (stupeň I a II dle Olsena) na obličeji, uších a/nebo v kapiliciu (kštici) u dospělých.

VIDITELNÉ, ale i SKRYTÉ léze aktinické keratózy

TOLAK®

fluorouracil 4%
krém



ilustrační foto

- Nový 5-FU 4% krém (1g krému = 40,0 mg fluorouracilu/5-FU)
- Lepší lokální snášenlivost^{1,2}
- Možnost léčby viditelných i skrytých lézí AK

*AK: aktinická keratóza

Zkrácená informace o přípravku TOLAK

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Tolak 40 mg/g krém **KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:** Jeden gram krému obsahuje fluorouracilum (5-FU) 40,0 mg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1. **LÉKOVÁ FORMA:** Krém, bílý až téměř bílý krém s alkalickým pH 8,3 až 9,2. **INDIKACE:** Tolak je indikován k lokální léčbě nehyperkeratotické, nehypertrofické aktinické keratózy (stupeň I a II dle Olsena) na obličeji, uších a/nebo v kapiliciu (kštici) u dospělých. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Přípravek Tolak se aplikuje jednou denně v množství dostatečně pokrývající celou oblast postižené aktinické pokožky obličeje a/nebo uší a/nebo kštice, kde byly identifikovány AK léze; nanáší se v tenkém filmu, který se pomocí prstů jemně a rovnoměrně vtírá do kůže. Doba mezi první léčbou a zahájením další léčby přípravkem Tolak se v klinických studiích pohybovala mezi 7 a 13 měsíci (průměr 9,4 měsíce). Počet opakování léčby přípravkem Tolak je na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. **Podrobné SPC.** **Délka léčby:** Přípravek Tolak se aplikuje po dobu 4 týdnů dle tolerance. **Podrobné SPC.** **Způsob podání:** Před aplikací přípravku Tolak je třeba léčené oblasti kůže umýt, opláchnout a osušit. Po aplikaci krému Tolak je nutné si důkladně umýt ruce (viz bod 4.4. SPC). **ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** Použití přípravku Tolak v pediatrické populaci není relevantní, u této skupiny nejsou k dispozici žádné údaje. Na základě klinických studií (viz bod 5.1. SPC) není zapotřebí upravovat dávkování u starších pacientů (65 let a starších). U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin není zapotřebí upravovat dávkování. **KONTRAINDIKACE:** Tolak je kontraindikován: u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. SPC; u pacientů s alergií na arasidy nebo sóju (viz bod 6.1. SPC); během těhotenství a v období kojení (viz bod 4.6. SPC); při současném podávání brivudinu, sorivudinu a jejich analog, které může vést k podstatnému zvýšení plazmatických hladin 5-FU a související toxicity. Nukleosidová antivirotika brivudinu a sorivudinu jsou silnými inhibitory enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD), enzymu metabolizujícího 5-FU (viz body 4.4 a 4.5. SPC). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Tolak se nemá aplikovat přímo do očí, nosu, úst a na ostatní sliznice, kde může dojít k podráždění, lokálnímu zánětu a ulceraci a nemá se nanášet na otevřené rány nebo porušenou kůži se sníženou ochrannou bariérovou funkcí. Některé účinky na léčbu zahrnuje: časnou zánětlivou fázi, apoptotickou fázi a nakonec zahojení. Klinické projevy léčebné odpovědi obvykle nastávají v druhém týdnu léčby. V případě těžkého diskomfortu během léčby nebo při kožních reakcích přetrvávajících déle než 4 týdny je třeba zvážit symptomatickou léčbu (např. emolencia nebo lokálně aplikované kortikosteroidy) (viz bod 4.2. SPC). Okluzivní krytí může zvýšit zánětlivou kožní reakci. Pro oftalmologické nežádoucí účinky, hypersenzitivní reakce, fotosenzitivita deficit dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD) podrobně viz. SPC. Mezi léčbou analogy nukleosidových antivirotik brivudinu nebo sorivudinu a lokální aplikací přípravku Tolak na kůži je třeba dodržet odstup alespoň čtyři týdny. Tolak obsahuje: butylhydroxytoluen [E 321], cetylalkohol a stearylalkohol, methylparahydroxybenzoát [E 218] a propylparahydroxybenzoát. **Podrobné SPC.** **INTERAKCE:** Současné užívání brivudinu a sorivudinu s přípravkem Tolak je kontraindikováno (viz bod 4.3. SPC). **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Potenciální riziko u člověka není známo, protože Tolak se během těhotenství nesmí používat (viz bod 4.3. SPC). Ženy ve fertilním věku nesmí během lokální léčby 5-FU otěhotnět a musí používat účinnou metodu antikoncepce během léčby 5-FU. Jestliže dojde k otěhotnění během léčby, musí být pacientka poučena o rizicích pro dítě a doporučuje se využít genetické poradenství. Nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování 5-FU do mateřského mléka. Riziko pro kojence dítě nelze vyloučit, proto se přípravek Tolak nesmí používat u kojících matek (viz bod 4.3. SPC). Pokud je použití v období kojení zcela nevyhnutelné, je nutné ukončit kojení. Lokální aplikace 5-FU může způsobit poruchu fertility u žen i u mužů. Lokální aplikace 5-FU se nedoporučuje u žen nebo u mužů, kteří se snaží počít dítě. **Podrobné SPC.** **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v primárních klinických studiích s přípravkem Tolak byly reakce v místě aplikace. Lokální reakce související s tolerabilitou, které jsou spojené s typem farmakologického působení 5-FU, zahrnují erytém, supinatění/suchost, edém, vytváření krust, kožní eroze, pichání/pálení a pruritus s incidencí od 62 % do 99 % dle příznaku. Tyto lokální reakce byly mírné s incidencí od 17 % do 37 % dle příznaku, středně závažné s incidencí od 22 % do 44 % dle příznaku, a závažné s incidencí 6 % až 38 % dle příznaku. Byly přechodné s maximem ve 4 týdnu léčby a odezněly během 2 až 4 týdnů po ukončení léčby (viz také normální odpověď na léčbu v bodě 4.4. SPC). Kromě reakcí v místě aplikace byly hlášeny rovněž insomnie, nosní diskomfort, faryngitida, nauzea, periorbitální edém, impetigo, vyrážka a puchýř na rtu s frekvencí pod 1 %. **Podrobné SPC.** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> **FARMAKOTERAPEUTICKÁ SKUPINA:** analoga pyrimidinu **ATC kód:** L01BC02 **BALENÍ:** 20 g a 40 g, na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Podrobné SPC.** **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Do 30. 3. 2023 Pierre Fabre Dermatologie, 45 place Abel Gance, 92100 Boulogne France. Od 31. 3. 2023 PIERRE FABRE MEDICAMENT Les Cauquillous, 81500 Lavaur France. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 46/134/18-C **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 11.12.2019 **DATUM REVIZE TEXTU:** 18.10.2022 Úplný text SPC najdete na: www.sukl.cz nebo se obraťte na zástupce Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Tchequie, s.r.o., AFI City 1, Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika. Uvedení léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Před předepsáním**

léčivého přípravku se seznamte s jeho úplným souhrnem údajů o přípravku.

SERVIS 24H/7D: + 420286004111, info.cz@pierre-fabre.com

Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Tchéquie s.r.o., AFI City 1, Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika

1. SPC Tolak
2. MA Dohil. Efficacy, Safety and Tolerability of 4% 5-Fluorouracil Cream in a Novel Patented Aqueous Cream Containing Peanut Oil Once Daily Compared With 5% 5-Fluorouracil Twice Daily: Meeting the Challenge in the Treatment of Actinic Keratosis. *J Drugs Dermatol.* 2016; 15(10): 1218-1224

DUPIXENT

UMOŽŇUJE DOSAŽENÍ DLOUHODOBÉ ZMĚNY

V REDUKCI PRURITU A KOŽNÍCH LÉZÍ¹



PRVNÍ A DOPOSUD JEDINÁ LÉČBA
ZACÍLENÁ NA IL-4 A IL-13, KLÍČOVÉ
SPOUŠTĚČE PŘETRVÁVÁJÍCÍHO
ZÁNĚTU TYPU 2^{1,2}

VĚK
6+

RYCHLÁ A PŘETRVÁVÁJÍCÍ
KONTROLA ONEMOCNĚNÍ
OD DĚTSTVÍ DO DOSPĚLOSTI¹

PŘÍZNIVÝ DLOUHODOBÝ
PROFIL BEZPEČNOSTI¹

JEDNODUCHÉ ZAHÁJENÍ
A POKRAČOVÁNÍ LÉČBY¹

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Dupixent 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce/ v předplněném peru, Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce/ v předplněném peru.
Léčivá látka: Dupilumab. **Indikace: Atopická dermatitida (AD):** Dupixent je indikován k léčbě středně těžké až těžké AD u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii, a k léčbě těžké atopické dermatitidy u dětí ve věku od 6 do 11 let, které jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii. **Astma:** Dupixent je indikován jako přídatná udržovací léčba u dospělých, dospívajících od 12 let a dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkým astmatem se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtem eozinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství exhalovaného oxidu dusnatého (FENO), jejichž nemoc není dostatečně kontrolována inhalačními kortikosteroidy (IKS) ve vysokých dávkách (v případě dětí od 6 do 11 let ve středních až vysokých dávkách) a dalším léčivým přípravkem k udržování léčby. **Chronická rinosinusitida s nosní polypózou (CRSwNP):** Dupixent je indikován jako přídatná terapie k intranazálním kortikosteroidům pro léčbu dospělých s těžkou CRSwNP, u nichž terapie systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nezajišťují dostatečnou kontrolu onemocnění. **Prurigo nodularis:** Přípravek Dupixent je indikován k léčbě středně těžkého až těžkého prurigo nodularis (PN) u dospělých, kteří jsou vhodnými kandidáty pro systémovou terapii. **Eozinofilní ezofagitida (EoE):** Přípravek Dupixent je indikován k léčbě eozinofilní ezofagitidy u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, jejichž onemocnění není dostatečně kontrolováno konvenční léčbou, netolerují ji nebo kteří nejsou pro konvenční léčbu vhodnými kandidáty. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Dávkování a způsob podání subkutánní injekce: Atopická dermatitida:** Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. U dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s hmotností méně než 60 kg: úvodní dávka 400 mg, následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden. U dospívajících s hmotností 60 kg nebo více: úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 15 kg až méně než 30 kg: úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg v den 1, následovaná dávkou 300 mg v den 15, a následovaná dávkou 300 mg každé 4 týdny (Q4W), počínaje 4 týdny po dávce v den 15. Dávka může být u pacientů s tělesnou hmotností 15 kg až méně než 60 kg na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg Q2W. U dětí ve věku 6 až 11 let s hmotností 60 kg nebo více: úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. Dupilumab v předplněném peru není určen k použití u dětí mladších 12 let. U dětí ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou je pro podávání v této populaci vhodný dupilumab v předplněné injekční stříkačce. Dupilumab lze používat s topickými kortikosteroidy (TKS) nebo bez nich. U pacientů, u nichž nebyla po 16 týdnech léčby zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby AD. **Astma:** Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých a dospívajících (od 12 let a starších): U pacientů s těžkým astmatem užívajících perorální kortikosteroidy nebo u pacientů s těžkým astmatem a komorbidní středně těžkou až těžkou AD nebo u dospělých pacientů s komorbidní těžkou CRSwNP je úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U všech ostatních pacientů je úvodní dávka 400 mg, následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden podávanou formou subkutánní injekce. U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 15 kg až méně než 30 kg: 100 mg každý druhý týden (Q2W) nebo 300 mg každé 4 týdny (Q4W). U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 30 kg až méně než 60 kg: 200 mg každý druhý týden (Q2W) nebo 300 mg každé 4 týdny (Q4W). U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 60 kg nebo více: 200 mg každý druhý týden (Q2W). U pediatrických pacientů (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem a komorbidní těžkou atopickou dermatitidou má být podle schválené indikace dodržována doporučená dávka uvedená pro atopickou dermatitidu. Pacienti užívající současně perorální kortikosteroidy mohou snížit dávku steroidů, pokud již léčbu dupilumabem došlo ke klinickému zlepšení. Dupilumab je určen pro dlouhodobou léčbu. Potřeba pokračování v léčbě má být zvážena nejméně jednou ročně na základě lékařského vyhodnocení závažnosti příznaků astmatu u pacienta. **CRSwNP:** Doporučená úvodní dávka u dospělých pacientů je 300 mg dupilumabu, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. Dupilumab je určen pro dlouhodobou léčbu. Dupilumab lze používat s topickými kortikosteroidy nebo bez nich. **Eozinofilní ezofagitida:** Doporučená úvodní dávka dupilumabu u pacientů od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg je 300 mg každý týden. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Dupilumab není určen k léčbě akutních příznaků astmatu ani akutních exacerbací. Dupilumab není určen k léčbě akutního bronchospazmu ani status asthmaticus. Po zahájení léčby dupilumabem se nesmí náhle vysadit systémové, topické či inhalační kortikosteroidy. **Hypersenzitivita:** Pokud dojde k systémové hypersenzitivní reakci (okamžitě nebo opožděně), musí být podávání dupilumabu okamžitě přerušeno a musí být zahájena příslušná léčba. **Eozinofilní stav:** U dospělých pacientů léčených dupilumabem, kteří se zúčastnili programu zaměřeného na vývoj astmatu, by hlášené případy eozinofilní pneumonie a případy vaskulitidy konzistentní s eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA). **Parazitární infekce (helminthózy):** Pacienti se známými parazitárními infekcemi by byli vyloučeni z účasti v klinických studiích. Pacienti s již existujícími parazitárními infekcemi mají být léčeni ještě před zahájením léčby dupilumabem. Pokud se pacienti nakazí během léčby dupilumabem a nereagují na antiparazitární léčbu, musí být léčba dupilumabem přerušena, dokud infekce neodezní. **Přihody související s konjunktivitidou a keratitidou:** Pacienti léčení dupilumabem, u nichž dojde k rozvoji konjunktivitidy přetrvávající i po standardní léčbě nebo pacienti se známými a příznaky naznačujícími keratitidu, mají v případě potřeby podstoupit oftalmologické vyšetření. **Komorbidní astma:** Pacienti léčení dupilumabem pro středně těžkou až těžkou AD nebo těžkou CRSwNP, kteří mají také komorbidní astma, nemají upravovat nebo přerušovat léčbu astmatu bez konzultace s lékařem. Pacienti s komorbidním astmatem mají být pečlivě sledováni po vysazení dupilumabu. **Očkování:** Živé nebo atenuované vakcíny se nemají aplikovat při podávání dupilumabu, protože nebyla stanovena jejich klinická bezpečnost a účinnost. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podané vakcíny a číslo šarže. **Interakce:** V klinické studii u pacientů s AD byly hodnoceny účinky dupilumabu na PK substrátů CYP. Účinek dupilumabu na PK souběžně podávaných léčiv se nepředpokládá. **Fertilita, těhotenství a kojení: Těhotenství:** Údaje o podávání dupilumabu těhotným ženám jsou omezené. Dupilumab lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod. **Kojení:** Není známo, zda se dupilumab vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda je systémově absorbován po perorálním podání. Je třeba rozhodnout, zda je vhodné přerušit kojení nebo přerušit léčbu dupilumabem s přihlédnutím k přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu. **Fertilita:** Studie na zvířatech neprokázaly zhoršení fertility. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Dupilumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou reakce v místě injekce (včetně erytému, edému, pruritu, bolesti, otoku a modřin), konjunktivitida, alergická konjunktivitida, artralgie, herpes úst a eozinofilie. Bezpečnostní profil pozorovaný u dospívajících ve věku od 12 do 17 let a u dětí ve věku od 6 do 11 let v klinických studiích s atopickou dermatitidou byl podobný jako u dospělých. Bezpečnostní profil u dospívajících ve věku od 12 do 17 let s astmatem nebo EoE byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých pacientů. U dětí ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem byly reportovány mírné až středně závažné případy enterobiózy a eozinofilie bez nutnosti přerušit léčbu dupilumabem. **Předávkování:** Pro předávkování dupilumabem neexistuje žádná specifická léčba. V případě předávkování je třeba u pacientů sledovat jakékoli známky a příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v chladničce (2°C–8°C). Chránit před mrazem, uchovávat v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** Dupixent 100 mg v 0,67 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (není dostupný v ČR), Dupixent 200 mg v 1,14 ml roztoku a Dupixent 300 mg v 2 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce/ v předplněném peru. **Registrační čísla:** EU/1/17/1229/001-002, 004-006, 008, 017, 018, 020, 026-028. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 14250 Gentilly **Datum poslední revize textu:** 23.1.2023. Přípravek Dupixent je vydáván pouze na lékařský předpis, je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění dospělým pacientům, dětským a dospívajícím pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy od 6 let do 18 let a u léčbě dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem v indikaci chronická rinosinusitida s nosní polypózou, u dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkým astmatem, prurigo nodularis a eozinofilní ezofagitida není dosud hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. Další informace jsou k dispozici na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176A, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, nebo na www.sanofi.cz.

Reference: 1. SPC Dupixent, datum revize textu 23. 1. 2023. 2. Gandhi NA et al. *Nature Rev Drug Disc* 2016; 15: 35–50.

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

sanofi REGENERON®

MAT-CZ-2200799 - 4.0 - 02/2023
Určeno pro odbornou veřejnost.

DUPIXENT®
(dupilumab)