

2024

1

# Dermatologie pro praxi

[www.solen.cz](http://www.solen.cz) | [www.dermatologiepropraxi.cz](http://www.dermatologiepropraxi.cz) | ISSN 1802-2960 | Ročník 18 | 2024

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Bakteriální infekce kůže II. – infekce vyvolané gramnegativními bakteriemi

Fotoprotekce 2024

Diferenciální diagnostika paravirového a toxoalergického exantému v dětském věku

Lékové hypersenzitivní reakce

Ošetření povrchových ran, ulcerací a lézí na genitálu u mužů

Mechanismy rezistence na imunoterapii melanomu

## MEZIOBOROVÉ PŘEHLEDY

Spolupráce dermatologie a podologie

## SDĚLENÍ Z PRAXE

Morbus Hailey-Hailey

Bimekizumab u pacientky s psoriázou a psoriatickou artritidou

Možnosti farmakologické a chirurgické léčby hidradenitis suppurativa

## VE ZKRATCE

Péče o citlivou dětskou pokožku



NOVINKA

# MELA B3 SÉRUM

INTENZIVNÍ KONCENTRÁT  
PROTI PIGMENTOVÝM SKVRNÁM  
S OBSAHEM MELASYLU  
A 10% NIACINAMIDU



## MELASYL™



- Nová patentovaná účinná látka, která bojuje proti hyperpigmentaci a jejímu vzniku.
- Zachycuje přebytečný melanin ještě předtím, než se na pokožce projeví.
- Jeho účinnost proti hyperpigmentaci je klinicky prokázána na každém fototypu pleti.

### VÝSLEDKY KLINICKÉ STUDIE:\*\*

- Po prvním týdnu **JE PLEŤ SJEDNOCENĚJŠÍ.**
- Po dvou týdnech je zredukována viditelnost, barva a množství pigmentových skvrn.
- Po čtyřech týdnech jsou zredukovány i přetrvávající pigmentové skvrny.
- Ochrana proti opakovanému výskytu.
- Dlouhotrvající účinnost.

\* Studie provedená společností IQVIA, listopad–prosinec 2022, Česká republika. 90 dermatologů odpovídalo na otázku: Kterou dermokosmetickou řadu (značku) přípravků doporučujete svým pacientům celkově nejčastěji? \*\* Klinická studie na 73 ženách: po osmi týdnech používání přípravku byla pleť chráněna proti opakovanému výskytu po dobu dvou týdnů.

# Rozhádané sestry a medicína

Věda a víra zdaleka nemusí být v nepřátelských vztazích a mohou dojít tam, kde ve starém Egyptě začaly, a to ke společnému poznávání světa. Ellisův seznam 27 kategorií lidské stupidity mimo jiné obsahuje tuto charakteristiku: *Přesvědčení, že vědecká metoda je jediná metoda, která posunuje lidské vědění.*

Věda bere v úvahu jen jsoucna, která jsou měřitelná. Poskytuje údaje o hmotném světě, sociální tematiku zvládá částečně, psychologii s bídou a spirituální rovina je podchycována zcela novou „neuroteologií“, která se pokouší objektivizovat některé spirituální projevy a zjišťuje například bezpečně, že modlitba uklidňuje úzkostná a agresivní centra a snižuje aktivitu v parietální oblasti, kde máme uloženo svoje „já“.

Víra je neměřitelná a byla tady – stejně jako další emoce – dříve než věda a medicína se bez ní neobejde. Placebo efekt je součástí každého léčení a je dobré, když na účinek léčby věří obě strany, tedy jak pacienti, tak lékaři.

V roce 1982, kdy na trh pronikl fentanyl jako současný analgetický zázrak, přišli na jednu

stomatologickou kliniku jeho agenti s návrhem zaslepené studie měření analgetické účinnosti **fentanylu** ve srovnání s **placebem** a navíc (surovcil) s **naloxonem**, který tlumí i tvorbu endogenních opioidů. Výsledek bude posuzován na vizuální analogové škále pacienty po extrakci některého ze zubů moudrosti, která bývá složitější. Lékaři souhlasili, ale než studie začala, dostavili se agenti se smutnou zprávou, že úřední šiml zakázal takto špatně kontrolované podávání fentanylu, že tedy zůstává jen placebo a naloxon. Přesto stomatologové zůstali věrní, trhali, podávali zaslepený přípravek a pacienti hodnotili svou bolest.

Po nějaké době přišli agenti s radostnou zprávou, že fentanyl se vrací a studie pokračovala s přidavkem fentanylu stejnou dobu dál. Pak se výsledky odpečetily. Tam, kde byl jen naloxon v kombinaci s placebem, bolest po extrakci dále stoupala, zatímco u druhé skupiny klesala. Rozdíl činil téměř šest bodů na desetibodové škále.

Vtipné bylo, jak říká moje vnučka, že ve studii bylo podáváno pouze a pouze jenom

placebo. Co se tam vlastně přihodilo? Kudy šla informace? A jaká? To jsou ty neměřitelné účinky, které ovlivňují léčbu, a zkušený lékař ví, jaké nebezpečí v sobě má pacientova demoralizace.

Víra dodává naději a s nadějí může přijít i láska. A ta je opravdu hřejivá. Obecně vzato, věřící lidé jsou na tom po zdravotní stránce i co do délky dožití lépe než bezvěrci. Ti, kteří navíc praktikují (chodí na bohoslužby, modlí se nebo meditují), pak ještě lépe. Výklad je ten, že věřící člověk má kvalitnější sebevědomí, a tím i silnější obranné mechanismy, praktikující navíc pozitivní behaviorální prvky. Je prokázáno, že mezi těmito skupinami je také významně méně alkoholiků, toxikomanů a gamblerů.

Neagitují zde pro šarlatány či antivaxery, pro ty už vůbec ne, chci jen upozornit na nepravěm podceňovanou část našich životů. Lékař by měl léčit pacienta. Ten má duši! A dobrý lékař je nejen vzdělaný a chytrý, ale také moudrý. Víra patří k zapomínaným moudrostem.

MUDr. Radkin Honzák, CSc.

## DERMATOLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 18, 2024, ČÍSLO 1 TIRÁŽ

**Redakční rada:** doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc., doc. MUDr. Dagmar Ditrichová, 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. Yveta 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, fax: 582 396 099, www.solen.cz

### Redaktorka:

Mgr. Eva Kultánová, kultanova@solen.cz

### Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děřešová

### Obchodní oddělení:

Daniela Stojanovská, stojanovsk@solen.cz  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6  
mob.: 721 603 709

### Citační zkratka: Dermatol. praxi.

Registrace MK ČR pod číslem 17203  
ISSN 1802-2960 (print)  
ISSN 1803-5337 (on-line)

### Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Československa a v databázi EBSCO.

Články prochází dvojitou recenzí.  
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 otisknutí rukopisu není právní nárok.

**Předplatné** čtyř čísel časopisu včetně supplement na rok 2024

**ČR:** tištěná 1 100 Kč, elektronická 660 Kč.

Objednávky na [www.solen.cz](http://www.solen.cz) →  
[predplatne@solen.cz](mailto:predplatne@solen.cz)  
nebo 585 204 335.



**SOLE**  
let s vámi

## SLOVO ÚVODEM

- 3 MUDr. Radkin Honzák, CSc.  
**Rozhádané sestry a medicína**

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 5 doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.  
**Bakteriální infekce kůže II. – infekce vyvolané gramnegativními bakteriemi**
- 10 doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.  
**Fotoprotekce 2024**
- 15 MUDr. Blanka Pinková, Ph.D.  
**Diferenciální diagnostika paravirového a toxoalergického exantému v dětském věku**
- 19 MUDr. Mojmír Račanský  
**Lékové hypersenzitivní reakce**
- 24 Mgr. Markéta Koutná, Ph.D.  
**Ošetření povrchových ran, ulcerací a lézí na genitálu u mužů**
- 28 MUDr. Linda Řandová, doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.  
**Mechanismy rezistence na imunoterapii melanomu**

## MEZIOBOROVÉ PŘEHLEDY

- 35 Mgr. Jaroslav Fešar, MBA  
**Spolupráce dermatologie a podologie**

## SDĚLENÍ Z PRAXE

- 39 MUDr. Eliška Langerová  
**Morbus Hailey-Hailey**
- 44 MUDr. Marie Jandová, Ph.D.  
**Bimekizumab u pacientky s psoriázou a psoriatickou artritidou**
- 48 MUDr. Júlia Bartková, MBA, Ema Šutaková, Miroslava Verbat, Dominika Miklišová,  
prof. MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D., MBA, LL.M  
**Možnosti farmakologické a chirurgické léčby hidradenitis suppurativa**

## VE ZKRATCE

- 52 MUDr. Helena Michalíková  
**Péče o citlivou dětskou pokožku**

## AKTUALITY V DERMATOLOGII

- 56 doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.  
**Vybrané poznatky z 32. kongresu Evropské akademie dermatovenerologie (EADV), Berlín, 11.–14. 10. 2023**

# Bakteriální infekce kůže II. – infekce vyvolané gramnegativními bakteriemi

doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Anatomický ústav, 1. LF UK, Praha

Tato práce poskytuje krátký přehled kožních bakteriálních onemocnění, které vyvolávají gramnegativní bakterie. Jedná se o méně častá onemocnění, která mohou mít bohatý klinický obraz a diferenciální diagnostiku. Mezi nejčastější kožní infekce vyvolané gramnegativními bakteriemi patří infekce *Pseudomonas aeruginosa*. Z dalších infekcí lze zmínit projevy při závažných akutních, ale i chronických meningokokových infekcích, nebo kožní postižení vyvolané bakterií *Bartonella henselae*.

**Klíčová slova:** gramnegativní bakterie, pseudomonádové infekce, meningokokové infekce, nemoc z kočičího škrábnutí, tularemie.

## Bacterial skin infection II. – infection induced by gram-negative bacteria

This review provides a brief overview of skin bacterial infections caused by gram-negative bacteria. These infections are less common and can have a rich clinical picture and differential diagnosis. *Pseudomonas aeruginosa* infection is among the most common skin infections caused by gram-negative bacteria. Among other infections, we can mention manifestations in severe acute, but also chronic, meningococcal infections, or skin lesions caused by the bacterium *Bartonella henselae*.

**Key words:** gram-negative infections, pseudomonad infections, meningococcal infections, cat-scratch disease, tularemia.

## Úvod

Gramnegativní bakteriální onemocnění kůže představují méně častou skupinu infekcí než např. infekce vyvolané grampozitivními bakteriemi. Jedná se o soubor různorodých patogenů, které spojuje negativita v barvení dle Grama. Tyto infekce postihují jednak kůži a jsou zdrojem infekcí s relativně dobrou prognózou, ale mohou být i zdrojem závažných až septických stavů, které navozují kožní postižení sekundárně. U řady těchto onemocnění je kultivační diagnostika poměrně komplikovaná a je nutné vycházet z pečlivé anamnézy, či jiných diagnostických metod, jako je histopatologické vyšetření, či vyšetření polymerázovou řetězovou reakcí (PCR).

Přehled patogenů, diagnostických možností a antibiotické terapie přináší Tabulka 1.

## Infekce vyvolané *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* je aerobní všudy-přítomná gramnegativní bakterie. Přirozeně se vyskytující v půdě, na rostlinách a zejména ve vodním a vlhkém prostředí. Tato bakterie má relativně nízkou virulenci a k infekci jsou nutné nejen anatomické podmínky (např. vlhká zapáříka a porušená kožní bariéra), ale i určitý stupeň imunodeficitu. Primární kožní infekce vyvolané *Pseudomonas aeruginosa* mají obecně dobrou prognózu, zatímco septické stavy u imunokompromitovaných jedinců jsou spojeny se závažnou prognózou a až život ohrožujícím stavem (1, 2).

**Syndrom zelených nehtů** je onemocnění nehtové ploténky (**chloronychie**) charakterizované zelenočerným až zelenomodrým zabar-

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Dermatol. praxi.* 2024;18(1):5-9

<https://doi.org/10.36290/der.2024.001>

Článek přijat redakcí: 19. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 3. 2024

doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

[ondrej.kodet@vfn.cz](mailto:ondrej.kodet@vfn.cz)

vením nehtu v důsledku pyocyaninu, modrozeleného pigmentu produkovaného pseudomonádou (Obr. 1) (3, 4). Predisponujícími faktory jsou časté nebo dlouhodobé vystavování se vodě, nadměrné používání detergentů a mýdel, poranění nehtů a další příčiny, které vedou k onycholýze a usnadnění sekundární infekci nehtové ploténky. Diagnóza syndromu zelených nehtů je obvykle klinická. V případě potřeby lze potvrdit Gramovým barvením a kultivací exsudátu či fragmentů nehtů. Diferenciální diagnostika zahrnuje subungvální hematom, melanocytární névus, melanom a Aspergilovou infekci. Jedná se sice o benigní postižení, ale léčba je poměrně svízelná. Lokální aplikace antibiotik, jako je např. tobramycin, je ideální v podobě roztoků po několik týdnů. Lze využít i 2 % chlornanu sodného (bělidla). Nutná jsou i režimová opatření, vyhnout se nadměrnému namáčení, či používání detergentů a mýdel. U nereagujících případů je možná i chirurgická abraze a sanace nehtového lůžka (3, 5).

**Pseudomonádová pyodermie** je zpravidla povrchová bakteriální infekce kůže (principiálně jako např. streptokokové impetigo, vzácněji i jako hluboká pyodermie) vyvolaná *Pseudomonas aeruginosa*. Tato forma pyodermie zpravidla komplikuje chronické rány, jako jsou popáleniny, dekubity, či bérkové vředy (Obr. 2), u kterých je zpravidla zdrojem výrazné progresy defektu s nazelenalým povlakem či nekrózou (5, 6). Může se vyskytovat i u pacientů s ekzém, dermatitidou na rukou, ploskách či v intertriginózní lokalizaci, kde vytváří macerovaná, někdy i nazelenalá ložiska v okrajích drolivá (používán i termín projevy „okousané moly s myším zápachem“). V terapii se uplatňují antibiotika s dobrou citlivostí na pseudomonády, tzv. antipseudomonádová antibiotika, jako je piperacilin/tazobaktam, či cefalosporin 4. generace cefepim. U pseudomonádou komplikovaných defektů je celková, navíc parenterální, antibiotická terapie nutná k zabránění progresy defektu a navození fáze čistění (7).

**Pseudomonádová folikulitida** je spojena s častým používáním saun, vířivek a bazénů s nízkým obsahem chloru. V klinickém obraze dominují folikulárně vázané papuly a papulopustuly s edémem a erytémem okolí. Projevy vznikají poměrně rychle do 48 hodin po expozici rizikovým vlivům a odeznívají

Tab. 1. Přehled gramnegativních bakterií, hlavní diagnostika, léčba

Patogen	Průkaz patogena	ATB terapie
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kultivace, PCR	Piperacilin/tazobaktam; cefalosporiny 3. a 4. generace, chinolony, chloramfenikol
<i>Neisseria meningitidis</i>	Kultivace, aglutinační test, PCR	Cefalosporiny 3. generace, penicilin, ciprofloxacín
<i>Bartonella henselae</i>	Histopatologie – stříbření, PCR, kultivace	Klaritromycin, azitromycin, doxycyklin
<i>Francisella tularensis</i>	Histopatologie, Gramovo barvení, PCR, kultivace	gentamycin, ciprofloxacín, doxycyklin
<i>Haemophilus influenzae</i>	Kultivace	Cefalosporiny 3. generace

Obr. 1. Nazelenalé až modravé zbarvení nehtové ploténky při infekci *Pseudomonas aeruginosa*, tzv. syndrom zeleného nehtu



Obr. 2. Defekty dolní končetiny komplikované pyodermií s kulturačně prokázanou *Pseudomonas aeruginosa*



většinou i spontánně do 2 týdnů. V léčbě se uplatňují antibiotické lihové roztoky s chloramfenikolem či gentamycin v gelové podobě. U nutné systémové terapie je možná terapie chinolony (8).

**Pseudomonádový Hot-Foot syndrom** se objevuje u pacientů po koupání ve vodě s vysokou koncentrací *Pseudomonas aeruginosa*. Plosky mohou být difúzně erytematózní, výrazně bolestivé. Na nosných částech se vytváří výrazně bolestivé erytematózní noduly. Obdobné projevy se vzácněji objevují i na dlaních. Celkové příznaky jsou spíše vzácnější. Projevy odeznívají většinou na symptomatické terapii (9).

**Ecthyma gangrenosum** je projevem vážné pseudomonádové infekce. U tohoto postižení dochází k proliferaci patogena v cévní stěně a následně k trombóze s rozvojem mikrovaskulárního okluzivního syndromu (10). *Ecthyma gangrenosum* může být i kožním projevem septického stavu vyvolaného *Pseudomonas aeruginosa*. Kožní projevy jsou erytematózní nebo lividní makuly, nejčastěji lokalizované v anogenitální oblasti nebo na končetinách. Mohou být komplikovány tvorbou vezikul a bul. V důsledku prohlubující se ischemie vznikají nekrotické léze a následně i defekty (Obr. 3). Biopsticky lze prokázat obliterující vaskulopatii s nekrózou epidermis a prů-

Obr. 3. *Ecthyma gangrenosum*, nekrotický defekt s hemoragickou krustou a jemnou purpurou v okolí



kazem patogena v cévní stěně při Gramově barvení. Vhodný je i odběr hemokultury. Cílená parenterální antibiotická terapie (piperacilin/tazobaktam, cefalosporiny, chinolony) je zásadní. U mnohočetného výskytu při plně rozvinuté sepsi je prognóza vážná (11).

## Infekce vyvolané *Neisseria meningitidis*

Rozlišujeme **akutní** a **chronickou** formu **meningokokemie**, vyvolanou aerobním gramnegativním diplokokem *Neisseria meningitidis*. Tyto infekce patří mezi méně časté, ale o to více potenciálně až život ohrožující,

kteří se vyskytují zejména u kojenců okolo 1 roku a mladých dospělých. Je popsáno postižení s převahou mužů (až 4:1). Nejvíce rizikovou skupinou jsou pacienti po splenektomii, s deficitem složek komplementu, jako je C3 a deficitem imunoglobulinů. V současné době je známo více jak 13 kmenů *N. meningitidis*, z nichž kmeny A, B, C, Y a W-135 se nejčastěji podílejí na onemocněních člověka (12). *Neisseria* produkuje endotoxin, který spouští zánětlivou reakci vedoucí k šoku, multiorgánovému selhání a tzv. *purpura fulminans* (která patří s kožními projevy mezi obliterující vaskulopatie) (13). Rezervoárem infekce může být nosohltan asymptomatických nosičů. Nosičství vede k celoživotní imunitě na daný kmen. Přenos je respirační cestou s inkubační dobou 2–10 dní. Riziko invazivního meningokokového onemocnění zvyšují procesy narušující celistvost respirační sliznice, jako je aktivní nebo pasivní expozice tabákovému kouři, nebo současná virová infekce (13–15).

V klinickém obraze **akutní meningokokemie** dominuje nespecifický febrilní stav, bolesti hlavy, myalgie, někdy ale i bolesti břicha. Rozvíjející se septikemie je doprovázena zpočátku nenápadným petechiálním prokrvácením kůže (Obr. 4), která může progredovat do retiformní purpury s tvorbou nekrotéz, jako důsledek obliterující vaskulopatie (*purpura fulminans*) (13). Nekrózy mohou být zdrojem až končetinové gangrény. U některých pacientů jsou přítomny hemoragické vezikuly a buly, které také progredují do nekrotických projevů. Septikemie bývá komplikována meningitidou, či meningoencefalitidou, pneumonií, artritidou, myokarditidou a poměrně rychle i rozvojem diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC), která urychluje fatální průběh onemocnění (13, 16, 17).

**Chronická meningokokemie** je vzácné onemocnění, které je charakterizováno recidivujícími epizodami horeček, artralgiemi a do 24 hod. rozvojem exantému s obrazem polymorfních erytematózních makul a papul. Byly popsány i petechiální projevy, retiformní purpura, vaskulitida, či projevy typu erythema multiforme. Projevy postupně odeznívají a recidivují do několika dní (2–10 dní) (12, 18).

Diagnostika je z počátku klinická a je rozhodující rozpoznání prvotních příznaků, zejména petechiálních projevů. Kultivace je

zásadní, provádí se z nosohltanu, kožních projevů, hemokultur, nebo z likvoru. Diagnostický může být latexový aglutinační test, který detekuje antigeny skupiny meningokoků A, B, C, Y a W-135 v moči a likvoru. Tyto testy mají ale relativně nízkou senzitivitu. Testy založené na PCR mají lepší senzitivitu i specifitu. V biotických vyšetřeních kůže může být obliterující vaskulopatie, ale i leukocytoklastická vaskulitida s trombózou (Obr. 5). Barvení metodou podle Grama je většinou negativní. Do diferenciální diagnostiky patří exantémy u enterovirových infekcí (s encefalitidou), septické vaskulitidy při jiné sepsi či bakteriální endokarditidě, *purpura fulminans* (může být spojena se streptokokovou infekcí). Diferenciální diagnostika chronické meningokokemie zahrnuje bakteriální endokarditidu, Sweetův syndrom, Henocho-Schönleinovu purpuru, nebo erythema multiforme (19).

Antibiotická terapie musí být nasazena co nejdříve, empiricky lze volit cefalosporiny 3. generace (cefotaxim, ceftriaxon), u citlivých kmenů je nevhodnější formou terapie krystalický penicilin G až 20–35 MIU/den. Alternativní antibiotika představují chinolony, nebo chloramfenikol. U potvrzené diagnózy je nutné preventivně přeléčit i členy domácnosti (profylakticky např. ciprofloxacinem, u citlivých kmenů perorálním penicilinem) (20). Při septickém stavu s rozvojem nekrotéz se zkouší aplikace aktivovaného proteinu C, antitrombin III, aktivátoru plasminogenu, plazmaferéza, nebo mimotělní membránová oxygenace (17). V současné době je základem prevence v podobě očkování. Dostupné jsou vakcíny na kmeny A, B, C, W a Y, které je možné aplikovat vedle rizikové skupiny pacientů i malým dětem od kojeneckého věku (21, 22).

## Bartonella

*Bartonella* je fakultativně intracelulární gramnegativní bakterie příbuzná druhu *Brucella*. Přestože je známo více jak 30 druhů *Bartonell*, rozlišujeme tři hlavní lidské patogeny. *Bartonella henselae* způsobuje nemoc z kočičího škrábnutí, *Bartonella quintana* byla popsána jako zdroj tzv. zákopové horečky a *Bartonella bacilliformis* je uváděna jako původce tzv. choroby mršin (vyskytuje se v Jižní Americe). *B. henselae* i *B. quintana* také způsobují bacilární angiomatózu a endokarditidu.

Obr. 4. Petechie obličeje při septickém stavu



Obr. 5. Palpovatelná purpura dolních končetin s histologicky verifikovanou leukocytoklastickou vaskulitidou při chronické meningokokemii



V závislosti na faktorech, jako je stav imunitního systému infikovaného jedince, může konkrétní druh *Bartonella* způsobit akutní nebo chronickou infekci (23). Z bartonelózy pro klinické praktické potřeby má smysl podrobněji zmínit nemoc z kočičího škrábnutí.

**Nemoc z kočičího škrábnutí** (Cat Scratch Disease, CSD) je způsobena infekcí *Bartonella henselae*. U imunokompetentních pacientů se jedná o benigní, infekční onemocnění charakterizované bolestivou regionální lymfadenitidou, která trvá týdny až měsíce. Většina pacientů uvádí nedávné škrábnutí a/nebo kousnutí kočkou. Onemocnění se vyskytuje celosvětově. K přenosu infekce mezi kočkami dochází prostřednictvím blešího vektoru, *Ctenocephalides felis*, který by mohl vysvětlit i případy bez anamnézy kontaktu s kočkami. V klinickém obraze dominuje lymfadenopatie, která nastává cca 2–4 týdny po škrábnutí či

kousnutí kočkou. Regionální (axilární) lymfadenopatie přetrvává až půl roku, a pokud nedojde k fibrotizaci odeznívá. Asi u čtvrtiny pacientů může dojít k purulentní sekreci a u dvou třetin pacientů dochází k projevu červené papuly nebo pustuly v místě původního kousnutí či škrábnutí. Vzácněji mohou být i celkové příznaky, jako je horečka, malátnost, únava. U pacientů v imunosupresi může být závažnější průběh komplikovaný encefalitidou, osteomyelitidou, plicním postižením nebo tzv. okuloglandulárním syndromem (unilaterální konjunktivitida, ipsilaterální preaurikulární lymfadenopatie) (24). V histologickém obraze dominuje granulomatózní typ zánětu s centrální nekrózou a mnohjadernými buňkami Langhansova typu (Obr. 6). Histologický průkaz patogena může podat metoda stříbření (Warthin-Starry) (25). Diagnostika se vedle klinického obrazu provádí sérologicky či pomocí PCR, kultivace je obtížná (26). V diferenciální diagnostice lze zmínit vzhledem k dlouhotrvající lymfadenopatii nádorová onemocnění, či tuberkulózu (specifický typ zánětu s nekrózou v histologickém obraze). V léčbě se uplatňují především makrolidová antibiotika, jako je klaritromycin a azitromycin.

**Bacilární angiomatóza** je cévní proliferace postihující zejména imunosuprimované pacienty s HIV způsobená infekcí *B. henselae* nebo *B. quintana*. Většinou se jedná o přidruženou infekci již plně rozvinutého AIDS syndromu. Projevy na kůži připomínají pyogenní granulom, v podobě erytematózních, někdy až krvácejících papul a nodulů. Tyto projevy mohou ulcerovat až nekrotizovat. Je patrna reaktivní lymfadenopatie. Vzácně může být projevem celulitida postižené lokality. Antibiotická terapie zpravidla vede k rychlému zlepšení, vedle makrolidových antibiotik lze použít i doxycyklin či rifampin

cin (27). Vzhledem k účinné antiretrovirové terapii je toto postižení ve vyspělých státech vzácnější.

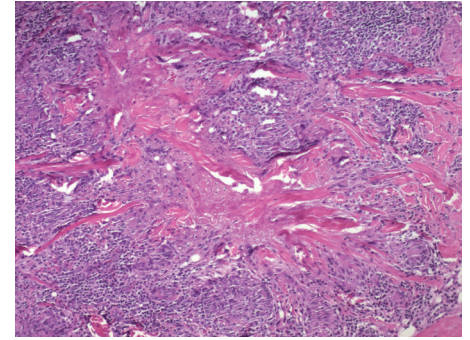
### Tularemie

Tularemie (králíčí mor) je bakteriální infekce způsobená *Francisella tularensis*, gramnegativní, nepohyblivým kokobacilem. Kůže nebo sliznice jsou vstupní branou infekce při kontaktu s nakaženým zvířetem (zajíc, králík, klíšťata). K přenosu člověka na člověka nedochází. Tularemie se vyskytuje v šesti klinických formách podle způsobu přenosu – ulceroglandulární, glandulární, okuloglandulární, orofaryngeální/gastrointestinální, tyfoidní/septická a pneumonická (28, 29). Ulceroglandulární tularemie je nejběžnější formou a je charakterizována lymfadenopatií a erytematózním projevem či defektem v místě kožní inokulace. Lymfadenopatie může kolikvovat a hnisat a někdy může být samostatným příznakem bez projevů na kůži. V diagnostice se vedle anamnestických údajů a kontaktu s masem zajíců (myslivci, nimrodi) opíráme o kultivační vyšetření (často však negativní), PCR metodu, přímou imunoflorescenci nebo histologické vyšetření, které je často provedeno při diferenciálně diagnostické rozvaze. V léčbě se uplatňuje gentamycin, ciprofloxacin, či streptomycin. Doxycyklin je alternativou s délkou léčby okolo 3 týdnů (30).

### Celulitida vyvolaná *Haemophilus influenzae*

*Haemophilus influenzae* je gramnegativní kokobacil, který může způsobit celulitidu obličeje po infekci horních cest dýchacích a to zejména u kojenců a dětí (obvykle do 2 let věku). Tato celulitida je lokalizovaná na tvářích nebo periorbitálně a je doprovázena výrazným

Obr. 6. Granulomatózní dermatitida s počínající nekrózou a mnohjadernými buňkami



edémem měkkých tkání obličeje. Vzhledem k atypickému průběhu je diagnostika většinou až díky pozitivitě hemokultury, která je potencionálně zdrojem hnisavé a často fatální meningitidy. V terapii se uplatňují především cefalosporiny 3. generace. V současné době díky povinnému očkování se jedná o raritní postižení (32).

### Závěr

Práce poskytuje krátký přehled gramnegativních infekcí, se kterými se lze setkat v klinické praxi. Infekce vyvolané *Pseudomonas aeruginosa* jsou z těchto infekcí nejčastější a dobře diagnostikovatelné vzhledem ke klinickému obrazu a snadné kultivaci. U infekcí vyvolaných *Neisseria meningitidis* je nutné včasné rozpoznání příznaků, zejména petechiálního prokrvácení kůže. Vedle klinickým projevů musíme mít na paměti, že řadu těchto gramnegativních patogenů lze jen obtížně kultivovat a negativní kultivační výsledek tím nevylučuje infekční etiopatogenezi onemocnění. Z dalších metod využíváme běžně histologické vyšetření s možností rozšířených technik barvení (barvení podle Grama, PAS, Warthin-Starry apod.) a metodu PCR.

### LITERATURA

- Ungor I, Apidianakis Y. Bacterial synergies and antagonisms affecting *Pseudomonas aeruginosa* virulence in the human lung, skin and intestine. *Future Microbiol.* [Internet]. 2023 Oct 16 [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37843410/>.
- Spernovasilis N, Psychogiou M, Poulakou G. Skin manifestations of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr Opin Infect Dis.* [Internet]. 2021;34(2):72-79. [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492004/>.
- Chiriack A, Brzezinski P, Foia L, et al. Chloronychia: Green nail syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa* in elderly persons. *Clin Interv Aging.* 2014;10:265-267.
- Schwartz R, Reynoso-Vasquez N, Kapila R. Chloronychia: The Goldman-Fox Syndrome – Implications for Patients and

- Healthcare Workers. *Indian J Dermatol.* [Internet]. 2020;65(1):1-4. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029931/>.
- Agger WA, Mardan A. *Pseudomonas aeruginosa* infections of intact skin. *Clinical Infectious Diseases.* 1995;20(2):302-308.
- Spernovasilis N, Psychogiou M, Poulakou G. Skin manifestations of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr Opin Infect Dis.* [Internet]. 2021;34(2):72-79. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492004/>.
- Wu DC, Chan WW, Metelitsa AI, Fiorillo L, et al. *Pseudomonas* skin infection: clinical features, epidemiology, and management. *Am J Clin Dermatol.* [Internet]. 2011;12(3):157-169. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21469761/>.

- Zichichi L, Asta G, Noto G. *Pseudomonas aeruginosa* folliculitis after shower/bath exposure. *Int J Dermatol.* 2000;39(4):270-273.
- Zvulunov A, Trattner A, Naimer S. *Pseudomonas* hot-foot syndrome. *N Engl J Med.* [Internet]. 2001;345(22):1643-1644. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11757518>.
- Korte AKM, Vos JM. Ecthyma Gangrenosum. *N Engl J Med.* [Internet]. 2017;377(23):e32. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211664/>.
- McHugh JW, Lehman JS, Shah A. *Pseudomonas aeruginosa*-Associated Ecthyma Gangrenosum: A Classic Presentation. *Mayo Clin Proc.* [Internet]. 2024;99(2):336-337. [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38309940/>.

12. Brouwer MC, Read RC, van de Beek D. Host genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. [Internet]. 2010;10(4):262-274. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20334849/>.

13. Lécuyer H, Borgel D, Nassif X, et al. Pathogenesis of meningococcal purpura fulminans. *Pathog Dis*. [Internet]. 2017;75(3). [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334263/>.

14. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet* [Internet]. 2007 Jun 30;369(9580):2196-2210. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17604802/>.

15. Roupael NG, Stephens DS. Neisseria meningitidis: Biology, microbiology, and epidemiology. *Methods in Molecular Biology*. 2012;799:1-20.

16. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. [Internet]. 2001;344(18):1378-1388. 3 [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11333996/>.

17. Iba T, Watanabe E, Umemura Y, et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *Journal of Intensive Care* 2019 7:1 [Internet]. 2019;7(1):1-13. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-019-0387-z>.

18. Wenzel M, Jakob L, Wieser A, Schubert S, et al. Corticosteroid-induced meningococcal meningitis in a patient with chronic meningococemia. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2014;150(7):752-755. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577072/>.

19. George CRR, Smith HV, Lahra MM. Neisseria Meningitidis. *Molecular Typing in Bacterial Infections, Volume I: Second Edition* [Internet]. 2022;1:85-99. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>.

20. Arreaza L, De La Fuente L, Vázquez JA. Antibiotic susceptibility patterns of Neisseria meningitidis isolates from patients and asymptomatic carriers. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2000;44(6):1705-1707. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://journals.asm.org/journal/aac>.

21. Borrow R, Martín-Torres F, Abitbol V, et al. Use of expanded Neisseria meningitidis serogroup B panels with the serum bactericidal antibody assay for the evaluation of meningococcal B vaccine effectiveness. *Expert Rev Vaccines*. [Internet]. 2023;22(1):738-748. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622470/>.

22. Gardner P. Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med*. [Internet]. 2006;355(14):1466-1473. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17021322/>.

23. Iannoni F, Salucci S, Di Provido A, et al. Bartonella infections in humans dogs and cats. *Vet Ital* [Internet]. 2018;54(1):63-72. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631316/>.

24. Mazur-Melewska K, Mania A, Kemnitz P, et al. Cat-scratch disease: a wide spectrum of clinical pictures. *Postepy Dermatol Alergol* [Internet]. 2015;32(3):216-220. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26161064/>.

25. Asano S. Granulomatous lymphadenitis. *J Clin Exp Hematop*. [Internet]. 2012;52(1):1-16. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22706525/>.

26. McCormick DW, Rassoul-Barrett SL, Hoogstraat DR, et al. Bartonella spp. Infections Identified by Molecular Methods, United States. *Emerg Infect Dis*. [Internet]. 2023;29(3):467-476. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36823096/>.

27. Chomel BB. Cat-scratch disease and bacillary angiomatosis. *Rev Sci Tech*. [Internet]. 1996;15(3):1061-1073. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9025151/>.

28. Thomas LD, Schaffner W. Tularemia Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(1):43-55.

29. Feldman KA. Tularemia. *J Am Vet Med Assoc* [Internet]. 2003;222(6):725-730. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12675294/>.

30. Faber M, Heuner K, Jacob D, et al. Tularemia in Germany - A Re-emerging Zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2018;8. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29503812/>.

# Čtvrtstoletí zkušeností se vzdáváním lékařů

Uspořádali jsme  
**1 140 kongresů  
a seminářů**



Při on-line vzdávání jsme zaregistrovali  
**31 960 lékařů**



Počet **zobrazení** webových stránek  
našich časopisů je **959 120** za měsíc



Nevňujeme se jen práci.  
V Solenu se narodilo **45 dětí**



V našich časopisech  
jsme vydali **16 523  
odborných článků**

[www.solen.cz](http://www.solen.cz)

**25** let s vámi  
SOLENE MEDICAL EDUCATION

# Fotoprotekce 2024

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK, Hradec Králové

Sluneční záření a hlavně jeho ultrafialová část může poškodit dětskou kůži akutním popálením, chronicky pak v dospělosti aktinickým stárnutím a/nebo kožní rakovinou. Důležitá je intenzita a délka expozice, ale také vlastnosti (fototyp) ozářené kůže. Přirozenou fotoprotekci lze posílit úpravou chování, vhodným oděvem a sunscreeny (uvedeny také nové trendy ve vývoji sunscreenů). Po solárním poškození je potřeba kůži ošetřit a rozhodně nepokračovat v opalování. Při běžném používání sunscreenů zpravidla nedostatek vitamínu D nehrozí.

**Klíčová slova:** sluneční ultrafialové záření, kůže v různém věku, fotoprotekce, vitamin D.

## Photoprotection 2024

Sunlight, and especially its ultraviolet part, can damage children's skin with acute burns, and chronically in adults with photoaging and/or skin cancer. The intensity and duration of exposure are important, but also the characteristics (phototype) of the irradiated skin. Natural photoprotection can be strengthened by behavior modification, appropriate clothing and sunscreens (new trends in the development of sunscreens are also presented). After solar damage, it is necessary to treat the skin and definitely not to continue sunbathing. With normal use of sunscreens, there is usually no risk of vitamin D deficiency.

**Key words:** sun ultraviolet radiation, skin in different age, photoprotection, vitamin D.

## Úvod

Blížící se letní sezóna s sebou mimo jiné přináší možnost silného oslunění. Je potřeba si uvědomit, že expozice slunečnímu záření nemá jen příznivé účinky (tvorba previtaminu D v pokožce, optimistické psychické ladění), ale může také poškozovat lidskou kůži a oči. Tyto efekty jsou závislé na celé řadě faktorů – intenzitě a délce oslunění, momentálnímu spektrálnímu složení světla, ale také na vlastnostech lidské kůže.

## Sluneční záření a kůže

Sluneční záření, než dosáhne zemský povrch, musí projít atmosférou. Ta funguje jako spásný filtr – odcloní tvrdé kosmické a gama záření a také rentgenové a část UV (UV-C) záření, takže vlnové délky kratší než 280–290 nm dále prakticky neproniknou. Za ochranu v této „hraniční“ oblasti zodpovídá zejména strato-

sférická ozónová vrstva (ve výšce 15–50 km), a proto je věnována jejímu zeslabování (nejen) zplodinami lidské činnosti (hlavně uvolňování fluorovaných uhlovodíků) tak velká ekologická pozornost (1).

Nejproblematičtější z hlediska poškození kůže se jeví ultrafialové záření (UV-B 290–320 nm; UVA 320–400 nm), které sice proniká jen do svrchní vrstvy pokožky, případně do šikry, ale je schopno vyvolat erytém a pigmentaci (2). K akutním (krátkodobým) účinkům insolace patří popálení kůže (různý stupeň erytému s vyvrcholením do 24 hodin, popř. puchýře) a pigmentace (časná, přechodná u snědších jedinců a pozdější 3. den, trvalejší, spojená s tvorbou melaninu). Dlouhodobá iradiace UV zářením vyvolává drobnější chronická poškození kůže, která se projevují až ve vyšším věku – jejich komplex nazýváme aktinické stárnutí kůže (extrinzní),

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Dermatol. praxi.* 2024;18(1):10-13

<https://doi.org/10.36290/der.2024.002>

Článek přijat redakcí: 16. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 22. 2. 2024

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

ettler@fnhk.cz

kteří probíhá souběžně s prostým stárnutím věkem (intrinziční) – viz dále.

Podobně je to s fotokarcinogenezí. UV záření poškozuje jadernou DNA kožních buněk ať již přímo (UVB), nebo nepřímo (převážně UVA) tvorbou reaktivního kyslíku (ROS). Vzniklá poškození (mutace) mohou být rychle opravována nitrobuňčným enzymatickým systémem (pokud je defektní, vznikají onemocnění typu xeroderma pigmentosum). Poškozována může být i mitochondriální DNA, která není vybavena opravným systémem a její změny opět přispívají k aktinickému stárnutí. Zejména prudká epizodická spálení v dětství (až do puchýřů) přispívají k riziku vzniku melanomu později.

### Specifika dětské kůže

Dětská kůže se liší od dospělé, zejména v prvních týdnech, měsících až letech života, kdy dochází k rychlým změnám některých kožních parametrů. Kůže novorozenců a kojenců je tenká a má proto nižší přirozenou schopnost ochrany. Tenčí rohová vrstva pokožky a nižší tvorba melaninu patří k nejvýznamnějším rozdílům oproti dospělé kůži (3). Imunitní systém dětské kůže postupně vytrává, v útlém věku nemusí být schopen se dobře vyrovnávat s imunologickými důsledky solárních poškození, která tak přenášejí rizika do dospělosti. Slabá dětská kůže navíc umožňuje hlubší průnik UV záření do kůže a možnost poškození (imunokompetentních) buněk, které v kůži jen hostují a mohou pak působit i na jiných místech lidského těla. U dětí je navíc rozdílný poměr kožního povrchu k tělesnému jádru, proto je zde zvýšené nebezpečí přehřátí (úpalu) a dehydratace.

V případě, že u dítěte dochází k nepřiměřené silné reakci po oslnění, než která by odpovídala jeho přirozenému stavu kůže (fototypu), je potřeba zvážit možnost fotosenzibilizace (2). K té může dojít po aplikaci některých kosmetických, dezinfekčních, mycích i léčivých přípravků přímo na kůži (např. triclosan, ketoprofen, některé rostlinné extrakty, bergamotový olej) nebo také vnitřně podané léky – antibiotika, sulfonamidy, antirevmatika, psychofarmaka. U dětí může dojít k první manifestaci hereditárních chorob spojených s fotosenzitivitou (např. porfyrie).

### Specifika seniorské kůže

Stárnutí je rozsáhlý komplex různých změn probíhajících na úrovni buněk, tkání i celého organismu v průběhu času. Prosté stárnutí věkem záleží zejména na genetické informaci, kterou člověk získá od svých předků, ale také epigenetickými modifikacemi způsobenými stravou, nemocemi, apod. Vyznačuje se snížením funkčních vlastností všech struktur kůže, její fragilitou, zhoršeným hojením, sníženou obranyschopností imunitního systému apod. Jinými slovy, všeobecnou atrofii. Naproti tomu zevní (solární) stárnutí popisované jako photoaging zahrnuje děje atrofické i hypertrofické. Řadíme sem poruchy rohové vrstvy (aktinické keratózy), změny pigmentace (solární lentiga), zbytnění, rozpolíčkování a zažloutnutí kůže (solární elastóza), často s cystickými formacemi zbytnělých mazových žlázek. I když se tyto změny netýkají dětského věku, je potřeba si uvědomit, že zhruba polovinu celoživotní dávky UV záření člověk obdrží v průběhu dětství, a to může způsobit změny, které se projeví až později. Je proto nutné fotoprotekcí bránit rozvoji těchto změn.

Situaci mohou pak zhoršovat stavy spojené s imunosupresí (např. onkologická a po transplantaci léčba, imunodeficity, apod.) nebo expozicí fotosenzibilizátorům (některé interní léky, antibiotika, atd.).

### Přirozená fotoprotekce

Komplex přirozených ochranných faktorů kůže jsme si zvykli souhrnně nazývat kožním fototypem (Obr. 1). Dá se orientačně stanovit dle anamnestické reakce po expozici jedné hodiny na jarním poledním slunci. Nejcitlivější fototyp I vždy zrudne a nikdy nezhnědne (zpravidla je doprovázeno i fenotypovými znaky: světlými až ryšavými vlasy, modrými očima, světlou kůží). Hlavní podíl na přirozené ochraně má melaninová pigmentace a tloušťka pokožky, především její rohové vrstvy (4). V průběhu dalšího slunění se mohou obě složky dynamicky rozvíjet – postupná novotvorba melaninu způsobuje hnědnutí kůže, ztlušování rohové vrstvy, pak šupení až olupování.

### Další možnosti fotoprotekce

Jedná se o celou řadu opatření týkajících se úpravy chování, použití zaclonění či odě-

Tab. 1. Přehled kožních fototypů – dle (8)

Fototyp	Reakce kůže
I	Vždy zrudne, nepigmentuje
II	Zrudne, pigmentuje jen mírně
III	Zrudne zřídka, pigmentuje
IV	Nerudne, pigmentuje dobře
V	Hnědá kůže (Arabové)
VI	Černá kůže (černoši)

Tab. 2. Typy fotoprotekce – dle (8)

Typ	Druh fotoprotekce
Přirozená	Pigmentace, tloušťka pokožky
Umělá	Úprava chování (stín)
	Ochrana oděvem
	Sunscreeny
Celková	Antioxidanty

vu, nanesení ochranného prostředku přímo na kůži (sunscreenu), nebo dokonce vnitřní podání přípravku (Tab. 2).

Pobyt ve stínu, zejména kolem poledního období (11–15 hodin letního času), omezí expozici nejvíce erythemogenní složce slunečního záření – UVB. Nejen denní doba (po ránu a k večeru je UVB odfiltrováno díky delší dráze světla skrz atmosféru při poloze slunce poblíž horizontu), ale také roční období, zeměpisná šířka (blíže k rovníku intenzivnější záření), nadmořská výška (zvyší se o 4% na každých 300 m. n. m.), oblačnost a exhalace ovlivní intenzitu slunečního záření. Použití slunečníku, klobouku se širokou střechou a slunečních brýlí s deklarovaným spektrem i ochranným faktorem se doporučuje (1). Je potřeba si uvědomit, že stín neposkytuje kompletní ochranu (zhruba 50%) v závislosti na možnosti odrazu od okolního prostředí. Světlo a lesklé plochy (beton, bílá dlažba, vodní hladina) odrážejí více, intenzivně zejména čistý sníh (až 80%).

Oděv představuje velmi přirozenou a účinnou ochranu. I když podléhá módním trendům, které ovlivňují střih a oblasti zakrytí těla, důležitou roli hrají vlastnosti textilní látky, ze které jsou ušity. Oceňuje se zejména tloušťka textilie, hustota vláken a roztaznost (napnutá, roztazná textilie chrání méně), typ materiálu (syntetický zpravidla chrání více než přírodní). Paradox přírodní bavlny může spočívat i v tom, že se opakovaným (do určitého počtu) praním roztrpí a chrání více. Namocení ale ochranu podstatně sníží (5). Tmavá barva chrání více. Všechny tyto vlastnosti lze ocenit pomocí UPF (ochranného faktoru textilií – čím vyšší, tím účinnější ochrana). UPF bývá uváděn spíše na luxusnějších oděvech určených

pro letní použití (plavky, dámské šaty, košile, trička apod.).

Nezakryté části těla (obličej, uši, krk, hřbet rukou), v létě pak při koupání a opalování prakticky celé tělo, je potřeba chránit sunscreeny. Vyrábějí se jako krémy, lotiony, spreje, rtěnky, popř. jiné kosmetické přípravky (tzn., že nejsou poskytovány s úhradou ze zdravotního pojištění). Důležitý je tzv. SPF (sun protecting factor), který představuje poměr minimální erytemové dávky kůže ošetřené sunscreenem a bez sunscreenu (6). Čím vyšší, tím silnější ochrana (Tab. 3). Pro praktické použití to jednoduše znamená násobek prodloužení doby pobytu na slunci bez následného zarudnutí. Je potřeba si uvědomit, že deklarovaný SPF byl stanoven pro 2 mg/cm<sup>2</sup> sunscreenu naneseného na kůži (určité limity koncentrace filtrů nemohou být ve výrobku překročeny) a je nutné počítat s větším množstvím sunscreenu, než by se laikům zdálo (100 ml ochranného prostředku vystačí pouze na 3 celotělová namazání dospělého člověka).

Vlastní ochrannou látkou v sunscreenu je tzv. filtr. Anorganické (minerální, fyzikální) filtry (např. TiO<sub>2</sub>, ZnO) světlo odrážejí a rozptylují. Pro zlepšení kosmetické přijatelnosti jsou většinou mikronizovány, což zlepšuje jejich roztíratelnost a odstraňuje bělavý odstín. Chrání v širokém spektru UVB a UVA se zásahem do viditelné oblasti, nealergizují, výrobci však musí hlídat velikost částic, aby se nevstřebávaly a jako „nano-partikule“ neškodily přírodnímu prostředí. Sunscreeny s anorganickými filtry se právě doporučují u dětí.

Organické (chemické) filtry záření pohlcují (mění na jiný druh energie, přitom mohou měnit své chemické vlastnosti a také alergizovat). U některých (avobenzon, oxybenzon) se zmiňuje hormonální aktivita, ev. škodlivost pro životní prostředí (vodní organismy), na druhé straně stojí nízká cena a dobré kosmetické vlastnosti (Tab. 4). Novější organické filtry (Tinosorb S, M; Mexoryl SX) jsou již bezpečnější. Pro zvýšení ochranného efektu a zároveň snížení koncentrace jednotlivých filtrů se v některých sunscreenech používají kombinace anorganických a organických filtrů (2).

Sunscreeny mají poskytovat co největší uživatelský komfort. Na něm se podílí vlastní nosný základ (emulze, sprej, olej atd.) s pří-

datky emulgátorů, konzervancí, antioxidantů apod. Právě antioxidanty mají přispět k restituci organických filtrů v přípravku, ale také k opalování poškozených buněk kůže (nebo lze samostatně aplikovat v „after sun“ přípravcích; někdy se přidávají i syntetické enzymy k opravám DNA). Přímo pro děti se vyrábějí některé sunscreeny s označením „kids“. Sunscreeny mohou být speciálně určeny i pro suchou a citlivou atopickou pokožku – pak jsou mastnější. Anebo naopak pro mastnou aknézní pleť mladistvých (někdy označené „AKN“). Tzv. „dry touch“ (se suchým vjemem) je nyní propagován pro sporty, ale i běžné použití, protože nezmašťuje oděv.

Přípravky „water resistant“ (nyní se již nedoporučuje označení „waterproof“) mají zajistit ochranu i po 40 až 80 minutách máčení, někdy jsou posílené i proti oděru v písku. V každém případě je lze večer smýt sprchovým gelem nebo mýdlem. Existují sunscreeny s repelenty, ev. s jinými přísadami.

### Nové trendy ve vývoji sunscreenu

Nové technologie dovoluji vývoj fotoprotektivních prostředků se stále dokonalejšími

Tab. 3. Ochranný faktor sunscreenu (SPF) – dle (8)

Stupeň ochrany	SPF
Nízký	6–10
Střední	15–20–25
Vysoký	30–50
Velmi vysoký	50+

vlastnostmi (7). Umožňují rozšířit spektrum ochrany i o další vlnové délky, omezit tepelnou zátěž, zabránit vstřebávání filtrů skrz kůži a omezit intoxikaci nejen lidského těla, ale být i ekologicky příznivé a ochránit zejména vodní (mořské) živočichy.

K ochraně proti blízkému viditelnému záření (HEV) lze použít TriAsorbB (phenylene bis-diphenyltriazine), který je nerozpustný v hydrofilních i lipofilních rozpouštědlech, má tendenci agregovat, což snižuje možnost penetrace kůží. Dalším slibným filtrem je MCE (methoxypropylamino cyclohexenylidene ethoxyethylcyanoacetate), který je vysoce termo- i fotostabilní s maximem ochrany v UVA1. Proti modrému světlu (s maximem v 415 nm) je namířen TFD Blu Voile, obsahující ZnO, TiO<sub>2</sub> a trimethylol hexyllactone crosspolymer. V podobné oblasti chrání DSM (methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol) a také BDBP (Bis-(diethylamino)hydroxybenzoyl) piperazine).

Tab. 4. Přehled nejčastěji používaných filtrů a jejich spektra ochrany – dle (3)

	Absorbce			
	UVB 290–320	UVA2 320–340	UVA1 340–400	Visible 400–800
<b>Organické (chemické) absorbéry</b>				
■ PABA deriváty [např. Padimate O (octyl dimethyl PABA)]				
■ cinnamáty (skořičnany)				
■ salicyláty				
■ benzofenony				
– oxybenzon (benzofenon-3)				
– sulisobenzon (benzofenon-4)				
– dioxybenzon (benzofenon-8)				
■ jiné				
– octocrylen				
– enzulizol (fenylbenzimidazol sulfonová kyselina)				
– avobenzon (butyl methoxydibenzoyl metan, Parsol 1789)				
– mentyl anthranilat (meradimát)				
– ecamsule (mexoryl™ SX, tereftalylyden dicamfor sulfonová kyselina)				
<b>Anorganické (fyzikální) blokátory*</b>				
■ oxid titaničitý				
■ oxid zinečnatý				
<b>Jiné látky (nepovažované za aktivní filtry)</b>				
■ dihydroxyaceton				
■ oxidy železa				

\*Závislý na velikosti částic; světlá políčka znamenají nižší účinnost.

Za bezpečné a velmi účinné jsou stále považovány minerální filtry ZnO a TiO<sub>2</sub>, k nim se přidávají i oxidy železa, které zbarvují (tónují) sunscreens a mají také přesah ochrany až do viditelného spektra.

Dalším trendem ochrany proti letnímu vedru jsou tzv. cooling filtry. Jsou to hydrogely s 3D strukturou obsahující mimo vody také tanin a kyselinu hyaluronovou. Přidatek polyolů (např. xylitol) sníží teplotu kůže až o 6°C. Použitím polysacharidových struktur lze snížit penetraci do kůže. Enkapsulací do cyklodextrinových komplexů lze zvýšit jejich ekologickou bezpečnost: PMMA (metakrylátové polymery).

Dalším trendem jsou filtry z přírodních zdrojů. Sem patří extrakty z hub a dalších organismů – MAAs (mycosporinu podobné aminokyseliny) a scytonemin (pigment z cyanobakterií). Flavonoidy (např. lignin, silymarin, extrakt z Polypodium leucotomos) mají i antioxidační aktivitu. Konečně houbové nebo bakteriální melaniny (např. DHICA-5,6-dihydroxy indole 2-carboxylic acid získaný z Pseudomonas) mohou mít vlastnosti srovnatelné s lidským eumelaninem.

## Zásady aplikace sunscreenů

Nanesení sunscreenů má být provedeno 10–30 minut před zahájením opalování. To proto, aby se přípravek mohl dobře navázat na rohovou vrstvu pokožky. Doporučují se nejméně 2 aplikace (nejlépe ráno), jednak aby bylo naneseno potřebné množství sunscreenu, jednak se zatrou i opomenutá místa. Volba dostatečně vysokého SPF může kompenzovat zpravidla v praxi nízké množství naneseného sunscreenu. Doporučuje se pravidelně domazávat dle typu aktivity (dlouhodobý pobyt ve vodě, pocení, otěr oděvem, ručníkem, apod.). Volba SPF také závisí na UV indexu, který je

v letní sezóně aktualizován denně ve sdělovacích prostředcích (Tab. 5).

V případě popálení (erytém až puchýře) je potřeba zamezit další expozici, ochladit kůži (obkladem, chladivými lotiony), popř. tlumit zánět aplikací externa s kortikoidem. Reakci se vznikem puchýřů je nutné řešit jako tepelnou popáleninu (8). V takovém případě je nutné chránit erodovaná ložiska před lokální infekcí. Popálená kůže se později často olupuje a pigmentuje, proto je vhodné ji promazávat. V těžších případech podávat i celkové léky proti svědění, bolesti, či zvýšené teplotě.

## Systémová fotoprotekce

Tento typ fotoprotekce zatím není příliš účinný a většinou chybí údaje (i z hlediska bezpečnosti) pro dětskou populaci (12). Spíše než skutečný ochranný efekt proti UV záření (srovnatelný např. se sunscreensy) mají zde uváděné přípravky antioxidační a reparační účinek, který je v různých studiích velmi různě hodnocen.

Patří sem některé vitaminy (např. C a E, raději v kombinaci), rostlinné látky a výtažky (flavonoidy, resveratrol, atd.). Doporučené dávky jsou velmi rozdílné. V praxi se snad nejvíce ujal β-karoten, jehož nadměrné užívání vede k oranžovému zbarvení kůže.

## Fotoprotekce a vitamin D

Citlivou oblastí v posledních letech je diskoze nad dostatečnou hladinou vitaminu D. Jeho potřeba pro správný kostní vývoj v dětství je dlouhodobě známá (9, 10), nicméně se zkoumá vliv vitaminu D na celkové zdraví, odolnost vůči některým infekcím a nádorovým onemocněním. Mimo přísun potravou, popř. v lékové formě, je hlavním zdrojem vitaminu D přeměna 7-dehydrocholesterolu

Tab. 5. UV index – dle (8)

Intenzita slunečního UV záření	UV index
Minimální	0–2
Nízká	3–4
Střední	5–6
Vysoká	7–9
Velmi vysoká	10+

v pokožce účinkem UVB záření. To však může přinášet již zmíněná rizika.

Na druhou stranu vznikají obavy z nedostatku vitaminu D při používání fotoprotekce. Na toto téma byla publikována řada prací (11), které neprokázaly klinicky významný pokles 25(OH)D<sub>3</sub> v souvislosti s denním praktickým používáním sunscreenů. Může to souviset s běžně nedostatečným nanášením (jen 30–50 % doporučeného množství) sunscreenu, používáním jen ve slunných dnech, delším pobytem na slunci (kterou uživatelé sunscreenů zpravidla praktikují) a častějším spálením. Jiná situace by mohla nastat u osob s extrémní fotosenzitivitou, u kterých je naprosto nutná trvalá totální fotoprotekce.

## Závěr

Ochranu proti slunečnímu záření je nutné provádět již od útlého dětství jako prevenci pozdějších chronických změn a vysokého rizika kožní rakoviny. Dodržování fotoprotektivních opatření by se mělo stát součástí každodenních úkonů stejně jako opatření osobní hygieny (13).

Fotoprotekce by měla být vždy komplexní. Upravit své chování s využitím stínu, volit vhodný oděv a nezakrytá místa ošetřit sunscrenem. Používat sunscreen s dostatečným faktorem s ohledem na délku expozice, intenzitu slunečního záření a typ aktivity. Aplikovat dostatečné množství (raději dvakrát) a také aplikaci během dne opakovat. Kůži po opalování vhodně ošetřit, nejen při spálení.

## LITERATURA

- Ettler K, Ettler J. Fotoprotekce dětí. *Pediatr. praxi.* 2019; 20(2):93-97.
- Young AR, Claveau J, Ross AB. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:100-109.
- Cestari T, Buster K. Photoprotection in specific populations: Children and people of color. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:110-121.
- Rigel DS, Taylor SC, Lim HW, et al. Photoprotection for skin of all color: Consensus and clinical guidance from an expert

- panel. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:1-8.
- Ettler K. Slunce a dětská kůže. *Pediatr. Praxi.* 2023;24(3):17-20.
- Normy ISO: ISO 24444:2010, ISO 24443:2012, ISO 24442:2011. Available from: <http://www.iso.org>.
- Aguilera J, et al. New developments in sunscreens. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2023;22:2473-2482.
- Ettler K, Ettler J. Termická poškození kůže. *Pediatr. Praxi.* 2020;21(2):90-94.
- Bischoff-Ferrari H. Health effects of vitamin D. *Dermatol. Therapy.* 2010;23(1):23-30.

- Čepová J. Vitamin D, jeho význam a suplementace vitaminem D u pacientů s osteoporózou. *Farmakoterapie.* 2008;4(6):657-661.
- Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol. Therapy.* 2010;23(1):48-60.
- Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L. *Dermatology (2-Volume Set).* Elsevier;2017:4<sup>th</sup> Ed.
- Kruzel M, Tobiasz A, Lyko1 M, et al. Photoprotection among young children: assessment of mothers' awareness and health behaviours. *Adv Dermatol Allergol.* 2022;39(2):392-396.

# 16. konference Dermatologie pro praxi

18. 4. 2024  
OLOMOUC

## MÍSTO KONÁNÍ

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

## AKREDITACE

- Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena **6 kredity** pro lékaře

## ODBOBNÝ GARANT KONFERENCE

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

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci od 1. 3. 2024: **900 Kč**
- při registraci na místě: **1 100 Kč**
- **25% 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

Registrace a další  
informace na

[www.kongresdermatologie.cz](http://www.kongresdermatologie.cz)



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

## PROGRAM

9.00 Zahájení

### Estetická dermatologie

odborná garantka prim. MUDr. Renata Kučerová, Ph.D.

- Úvod do světa estetiky – Matzenauer M.
- Spolupráce podologie a dermatologie a využití ortonyxie u unguis incarnatus – Fešar J.
- Frontální fibrotizující alopecie – Kučerová R., Bienová M.

### Terapeutické aktuality

odborný garant MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

- Přehled současných systémových terapeutických možností atopické dermatitidy dospělých v ČR – Litvik R. (\*Sanofi s.r.o.)
- Lebrikizumab – nová možnost léčby atopické dermatitidy – Tichý M. (\*Allmiral s.r.o.)
- Minimální aktivita onemocnění v léčbě atopické dermatitidy a jeho význam pro pacienta a lékaře – Šternberský J. (\*AbbVie s.r.o.)
- Bimekizumab ve světle jednoletých zkušeností v naší klinické praxi – Tichý M. (\*UCB s.r.o.)
- Chorobu modifikují účinek guselkumabu jako podstata dlouhodobé léčebné odpovědi u psoriázy – Tichý M. (\*Janssen-Cilag s.r.o.)
- 2. nová perorální léčba pro psoriaTYKY – Šternberský J. (\*Bristol-Myers Squibb spol. s.r.o.)

### Problematika vaskulitid

odborný garant doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

- Vaskulitidy z pohledu dermatologa – Kodet O.
- Chronická meningokokemie jako možný zdroj kožně limitované vaskulitidy – Řandová L.
- Erythema elevatum diutinum jako projev kožně limitované vaskulitidy – Poukarová A.

### Nové trendy v ordinaci dermatologa

odborný garant MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

- Keratóza ze záření – v čem je problém? – Drlík Z. (\*PIERRE FABRE MEDICAMENT s.r.o.)
- Hidradenitis suppurativa: Klíč k léčbě v ambulanci dermatologa – Vavříková L. (\*Novartis s.r.o.)
- Ixekizumab – efektivní a bezpečný nástroj v terapii PsA a psoriázy – Tichý M. (\*ELI LILLY ČR, s.r.o.)
- Jak správně postupovat při léčbě chronické urtikárie – Karlová I. (\*Novartis s.r.o.)
- Nové možnosti v lokální regeneraci kůže – Libigerová K. (\*L'Oréal Dermatological Beauty CZ, s.r.o.)

### Kazuistiky mladých dermatologů

odborný garant MUDr. Viktor Palla

- Pemphigus vulgaris s těžkými komplikacemi úspěšně zvládnutý terapií IVIG – Martincová M.
- Nečekaná příčina pruritu – Třečáková B.
- Svědivý tuber ve kšticí dítěte – Maxianová D.
- GvHD u dospělého pacienta – Čarnogurská I.

17.50 Losování ankety, závěr konference

\* přednáška podporovaná společností

# Diferenciální diagnostika paravirového a toxoalergického exantému v dětském věku

**MUDr. Blanka Pinková, Ph.D.**

Dětské kožní oddělení, Pediatrická klinika, FN a LF MU, Brno

Exantémy v dětském věku jsou běžné a obvykle probíhají bez komplikací. Existuje mnoho příčin, mezi něž patří především viry, méně často bakteriální toxiny, léky, alergenů a další onemocnění. Virový exantém se často objevuje v průběhu virové infekce; může napodobovat lékový exantém a v 10 % případů je vnímán jako léková alergie.

**Klíčová slova:** děti, poléková alergie, exantém, virus.

## Differential diagnosis of paraviral and toxic allergy exanthema in childhood

Exanthems in childhood are common and usually proceed without complications. There are many causes, which include mainly viruses, less often bacterial toxins, drugs, allergens and other diseases. Viral exanthema often occurs during a viral infection; it can mimic drug exanthema and in 10% of cases is seen as a drug allergy.

**Key words:** children, drug allergy, exanthema, virus.

## Úvod

Skutečné polékové exantémy jsou u dětí vzácné a nadměrně diagnostikovány. Léky mohou způsobit vyrážku buď v důsledku vyvolání imunitní reakce, nebo v důsledku interakce s viry, pokud jsou léky užívány v průběhu virové infekce. Také virové infekce jsou u dětí velmi časté a mohou vyvolat exantém, který je obtížné odlišit od polékových reakcí. V důsledku toho je většina nesprávně označena jako „alergická“ reakce na léčiva.

## Virové exantémy: velký imitátor

Virový exantém nebo někdy paravirový exantém se často objevuje v průběhu virové infekce nebo po ní a velmi často může napodobovat lékový exantém a v 10 % případů je nesprávně vnímán jako léková alergie.

Virové exantémy jsou u dětí časté a většinou se projevují samovolně. Včasné rozpoznání a odlišení od jiných dětských onemocnění je důležité pro nasměrování dalšího vyšetřování a zahájení léčby.

V nemalé části případů není možné v akutní fázi rozlišit mezi kožní erupcí vyvolanou virem a lékem (1).

Viry, nejčastěji virus Epsteina-Barrové (EBV), lidský herpesvirus 6 (HHV6) a cytomegalovirus (CMV), a bakterie *Mycoplasma pneumoniae* mohou způsobit exantém buď ze samotné infekce (aktivní nebo latentní), nebo v důsledku interakce se současně užívanými léky. Stanovení přesné diagnózy vyžaduje pečlivou klinickou anamnézu a důkladné fyzikální vyšetření. Hematologická a biochemická vyšetření nebo histologie nemusí být pro rozlišení obou typů exantému přínosná (2). Nápomocné mohou být sérologické testy a testy polymerázové řetězové reakce (PCR), i když současná akutní infekce nevyklučuje přecitlivělost na léky.

Většina virových exantémů je makulopapulózní, červenorůžové barvy a většinou je generalizovaně na celém těle i končetinách. Nezřídka se v projevech objeví petechie. Obličej dítěte bývá obvykle vnechán, ale toto nemusí být pravidlem. Naopak u toxoalergického exantému bývá obličej většinou zasažen, zejména na tvářích, kde dominuje živý erytém.

Virové exantémy jsou často doprovázeny prodromálními klinickými projevy, jako je horečka a malátnost.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Dermatol. praxi.* 2024;18(1):15-17

<https://doi.org/10.36290/der.2024.003>

Článek přijat redakcí: 12. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 8. 3. 2024

**MUDr. Blanka Pinková, Ph.D.**

[pinkova.blanka@fnbrno.cz](mailto:pinkova.blanka@fnbrno.cz)

V důsledku toho může být rozpoznání a odlišení od jiných závažných onemocnění v dětství v některých případech náročné.

### Nemoc rukou, nohou a úst a enterovirové exantémy

Nemoc rukou, nohou a úst (HFMD) je vysoce nakažlivé virové onemocnění, které obvykle postihuje děti mladší 5 let. Po mnoho let byly nejčastějšími příčinami propuknutí HFMD na celém světě enteroviry typu 71 a coxsackievirus (CV)-A16; od roku 2008, kdy bylo v Asii, Americe a Evropě hlášeno několik propuknutí HFMD způsobených těmito novými viry, však dochází k nárůstu výskytu onemocnění podobných HFMD způsobených viry CV-A6 a CV-A10.

Mezi příznaky patří horečka, která může být doprovázena bolestí v krku až pocitem nevolnosti.

Mezi hlavní projevy patří tvorba bolestivých až puchýřnatých lézí do velikosti 3–5 mm na jazyku, dásních a vnitřní straně tváří. Dále pak dominuje vyrážka na dlaních, chodidlech a někdy i na hýždích. Vyrážka může svědit, zejména u batolat. Často se objevují také poruchy spánku, zejména v prvních dnech infekce.

Terapie je symptomatická, eventuálně dle potřeby terapie doprovodných febrilií.

### Gianottiho-Crostiho syndrom

Několik virů ze zcela odlišných skupin může způsobit imunitní reakci vedoucí k dobře charakterizované exantematické kožní erupci nazvané papulózní akrodermatitida dětského věku nebo Gianottiho-Crostiho syndrom. Syndrom byl původně popsán v roce 1955 Ferdinandem Gianottim (1920–1984) a Agostinem Crosti (1896–1988) v italském Miláně a bylo zjištěno, že souvisí s infekcí. Jedná se o papulózní exantém, který převážuje na extenzorových stranách končetin, na obličeji a hýždích.

Typické jsou erytematózní, obvykle splyvající lichenoidní papuly nebo papulovezikuly, které obvykle nesvědí (3).

### Papulózní purpurový syndrom rukavic a ponožek

Papulární purpurový syndrom rukavic a ponožek (PPGSS) je akutní akralní exantém, který nejčastěji postihuje mladé dospělé,

ale byl hlášen i u dětí. Jako první byl jako původce tohoto syndromu identifikován parvovirus B19, který zůstává nejčastějším asociovaným virem. Je to vzácná akutní dermatóza charakterizovaná pruritickými erytematózními a mírně papulózními lézemi na rukou a nohou v rozložení „rukavice a ponožky“ spojenými s orálními aftoidními lézemi a horečkou (4).

### APEC syndrom (Acral periflexural exanthema of childhood)

Jednostranný exantém, známý také jako asymetrický periflexurální exantém dětského věku, nejčastěji postihuje děti mezi 1. a 5. rokem věku a začíná v blízkosti axil. Exantém se skládá z diskretních erytematózních papul. Během 2. týdne se exantém centrifugálně rozšiřuje v rámci trupu a proximální části horní, event. dolní končetiny a někdy získává skarlatiniformní či morbiliformní charakter. Může až ke generalizaci, přičemž unilaterální predominance primárně postižené strany zůstává zachována. Méně často začíná v tříselech, aby se následně rozšířil centrifugálně a zůstal jednostranný, s mnohem menším postižením kontralaterálně. Byla pozorována převaha u dívek a typický je vrchol v jarním období.

Terapie parvirových exantémů obvykle nevyžaduje systémovou terapii, pouze v úvodu je nutno někdy zvláště u batolat podat antihistaminika.

Lokální terapie je také pouze symptomatická, dle stavu bývá aplikován tekutý pudr s taninem, eventuálně velmi výjimečně kortikosteroidy 2. třídy (např. hydrocortison butyras) na omezenou dobu 3–4 dnů, v aplikaci 1× denně (5).

Důležité je rodiče informovat o benigní povaze exantému a upozornit na délku trvání, která nezřídka bývá 3.–6. týdnů, v ojedinělých případech až do 12 týdnů.

### Polékové exantémy u dětí

Nežádoucí léková reakce byla WHO definována jako nezamýšlená reakce na lék, která se vyskytuje v dávkách běžně používaných u lidí pro profylaxi, diagnostiku nebo léčbu onemocnění nebo pro změnu fyziologických funkcí (1).

Skutečné exantematické reakce na léky u dětí jsou vzácné a nadměrně diagnostiko-

Obr. 1. Toxoalergický exantém



Obr. 2. Parvirový exantém s vaskulitickou složkou



vané. Léky mohou způsobit exantém buď v důsledku vyvolání imunitní reakce, nebo v důsledku interakce s viry, pokud jsou léky užívány v průběhu virové infekce.

Prevalence je u dětí méně častá než u dospělých, pohybuje se v rozmezí mezi 2,9–10,8 % (6).

Pro rozlišení obou exantémů je velmi důležité odebrat podrobnou farmakologickou anamnézu, ale také anamnézu rozvíjející se polékové kožní reakce. Fyzikální vyšetření, které zahrnuje popis a distribuci exantému, může omezit nadměrnou diagnostiku polékového exantému a podpořit správnou diagnózu.

U polékových exantémů se na vzniku nejčastěji podílejí betalaktamová antibiotika a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID). Tyto reakce zaujímají asi 0,1–4 % všech polékových reakcí.

Původci kopřivek bývají nejčastěji penicilinová antibiotika, nesteroidní antiflogistika, analgetika, jodové kontrastní látky. Kopřivky jsou způsobeny alergickou reakcí I. typu, ale i dalšími pochody (pseudaalergické reakce po jodových kontrastních preparátech, intole-

rance acylpyrinu a nesteroidních antiflogistik při inhibici cyklooxygenázy 1 aj.) Mohou být potencovány i potravinovými vlivy (zkřížené reakce s potravinovými barvivy, kombinace léků s vínem, mořskými plody apod.).

Klinický obraz lékových exantémů je velice pestrý. Makulózní a makulopapulózní exantémy jsou generalizované exantémy, které typicky začínají v tzv. embolizační lokalizaci (vnitřní strany paží, stehna, boky, u ležících pacientů místa tlaku), postupně se rozšiřují na celé tělo a splývají. Primární morfou je obvykle červená nebo růžová makula, velikosti 1–10 mm. Pokud je přítomen i edém v korigu, exantém má makulourtikariální nebo makulopapulózní charakter (7, 8).

Podle charakteru exantému můžeme rozlišovat morbiliformní, skarlatiniformní nebo rubeoliformní exantém.

Lékové exantémy typicky nastupují 8.–9. den po nasazení léku, mohou být subfebrilní, horečky jen vzácně; ovšem u pacienta již alergického na daný lék se lékový exantém objeví za 1–3 dny; infekční exantémy jsou typické pro děti a adolescenty, pacienti mají klinické a laboratorní známky infekčního onemocnění, infekční nemoci dětského věku mají svůj klinický a sezónní průběh (9).

Projevy infekce a lékové reakce se mohou kombinovat. Velmi časté jsou exantémy u adolescentů s infekční mononukleózou. Tito pacienti užívají pro tonzilitidu aminopenicilinová antibiotika a 3.–4. den po nasazení léčby u nich dochází k výsevu makulopapu-

**Tab. 1.** Klinické rozdíly mezi paravirovým a toxoalergickým exantémem (upraveno dle Tsabouri et al.)

	Paravirový exantém	Polékový exantém
<b>Prodromální příznaky</b>	Horečka, malátnost	Pruritus
<b>Nástup potíží</b>	Náhle	Po expozici léčivu
<b>Oblast výskytu</b>	Nejprve unilaterálně, následně generalizovaně	Embolizační lokalizace, následně generalizovaně
<b>Svědění</b>	Ne	Ano
<b>Exantém</b>		
■ <b>Barva</b>	Růžová	Živě červená
■ <b>Palpace</b>	Ne	Ano
■ <b>Petechie</b>	Ano/ne	Ne
<b>Vývoj</b>	Odezní bez léčby Někdy protrahovaný průběh několik týdnů	Odezní do 14 dnů, léčba obvykle nutná
<b>Komplikace</b>	Bakteriální superinfekce	Závažná generalizovaná reakce

lózního exantému. Pomocným klinickým znakem je tonzilitida, lymfadenopatie krčních uzlin eventuálně i erytém obličeje. V laboratorním vyšetření pak bývá elevace jaterních testů a změny v diferenciálním počtu leukocytů (10).

Sérologické vyšetření pak prokáže pozitivitu EB virů. Mechanismus reakce není zcela objasněn, EB viry působí jako kofaktor, pacienti zpravidla nezískají přecitlivělost na dané antibiotikum (7).

Pacienty s rozsáhlými reakcemi, systémovými reakcemi či anafylaktickými reakcemi v anamnéze je nutno sledovat až do odeznění reakce, případně hospitalizovat.

Vhodné je následně alergologické vyšetření, které odběrem na specifické IgE protilátky může pomoci diagnostiku toxoalergického exantému potvrdit, ve sporných případech pak eventuálně vyvrátit.

**Léčba** je opět symptomatická a je velmi podobná léčbě paravirového exantému. Častěji jsou však děti hospitalizovány, a poté je nutné podat přechodně systémové kortikosteroidy, obvykle intravenózně.

## Závěr

Virové exantémy v dětském věku představují polymorfní spektrum kožních lézí, od klasických virových exantémů až po většinu neobvyklých nebo atypických projevů, které mohou napodobovat nevírová onemocnění. Modifikované projevy u imunokompromitovaných pacientů mohou být pro diagnostiku jejího lékaře ještě větší výzvou. K potvrzení virové etiologie může přispět laboratorní virologické vyšetření nebo sérologické testy, ale nejcennějším nástrojem je vysoký index klinického podezření, podrobná anamnéza a přidružené příznaky.

## LITERATURA

1. Kahay J, Haid J, Kočíšová M. Nežádúce úinky liekov na kožu. Martin: Osveta; 1992.
2. Braun Falco O, Plewig G, Wolff H, et al. Liekové exantémy. In: Dermatológia. Martin: Osveta; 2001:317-336.
3. Haug S, Schnopp J. Gianotti-Crosti Syndrom nach Impfung. Hautarzt. 2002;53:683-685.
4. Bilenchi R, De Paola R. Papular-purpuric „gloves and socks“ syndrome. G Ital Dermatol Venereol. 2012;147(1):119-121.
5. Hrnčíř E. Asymmetric periflexural exanthem in childhood.

Pediatr. praxi. 2013;14(3):195.

6. Litt JZ. Litt's Drug eruption reference manual.. Londýn: Taylor&Francis, 11. vydání; 2005.

7. Jedličková H. Lékové exantémy. In: Programy kvality a standardy léčebných postupů. Dermatol. praxi. 2008;2(3):126-129.

8. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. Pediatr Allergy Immu-

nol. 2018;29(5):469-480.

9. Sharma K, Perrett KP, Wood N. Yellow Fever Vaccination In EGG-Allergic Children. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(6):e76-e78.

10. Rukasin CRF, Norton AE, Broyles AD. Pediatric Drug Hypersensitivity. Curr Allergy Asthma Rep. 2019;19(2):11.

11. Tsabouri S, Atanaskovic-Markovic M. Skin eruptions in children: Drug hypersensitivity vs viral exanthema. Pediatr Allergy Immunol. 2021;32(5):824-834. doi: 10.1111/pai.13485. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33621365.

# Dermatologie pro praxi na rok 2024

## Už máte předplaceno?

**PŘEDPLATNÝM  
ČASOPISU NA ROK 2024  
ZÍSKÁTE**

**4 čísla ve vaší schránce**

**Tematická suplementa**

**Čtení na tabletech,  
PC a telefonech**

**Přístup do archivu  
časopisu on-line**

**Cena předplatného  
na rok 2024: 1 100 Kč**

**OBJEDNÁVEJTE**

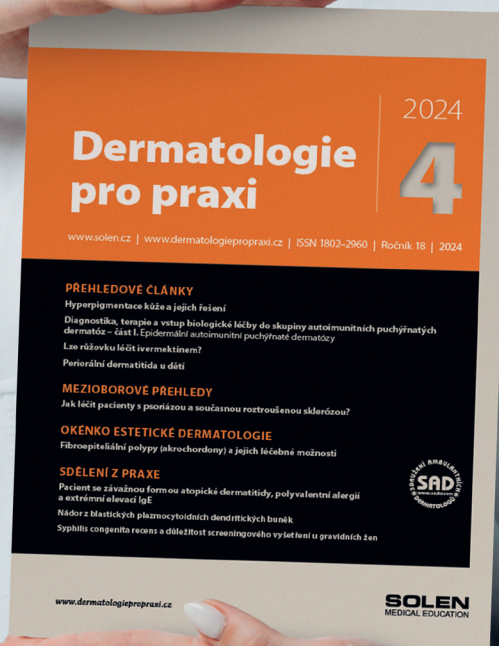
**[www.dermatologiepropraxi.cz](http://www.dermatologiepropraxi.cz)**

[předplatne@solen.cz](mailto:předplatne@solen.cz)

585 204 335



 **SOLEN**  
let s vámi



# Lékové hypersenzitivní reakce

MUDr. Mojmír Račanský

Oddělení alergologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Olomouc

Lékové hypersenzitivní reakce představují problematiku s celosvětově narůstající incidencí. Nežádoucí účinek podání léků podaného pro diagnostické a terapeutické účely může významně ovlivnit kvalitu života pacienta, stejně tak náklady na jeho léčbu. Prvotní projevy lékových hypersenzitivních reakcí jsou ve většině případů vázány na kožní povrch. Známe akutní lékové kopřivky, angioedémy či pozdní lékové kožní erupce charakteru makulo-papulárních exantémů, pozdních kopřivek atd. Objevit se však mohou i závažné komplikace pod obrazem anafylaktické reakce či těžkých pozdních lékových hypersenzitivit, jakou je například Steven-Jonesův syndrom. Předmětem tohoto přehledového sdělení je současný pohled na klinické projevy, diagnostiku a management lékových hypersenzitivních reakcí.

**Klíčová slova:** léková hypersenzitivní reakce, kůže.

## Drug hypersensitivity reactions

Drug hypersensitivity reactions are a healthcare problem with rising incidence. Adverse events diagnostic or therapeutic drugs could negatively affect patients' quality of life and increase healthcare costs.

The first signs of drug hypersensitivity reactions involve skin or mucosal surfaces. Skin symptoms like acute urticaria or angioedemas and delayed reaction with maculopapular eruptions are well described. Those conditions could be the initial step to life-threatening reactions like anaphylaxis or severe cutaneous adverse reactions – Steven-Jones Syndrome, for example.

This summary brings the current view on drug hypersensitivity symptoms, diagnostics and management.

**Key words:** drug hypersensitivity reactions, skin.

## Úvod

Lékové hypersenzitivní reakce (LHR) jsou jedním z častých nežádoucích účinků léčiv užívaných v diagnostice a terapii našich pacientů. Dle odhadů představují 15% hlášených nežádoucích reakcí po léčbě (1). Jejich projevy mohou nastupovat časně po podání rizikového léku – tj. do 6 hodin od podání poslední dávky léčiva. Časté jsou však i reakce pozdní, které se mohou objevit v řádu dnů až týdnů od první podané dávky léku. Abychom takový nežádoucí účinek léku mohli nazvat lékovou alergií, je nutno prokázat jeho původ v imunopatologické reakci (1).

Časně reakce jsou nejčastěji způsobeny IgE mediovanou aktivací žírných buněk a ba-

zofilních granulocytů. K rozvoji takové reakce je zapotřebí předchozí senzibilizace neboli známý kontakt s potenciálním spouštěčem reakce v osobní anamnéze pacienta. Při dalším kontaktu s takovým léčivem a jeho bílkovinným nosičem (hapténová teorie) dochází k aktivaci nízkofinitních IgE receptorů na žírných buňkách. Tento aktivační signál vede k vyplavení preformovaných mediátorů (histamin, tryptáza, chymáza, TNF alfa atd.) a de novo produkci dalších imunokompetentních cytokinů (leukotrieny, prostaglandiny, mitotické faktory, interleukiny atd.), které reakci potencují (2).

U pozdních lékových reakcí se potom uplatňuje buněčná imunita, nejčastěji

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Dermatol. praxi.* 2024;18(1):19-23

<https://doi.org/10.36290/der.2024.004>

Článek přijat redakcí: 12. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 2. 2024

MUDr. Mojmír Račanský

mojmir.racansky@fnol.cz

T-lymfocyty. Aby došlo k interakci s receptory bílých krvinek, musí však být léčivo – antigen – pro imunitní systém rozpoznatelné. Nejčastěji je zmiňována hapténová teorie, kdy se malá molekula léčiva ireverzibilně váže na plazmatické bílkoviny a teprve tehdy se stává antigenem. Další hypotéza potom považuje léčivo za potenciální ligand specifického HLA receptoru na T-lymfocytu a jeho vazba na receptor potom vede k aktivaci samotné patofyziologické reakce – takzvaná farmakologická interakce. V případě některých virových infekcí (Ebstein-Baarové virus – ampicilinový rush, HHV-6 a DRESS) může dojít k interakci mezi léčivem, virem a receptorem, což zapříčiní rozvoji reakce mimikující T-lymfocytom mediovanou reakcí (2, 3, 4).

Dále existují případy, kdy se klinický obraz jeví jako typická léková alergie, ale její mechanismus není podmíněn imunopatologickým mechanismem. Jedná se například o přímý histaminoliberační účinek opioidních analgetik, vankomycinu, periferních myorelaxancií nebo radiokontrastních látek. V tomto případě svou roli může hrát aktivace bazofilů a mastocytů pomocí MRGPRX2 receptoru (5). Známým nežádoucím účinkem inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu užívaného v terapii arteriální hypertenze je tvorba angioedému, jenž je podmíněn poruchou metabolismu bradykininu, a proto nereaguje na standardní terapii glukokortikoidem a antihistaminikem. Častým důvodem nežádoucích reakcí na nesteroidní antiflogistika a salicyláty je narušení metabolismu kyseliny arachidonové. Jiné léky mohou přímo aktivovat komplementovou kaskádu a vést tak ke tvorbě otoků, kožních výsevů a dušnosti – např. protamin (1).

### Klinické projevy lékových hypersenzitivních reakcí

V případě časných reakcí se nejčastěji setkáváme s urtikárií, která může být provázena angioedémem. Výsevy jsou v typických embolizačních lokalitách a často je doprovází další systémové příznaky. Pacienty obtěžuje produktivní rýma, konjunktivitida, pocit cizího tělesa v hrdle, dechové a zažívací potíže. Pokud dojde k rozvoji náhle vzniklého kožního a/nebo slizničního výsevu spojeného s dušností, či poklesem krevního tlaku, hovoříme o anafylaktické reakci (1).

Anafylaktická reakce je potenciálně život ohrožující multiorgánový syndrom vycházející z překotného vyplavené mediátorů žírných buněk po jejich aktivaci antigenem. V takovém případě je zapotřebí rychlého terapeutického zásahu pro stabilizaci pacienta, protože rozvoj anafylaktického šoku je i v dnešní době spojen s vysokou mortalitou. Lékem volby je adrenalin podávaný intramuskulárně v dávce 0,5 mg pro dospělého člověka, respektive ve vypočítané dávce 0,01 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dítěte. V případě splnění klinických diagnostických kritérií anafylaxe není pro podání adrenalinu žádná absolutní kontraindikace (7).

Pozdní LHR jsou ovšem provázeny jiným spektrem příznaků. Nejčastěji se jedná o různorodé kožní projevy, jako je opožděný typ urtikárie, makulo-papulární exantémy, fixní lékové erupce, vaskulitické projevy, puchýřnaté dermatózy, nebo symetrické léky navozené intertriginózní a flexurální exantémy (SDRIFE). Známa je skupina závažných pozdních lékových reakcí s primární manifestací na kůži, které jsou označovány jako skupina SCAR (severe cutaneous adverse reactions) – zde řadíme Steven-Jonesův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP), nebo léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (1).

### Steven-Jonesův syndrom a toxická epidermální nekrolýza

Steven-Jonesův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN) náleží k závažným polékovým reakcím, které jsou charakterizovány extenzivní nekrózou a odlučováním epidermis. Pokud je postiženo méně než 10% kožního povrchu, hovoříme o SJS. V případě zasažení více než 30% plochy kůže se jedná o TEN. Jedná se o raritní a závažné formy lékem indukovaných reakcí s incidencí 5–6 případů na milion za rok. Častější výskyt je u žen – poměr 2:1 v poměru k mužské populaci, a nejčastěji postihuje populaci starší 65 let. I přes zlepšení péče o takto postižené pacienty dosahuje mortalita celosvětově 34% (8). Skupina léčiv s vysokým rizikem rozvoje SJS/TEN zahrnuje allopurinol, lamotrigin, carbamazepin, sulfamethoxazol a sulfasalazin. Riziková mohou být též fluorochinolonová an-

tibiotika (norfloxacin, ciprofloxacín) a amoxicilin/ampicilin (9). Známa je též asociace s některými HLA fenotypy s vysokým rizikem rozvoje SJS – např. HLA B\*5801 a allopurinol, nebo HLA B\*1502 a carbamazepin (10). Zásadní roli v patogenezi onemocnění hrají lékově specifické cytotoxické CD8+ T-lymfocyty, NK/T a NK buňky a Th17 T-lymfocyty. Jejich aktivací dochází k produkci cytotoxických proteinů, jejichž uvolnění vede k epidermální nekrolýze na podkladě indukce apoptózy v oblasti dermo-epidermální junctce (2, 3).

Projevy nastupují nejčastěji po týdnu až čtyřech týdnech od zahájení terapie rizikovým léčivem. Průvodním klinickým znakem bývají flu-like symptomy s horečkou. Často se připojuje konjunktivitida. Následně se připojuje makulo-papulární exantém predominantně na obličej, krku a dekoltu. Tyto progredují v temná erytematózní ložiska, která jsou provázena bolestivostí. Následně se rozvíjejí splývavé buly s pozitivním Nikolskyho znamením. Zasažena však není pouze pokožka a sliznice. Připojují se hematologické abnormality (lymfocytopenie, defekt koagulační kaskády až rozvoj diseminované intravaskulární koagulopatie), renální insuficience až obraz renálního selhání, připojit se může plicní edém, postiženy jsou jaterní funkce. Významnou komplikací je rozvoj septického stavu na podkladě invazivní infekce *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* nebo dalších G-bakterií, pro něž je porušená kožní bariéra ideálním vstupním místem. Bakteremie a septikemie zvyšuje mortalitu SJS/TEN až čtyřnásobně (11).

Diagnóza se opírá o typické klinické projevy, anamnézu podání rizikového léčiva a nástupem projevů s latencí od zahájení takové léčby. Dobrým pomocníkem je SCORTEN score vyjadřující prognózu a rizika daného pacienta. V rámci diferenciální diagnózy je vhodným pomocníkem provedení biopsie kůže, která umožní odlišení od dalších forem bulózních erupcí, či jiných forem polékových postižení (11).

Základním terapeutickým postupem je identifikace spouštějícího léčiva a ukončení jeho podávání. Dále je nutná intenzivní podpůrná terapie – nutriční podpora, tlumení bolesti, léčba a prevence invazivních infekcí a řešení možných orgánových komplikací. Existují stu-

die zkoumající efekt imunosupresivní léčby ciclosporinem A, etanerceptem (anti TNF-alfa), systémovými steroidy, či intravenózními imunoglobuliny, které přinášejí příznivé výsledky vzhledem ke snížení mortality v důsledku SJS/TEN u léčených pacientů (12, 13).

## Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) je vzácným onemocněním asociovaným s pozdní imunopatologickou reakcí vznikající na podkladě podání léku. Na jejím vzniku se však mohou podílet též virové infekce (cytomegalovirus, Coxsackie virus, Parvovirus B19), kontaktní alergie (např. rtuť) nebo kousnutí pavoukem. Nejčastěji se vyskytuje u populace starší 55 let, predominantně v ženské populaci. Celková incidence je odhadována na 1–6 případů na milion a rok (14, 15).

Stav je klinicky charakterizován akutně nastupujícím erytémem a edémem obličeje, či intertriginózních oblastí, který se rychle rozšiřuje po kožním krytu. Následně se dostaví výsev četných sterilních pustul velikosti špendlíkové hlavičky, které jsou silně svědivé a pálicí. Stav je provázen febriliemi, laboratorně potom sledujeme leukocytózu s neutrofilii, často se též připojuje eozinofilie. Mezi nejčastější spouštěče řadíme antibiotika (aminopeniciliny, makrolidy, cefalosporiny, fluorochinolony a tetracykliny), antimalarika, antitymolytika (zejm. terbinafin), blokátory kalciových kanálů užívané v terapii arteriální hypertenze, nebo nesteroidní antiflogistika. Imunologickým podkladem AGEP je CD4+ a CD8+ T-lymfocyty indukovaný neutrofilní zánět (14, 16).

Diagnostika se opírá o typický klinický obraz, anamnézu užívání rizikového léku a nálezy z biopsie kůže. Zde jsou popisovány intra a subkorneální spongiformní pustuly, bohatá infiltrace neutrofilů a eozinofilů, nekrotické keratinocyty při absenci dilatovaného kapilárního řečiště (15, 16).

V případě rozpoznání spouštěče a jeho odstranění je AGEP self-limited onemocněním s dobrou prognózou. Projevy ustupují nejčastěji do dvou týdnů po vysazení rizikového léku. Uplatňuje se symptomatická terapie svědění pomocí selektivních antihistaminik, případně lokální či systémová kortikoterapie (14, 15, 16).

## Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky

Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) je závažným nežádoucím účinkem léku. Incidence je odhadována na 0,9 až 2 případů na 100 tisíc a rok. Častěji se vyskytuje u hospitalizovaných pacientů. V případě rizikových léčiv ze skupiny antikonvulziv se však incidence odhaduje na 1 na 1 000 až 1 na 10 tisíc uživatelů (17).

Klinický obraz je charakteristický dlouhou latencí od zahájení podávání rizikového léku. Tato je nejčastěji mezi dvěma a osmi týdny, ale může být i delší. Prodromální fáze je provázena horečkou, schváceností a lymfadenopatií. Následně se rozvíjí makulo-papulární exantém progredující do splyvavého erytému. Ložiska jsou většinou na trupu a symetricky na končetinách. Typickým projevem je též angioedém obličeje. Přítomny mohou být i slizniční exantémy. V laboratorním vyšetření typicky nalézáme eozinofilii v periferní krvi, leukocytózu a atypické lymfocyty. U 90 % pacientů jsou patrné známky poškození orgánových soustav – typicky hepatopatie, renální insuficience s proteinurií až obraz akutního renálního selhání. Může však být přítomno i poškození plic, či kardiovaskulárního aparátu. V tomto případě se jedná o negativní prognostický faktor. Pomocníkem pro stanovení diagnózy DRESS je diagnostické skóre RegiSCAR (17, 18).

Nejčastější lékové spouštěče jsou allopurinol, antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, lamotrigin), sulfonamidy, vankomycin, minocyklin a antituberkulotika (rifampicin, etambutol, isoniazid a pyrazinamid). Patofyziologie DRESS není jasná, ale na jeho vzniku se podílejí faktory imunologické spolu s reaktivací latentních virových infekcí (Human herpes virus 6). Uplatňuje se zde Th2 mediovaná reakce se všemi jejími konsekvencemi spolu s expanzí T regulačních lymfocytů, které omezují aktivaci protivirové imunity (2, 18).

Diagnóza se opírá o typický klinický obraz spojený se zahájením léčby rizikovým lékem. Dále o typický laboratorní obraz eozinofilie, leukocytózy a známek orgánového poškození. Histologický nálezy z kožních lézí je nespecifický (17, 18).

V terapeutickém postupu je opět číslem jedna ukončení podávání rizikového léku. Na rozdíl od SJS nebo AGEP je však doba do

ústupu projevů značně dlouhá. Navíc má DRESS sklony k relapsu v odstupu 6 týdnů od odeznění akutních projevů. V případě lehkého DRESS bez známek orgánového poškození je terapie čistě symptomatická – antihistaminika, topické steroidy. V případě záhytu orgánového poškození je na místě terapie systémovými steroidy ve středních až vysokých denních dávkách. V případě jejich selhání může být podán cyclosporin A, intravenózní imunoglobuliny, či JAK inhibitory (tofacitinib) (18, 19, 20, 21).

## Diagnostika lékových hypersenzitivních reakcí

Diagnostika LHR je vždy vázána na pečlivý odběr anamnézy. Je nutno znát osobní a rodinnou anamnézu pacienta. Dále kompletní seznam medikace, potravinových doplňků a bylin, které užíval v době rozvoje příznaků. Důležitým údajem je časový interval mezi úvodem léčby rizikovým lékem a rozvojem klinických příznaků. Tyto příznaky také musí odpovídat klinickému obrazu LHR. Pro usnadnění diagnostiky může posloužit např. dotazník ENDA. Ten je však pro běžnou klinickou praxi příliš komplikovaný, a proto většina alergologických pracovišť zabývajících se diagnostikou LHR využívá jeho individualizované varianty. Nelze opomenout, že alergologické vyšetření by mělo proběhnout nejdříve za 4–6 týdnů po odeznění projevů hypersenzitivní reakce z důvodu tzv. refrakterní fáze, kdy by mohla být vyšetření falešně negativní (1, 22).

Zlatým standardem diagnostice lékových hypersenzitivních reakcí je provedení expozičního testu s lékem. Takový test spočívá v podání léčiva ve formě kožního testu (prick test, při negativitě intradermální test). Např. lokální anestetika se standardně testují formou kožních testů, kdežto léčiva, která jsou aktivní až po metabolizaci, jsou nejčastěji podávána perorální cestou. Pro samotné expoziční testy existují doporučené postupy. Často je však nutno je přizpůsobit potřebám pracoviště a pacienta. V případě pozdních lékových reakcí s kožními projevy je možno využít i epikutánních testů, skin prick testů nebo intradermálních testů s pozdním odečtem. Další možnou diagnostickou variantou je provokační test, kdy má být v průběhu testování podána plná terapeutická dávka rizikového léku. Pojem expoziční a provokační test se v praxi překrý-

vají. Anglosaská literatura doporučuje užívat obecně termín „drug challenge“ (1, 22).

Expoziční testy však mají svá omezení. Není možno testovat pacienta v akutním infektu, s plně rozvinutými příznaky alergického onemocnění včetně nekontrolovatelného astmatu. Dále je testování s nativním léčivem kontraindikováno u těhotných. V případě polymorbidních pacientů, u kterých existuje alternativní léčebná strategie, se od expozičního testu též upouští s ohledem na rizika komplikací s ním spojených. Lékové provokační testy s rizikovým léčivem jsou striktně kontraindikovány u pacientů, kteří prodělali některou reakcí ze skupiny SCARs, nebo závažnou anafylaktickou reakcí (1, 22).

V případě in vitro vyšetření jsou možnosti diagnostiky LHR omezené, nejsou dostatečně senzitivní. S ohledem na povahu reakce je možno indikovat stanovení alergen specifických IgE protilátek v séru. Jejich vypovídací hodnota je však malá. Stejně tak zkušenosti s testy aktivace bazofilů s léky nejsou dosud pozitivní. V případě pozdních LHR se v posledních letech dostávají do hledáčku lymfocytární proliferativní testy a testy blastické transformace T-lymfocytů. Genetické vyšetření rizikových alel v rizikové populaci je standardním postupem před indikací abacaviru. Nadále však platí, že zlatým standardem s nejvyšším klinickým přínosem pro pacienta je provedení expozičního/provokačního testu (1, 22).

## Management lékových hypersenzitivních reakcí

Základem úspěšného řešení LHR je identifikace léčiva vedoucího k rozvoji příznaků,

ukončení jeho užívání a v případě akutních projevů pod obrazem anafylaktické reakce její okamžitá terapie. Při benigních projevech jako jsou lékové exantémy vystačíme s topickými steroidy, případně krátkodobou systémovou terapií v kombinaci se selektivními antihistaminiky. Možné terapeutické přístupy u SCARs jsou zmíněny v příslušných odstavcích (1, 22).

V dlouhodobém hledisku je však stěžejní zevrubná edukace pacienta o léčivu, které vedlo k rozvoji LHR. Každý takový pacient s verifikovaným kauzálním lékem by měl být vybaven seznamem rizikových léků spolu s možnými alternativami. Tento seznam musí být pravidelně aktualizován. Pacienti s anamnézou anafylaktické reakce a dalších alergických komorbidit musejí být vybaveni záchranným balíčkem s adrenalinovým autoinjektorem, perorálním glukokortikoidem, antihistaminikem a inhalačním betamimetikem. V případě nealergických LHR potom pacienta vybavujeme doporučením o premedikaci před rizikovým výkonem – např. podání radiokontrastní látky. Základem dlouhodobého managementu je též hlášení LHR Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Velkým přínosem by byla centrální databáze zdravotních údajů včetně údajů o lékové alergii, která by byla dostupná všem lékařům (1, 22).

U léčiv, která nemají adekvátní alternativní variantu, je možno přistoupit k desenzitizaci. Jedná se o postup vedoucí ke krátkodobému navození tolerance vůči takovému léčivu. Jsou vypracovány specifické protokoly pro takové procedury. K desenzitizaci se přistupuje např. u HIV pozitivních pacientů s pneumocystovou

pneumonií u sulfonamidů, monoklonálních protilátek užívaných v onkologii a hematologii, u cytostatik a taxanů, případně u fluorochinolonů u pacientů s cystickou fibrózou (1, 22).

## Závěr

Lékové hypersenzitivní reakce představují širokou problematiku vyžadující komplexní přístup a zevrubnou diagnostiku. Jejich projevy jsou velmi často vázány na kožní a slizniční povrchy.

Typická poléková kopřivka se během okamžiku může přehoupnout do obrazu anafylaktické reakce, benigní polékové exantémy mohou progredovat až do obrazu toxické epidermiolýzy. Nesmíme proto podceňovat informace, které nám naši pacienti sdělují. Na druhou stranu stesky na nevolnost po širokospektrém antibiotiku nebo vyrážku na podkladě fototoxické reakce po lokální aplikaci ketoprofenu zařadit do kolony lékové alergie nemůžeme.

Základem diagnostiky LHR je právě zevrubný odběr anamnézy se zaměřením na chronologii, typ příznaků a jejich trvání. Na základě anamnestických údajů se potom rozvíjí další diagnostika, která v případě LHR nejčastěji vede k lékovým expozičním a provokačním testům. Teprve v případě potvrzení imunopatologického podkladu dané reakce lze hovořit o lékové alergii.

Základem managementu LHR je identifikace potenciálního alergenu, jeho eliminace a poučení pacienta o rizikových lécích a jejich alternativách. V případech, kdy není možnost alternativní terapie, lze využít i desenzibilizačních protokolů.

## LITERATURA

- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy.
- Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74:1457.
- Pichler WJ, Adam J, Watkins S, et al. Drug Hypersensitivity: How Drugs Stimulate T Cells via Pharmacological Interaction with Immune Receptors. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168:13.
- Pichler WJ, Thoo L, Yerly D. Drug hypersensitivity and eosinophilia: The decisive role of p-i stimulation. *Allergy*. 2023;78:2596.
- McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015;519:237.
- Yun J, Adam J, Yerly D, Pichler WJ. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA. *Allergy*. 2012;67(11):1338-1346. doi: 10.1111/all.12008. Epub 2012 Sep 3. PMID: 22943588.

- Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357-377. doi: 10.1111/all.15032. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34343358.
- Frey N, Jossi J, Bodmer M, et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol*. 2017;137:1240.
- Lee HY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) In: UpToDate, Mockenhaupt M (Ed), Wolters Kluwer.
- Gibson A, Deshpande P, Campbell CN, et al. Updates on the immunopathology and genomics of severe cutaneous adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151:289.
- Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*. 2017;390:1996.
- Torres-Navarro I, Briz-Redón Á, Botella-Estrada R. Systemic therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: a SCORTEN based systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:159.

- Tsai TY, Huang IH, Chao YC, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:390.
- Creadore A, Desai S, Alloo A, et al. Clinical Characteristics, Disease Course, and Outcomes of Patients With Acute Generalized Exanthematous Pustulosis in the US. *JAMA Dermatol*. 2022;158:176.
- Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol*. 2010;20:425.
- Alniemi DT, Wetter DA, Bridges AG, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical characteristics, etiologic associations, treatments, and outcomes in a series of 28 patients at Mayo Clinic, 1996-2013. *Int J Dermatol*. 2017;56:405.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an

original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol. 2013;169:1071.

18. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020;30(4):229-253. doi: 10.18176/jiaci.0480. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31932268.

19. Nguyen E, Yanes D, Imadojemu S, et al. Evaluation of Cyclosporine for the Treatment of DRESS Syndrome. JAMA Dermatol. 2020;156:704.

20. Singer EM, Wanat KA, Rosenbach MA. A case of recalcitrant DRESS syndrome with multiple autoimmune sequelae treated with intravenous immunoglobulins. JAMA Dermatol. 2013;149:494.

21. Damsky WE, Vesely MD, Lee AI, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome with myocardial involvement treated with tofacitinib. JAAD Case Rep. 2019;5:1018.

22. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. J Allergy Clin Immunol. 2022 Dec;150(6):1333-1393. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.028. Epub 2022 Sep 17. PMID: 36122788.

## ON-LINE KURZ

# Diagnostika a léčba karcinomu z Merkelových buněk

### PŘEDNÁŠKY

- **Javelin Merkel 200** – MUDr. Ivana Krajsová, MBA
- **Praktický pohled onkologa na diagnostiku a léčbu MCC\*** – MUDr. David Šulc
- **Praktický pohled patologa na diagnostiku a léčbu MCC\*** – prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.
- **Imunoterapie u karcinomu z Merkelových buněk** – doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
- **Avelumab v léčbě diseminovaného karcinomu z Merkelových buněk** – doc. MUDr. Igor Sírák, Ph.D.
- **Karcinom z Merkelových buněk** – MUDr. Zdeněk Linke
- **Avelumab v léčbě karcinomu z Merkelových buněk** – MUDr. Ivona Mrázová

\*MCC = Merkel Cell Carcinoma

### ODBORNÝ GARANT:

MUDr. Ivana Krajsová, MBA

### POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o.,  
ve spolupráci s Dermatovenerologickou  
klinikou VFN a 1. LF UK v Praze

POČET  
KREDITŮ **2**

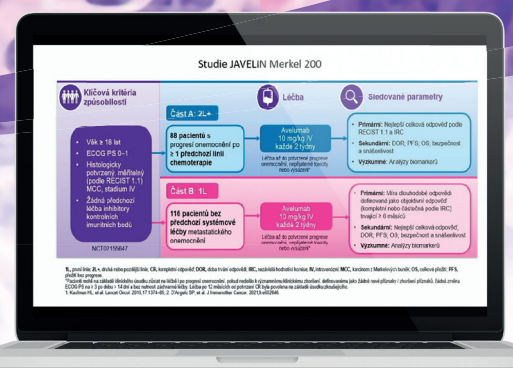
Registrace  
ZDARMA

TERMÍN

leden 2024  
až prosinec 2024  
dostupný na  
[online.solen.cz](https://online.solen.cz)

ZLATÝ  
PARTNER

**MERCK**



# Ošetření povrchových ran, ulcerací a lézí na genitálu u mužů

**Mgr. Markéta Koutná, Ph.D.**

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha  
Geriatrická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Příspěvek se zaměřuje na rány a ulcerace povrchového charakteru na genitálu u mužů, které často vznikají v důsledku dekompenzace zdravotního stavu pacienta v podmínkách intenzivní péče. Předkládá možné ošetření a léčbu při použití způsobu vlhké terapie vybranými terapeutickými materiály. V příspěvku nejsou vyjmenovány všechny dostupné přípravky. Autorka si je vědoma, že lokální léčba může být prováděna rovněž pomocí magistraliter specialistou z oboru dermatologie. Účelem příspěvku je předložit postup ošetření a léčby, který může být prováděn v běžných podmínkách nemocniční, ambulantní nebo domácí péče v závislosti na typu poškození a fázi vývoje hojení.

**Klíčová slova:** mužský genitál, poškození, ulcerace, terapeutický materiál, intenzivní péče.

## Treatment of superficial wounds, ulcerations and leions on male genitalia

This paper focuses on superficial wounds and ulcerations of male genitalia, which often arise as a result of decompenzation of the patient's health state in the conditions of intensive care. It presents possible care and treatment using moist wound healing method with selected therapeutic dressings. The article can not include all available dressings. The author is aware of the fact, that local treatment can also be carried out using magistraliter preparation by a specialist in the field of a dermatology. The aim of the paper is to present care and treatment procedures that can be carried out in common conditions in hospital, outpatient as well as at home care depending on the type of damage and the stage of healing process.

**Key words:** male genitalia, injury, ulceration, therapeutic dressing, intensive care.

## Úvod

Podle názvu příspěvku by se mohlo zdát, že příslušné téma náleží *pouze* do urologické specializace. S poškozením kožního krytu (ránami) na genitálu u mužů se však setkáváme na všech úrovních nemocniční péče – tzn. v intenzivní péči, na standardním oddělení a po dimisi pacienta i v ambulantní péči. S ohledem na intimitu pacienta, někdy stud z obou stran, bývá řešení menších problémů odloženo bez použití materiálů. U větších poškození neoperačního rázu často nemá zdravotnický personál dostatek zkušeností s ošetřením i s výběrem terapeutického krytí pro oblast genitálií.

Lokalita genitálií v kontextu výskytu ran je charakteristická dyskomfortem, bolestí, někdy zápachem a nutností častých převazů. Při vyprazdňování pacienta může docházet nebo dochází ke kontaminaci rány. Četnost převazů ovlivňuje výběr typu krytí a způsob fixace materiálu.

## Etiologie poranění

Literatura týkající se poranění a lézí na genitálu u mužů se většinou koncentruje na traumata, operační techniky, infekce typu Fournierovy gangrény nebo ulcerace při pohybných přenosných onemocněních (1–5).

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Převzato z: **Urol. praxi.** 2023;24(2):110-114

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2023

Článek přijat k tisku: 27. 3. 2023

**Mgr. Markéta Koutná, Ph.D.**

Marketa.Koutna@vfn.cz

Na vzniku poškození genitálu se u pacientů v intenzivní péči podílí tlak působící zevně nebo vnitřně. Jako příklad zevní noxy lze uvést vznik ulcerace v oblasti uretry a glans penis vlivem močového katétru nebo poškození genitálu při tlaku v pronační poloze. Jde o tzv. srororigenní příčiny – poškození způsobené při ošetrovatelské péči.

Tlak z vnitřních příčin se projevuje otokem genitálií (penis, skrotum) v důsledku celkového zhoršeného stavu pacienta. Mezi faktory ovlivňující vznik otoku lze uvést hyperhydrataci pacienta s přesunem tekutiny do třetího prostoru nebo malnutrici.

Na vznik devitalizovaných, nejprve lividních, později nekrotických lézí má vliv hypoxie z různých příčin (centralizace oběhu, podávané katecholaminy aj.). Hypoxické poškození tkáně se projevuje nejprve v akrálních lokalitách, kam kromě prstů, uší, nosu řadíme i genitálie.

Ne poslední příčinou lézí na genitálu je infekce opět z různých příčin. Zde je možné

uvést i malhygienu (se kterou je pacient do zdravotnického zařízení obvykle přijímán), nebo infekce na mykotickém či virovém podkladě.

### Terapeutické materiály vhodné k ošetření genitálu

Terapeutické materiály určené k hojení ran v současné době představují pestrou škálu, jejichž základem jsou vehikula různých konzistencí – například amorfní hydrogely, krémy, masti, pasty a spreje nebo kompaktní matrice s odlišnou flexibilitou. Oblast genitálií vyžaduje časté převazy, s ohledem na hygienu, udržení materiálu v poškozené oblasti a komfort. Krátký interval převazu zvyšuje pořizovací cenu terapeutického krytí.

Tabulka 1 zobrazuje generické skupiny krytí s jednotlivými zástupci terapeutických prostředků. K indikaci různých terapeutických materiálů může pomoci rozlišení ran podle stadia vývoje hojení, které probíhá ve čtyřech

fázích (zánětlivá, proliferační, remodelační, diferenciací). Jednotlivé fáze se v průběhu vývoje rány prolínají a na spodině rány i v okolí dochází k objektivním změnám. Změny probíhají rovněž na biochemické úrovni.

V první, zánětlivé fázi, jsou přítomny v místě poškození známé Celsovy znaky zánětu (rubor, calor, tumor, dolor, functio lesa). Zánět vyvolává regresivní změny a dochází k přestupu tekutiny z poškozených cév do intersticia (6). Zánětlivé fázi se také říká fáze čistící. Fyziologicky následně dochází k tzv. autolytickému čištění rány. Je provázeno leukocytózou a zmnožením makrofágů, probíhá odlučování devitalizované tkáně pomocí enzymů (metalloproteinázy, elastázy aj.). V době vývoje rány jsou doporučovány terapeutické materiály s tendencí k vysoušení (roztoky, spreje, pasty).

Proliferační fáze je charakteristická tvorbou granulační tkáně. V době zmnožení vaziva jsou využívány materiály podporující hydrataci tkáně, případně doplněné regeneračními

Tab. 1. Výběr terapeutických prostředků k ošetření genitálu u mužů

Typ materiálu	Název prostředku	Vlastnost, účel	Aplikace
<b>Roztoky</b>	Superoxidované (Aqvitox, Aspirox, DebriEcasan, Granudacyn, Microdacyn, Se singletovým kyslíkem Antiseptické (Prontosan aj.)	Vysoušení lokality Autolytický débridement Dekontaminace Pocit hygieny	Obklad před každým převazem Jako dlouhodobá aplikace (monoterapie)
<b>Pasty</b>	Silvertan pasta Askina Calgitrol pasta Cutozinc Silver spray	Vysoušení	Aplikace v tenké vrstvě Nutné rozetřít
<b>Spreje</b>	Hyalo4 Silver spray Kadermin spray Argogen spray AlfaSilver spray Pharmactive spray	Lpí na suché nebo vlhké pokožce Antiseptické, regenerační účinky	Po aplikaci na suchou spodinu není nutné sekundární krytí
<b>Filmy</b>	Cavilon advance	Prevence, léčba dermatitis	Rozetřít po předem očištěné oblasti, nechat zaschnout 30 sekund
<b>Hydrogely</b>	Actimaris gel Hyalo4 skin gel HyalEcasan Nu-gel Granudacyn gel	Intenzivní nebo mírná rehydratace podle vrstvy hydrogelu	Actimaris gel, Hyalo4 skin gel a HyalEcasan gel je možné aplikovat i v tenké vrstvě bez sekundárního krytí Nu-gel v kombinaci s neadherentním krytím
<b>Masti</b>	Hyalo4 Start lalugen mast	Podle intenzity sekrece dochází k rychlejšímu nebo pomalému débridementu	Výhoda při nutnosti opakované aplikace během dne
<b>Krémy</b>	Hyalo4 Plus Hyalo4 skin krém	Na čistou spodinu regenerační krém s kyselinou hyaluronovou	V tenké vrstvě 1–2x denně
<b>Krémy do okolí</b>	AD lotio chronic Dexeryl krém	Na okolí bez poškození k rehydrataci hydratační krém	Opakovaná aplikace
<b>Neaderentní mřížky a neaderentní materiály</b>	Inadine Xeroform L-Mesitran tulle Grassolind Telfa	Antiseptický účinek Atraumatické Častá kombinace s hydrogely Flexibilní	1–2x denně Vyžadují savé krytí  Savé krytí je součástí
<b>Kompaktní</b>	Polymery Kendall AMD pěna Mepilex Ag, Mepilex transfer Ag	Mírně a více secernující rány, border pro fixaci Kombinace i s dalšími materiály typu hydrogely, regenerační	Převazy dle sekrece a mobility pacienta 1–3 dny

materiály například kolagenem nebo kyselinou hyaluronovou.

Při patologických stavech se standardní proces od jedné fáze k druhé postupně prodlužuje. Nehojící se rána je jakoby uzamčena do chronického zánětu (vyznačuje se hojnou tvorbou neutrofilů) a časový sled jednotlivých fází tak, jak je prezentován u akutní rány, neplatí. Objektivní změny, včetně demarkace tkáně, se objevují velmi pomalu v závislosti na celkovém zdravotním stavu pacienta.

## Typy a aplikace terapeutických materiálů

### Roztoky

Roztoky řadíme mezi standardní součást ošetření a léčby všech typů ran. Pro dekontaminaci spodiny rány je doporučována aplikace roztoku ve formě obkladu, tj. s kombinací gázy v tenké vrstvě (1 kus gázového krytí), dobře nasycené příslušným typem roztoku. Důležitá je expoziční doba ponechání roztoku na spodině rány, která se průměrně pohybuje kolem 15–20 minut. Při opakované aplikaci roztoků odpařováním tekutiny dochází k vysoušení rány. V současné době obchodní trh nabízí 17 druhů roztoků, které lze rozdělit do několika skupin (superoxidované, se singletovým kyslíkem, antiseptické) (Obr. 1).

### Pasty

Pasty se vyznačují různou konzistencí. Aplikují se v tenké vrstvě a v lokalitě genitálií mají výhodu opakovaného použití bez nutnosti savého nebo fixačního krytí (Obr. 2).

### Spreje s obsahem stříbra

Mají výhodu rychlé aplikace bez nutnosti sekundárního krytí nebo fixace. Jednotlivé prostředky se od sebe rozlišují typem vehikula (škrob, kaolin aj.). Antiseptický účinek zajišťují molekuly stříbra (Obr. 2).

Roztoky, pasty a spreje doporučují používat denně v době vývoje rány až do fáze čištění, kdy dochází k ohraničení (demarkaci) rány.

### Filmy

Mezi poškození v oblasti genitálií a na genitáliích je možné zařadit i iritační dermatitis. Je častou komplikací při inkontinenci moče, průjmovitých stolicích nebo zapáříkách.

Lokální terapie se koncentruje na prostředky s obsahem ichtyolu nebo na krémy s kortikoidy. Cavilon advanced je bariérový roztok v aplikátoru nanášený na očištěnou pokožku na lokalitu s možností iritace exkrety. Má profylaktický i léčebný účinek. Po aplikaci transparentní film zajišťuje ochranu a léčbu po dobu 5–7 dnů (Obr. 3).

### Hydrogely

Hydrogely působí rehydrataci tkáně (k odloučení devitalizovaných tkání nebo k podpoře proliferace) ve všech fázích vývoje rány. Obchodní trh v České republice nabízí více než 20 druhů hydrogelů různých konzistencí s obsahem rozličných látek. Účelem aplikace hydrogelu v čistící fázi je podpořit autolytické odloučení. Proto se aplikují ve vrstvě alespoň 0,5 cm a v kombinaci s NE savým krytím (mřížky, neadherentní materiály) (Obr. 4). V proliferací fázi v oblasti genitálií, při opakované aplikaci během dne, je možné nanést hydrogel pouze v tenčí vrstvě a nechat hydrogel zaschnout nebo opět kombinovat s neadherentním materiálem (mřížky, rychloobvaz bez fixace nebo s fixací). Za těchto podmínek je efekt hydratace mírný, ale dostačující.

### Masti

Masti s obsahem enzymatických látek (kolagenáza) jsou určeny k opakované aplikaci i několikrát během dne (Obr. 5). Degradace enzymu na spodině rány vyžaduje opakovanou aplikaci k podpoře autolytického debridementu. Masti se aplikují v tenké vrstvě v kombinaci se savým krytím nebo s neadherentní mřížkou. Mohou se aplikovat na povrchové i hlubší rány (7).

### Krémy

Krémy působí oproti mastem více povrchově. Obsahují různé látky například antiseptické (stříbro) nebo regenerační (kyselina hyaluronová). Aplikují se opakovaně na spodinu rány v tenké vrstvě nebo mohou být jemně vmasírovány do pokožky (Obr. 5) (7).

### Neadherentní mřížky a antiseptické mřížky

Neboli také síťové materiály se vyznačují svojí strukturou s různě velkými oky. Jsou flexibilní, matrice může být doplněna další

**Obr. 1.** Použití roztoku k vysoušení poškození v kombinaci s neadherentním krytím



**Obr. 2.** Použití pasty nebo spreje k vysoušení poškození



**Obr. 3.** Použití Cavilon Advanced u iritační dermatitis



**Obr. 4.** Použití hydrogelu k autolytickému debridementu



**Obr. 5.** Použití enzymatické masti nebo krému s kyselinou hyaluronovou



**Obr. 6.** Použití kompaktního materiálu (polymery) současně s fixací



**Obr. 7.** Použití fototerapie



látkou, například mastí nebo antiseptickou látkou. Lze je použít jako nosič (vehikulum) pro další materiál. Podle typu terapeutického krytí patří obvykle k cenově přijatelným materiálům, vhodným k častějším převazům.

### Kompaktní materiály

Neboli pevné, celistvé materiály, mají různou flexibilitu. V oblasti genitálií u mužů je možné použít tzv. polymery standardního provedení, tenké polymery, případně polymery impregnované silikonem ke snížení adherence ke spodině rány a pokožky. Některé typy polymerů mají okraje s fixací tzv. border (Obr. 6). Vzhledem k ceně a účinku materiálu (podpora proliferace, epitelizace) se převaz těchto materiálů pohybuje od dvou a více dnů s ohledem na hygienu. Polymery se mohou kombinovat s hydrogely, mastmi nebo krémy.

### LITERATURA

1. Kopecný J, Mainer K, Krhut J. Poranění zevního genitálu muže. *Solen. Urol. pro praxi.* 2003;4:145-148.
2. McCormick CS, Dumais MG, Johnsen NV, Voelzke BB, Hagedorn JC. Male genital trauma at a level 1 trauma center. *World J Urol.* 2020;38(12):3283-3289. doi: 10.1007/s00345-020-03115-0. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32077992.
3. Šuráň M, Jarošincová J, Milota M. Fournierova gangréna. *Urol. pro praxi.* 2017;18(3):124-126. ISSN 1803-5299.

### Fototerapie

Fototerapie jako metoda používá monochromatické světlo (Zepter, Biotherapy aj.) a je vhodnou samostatnou nebo doplňující intervencí při prevenci a léčbě ran. Světelná terapie se aplikuje před ošetřením na spodinu rány po obkladu roztokem nebo na očištěnou pokožku dvakrát až třikrát denně po dobu 30 minut (Obr. 7) (9).

### Fixace

Fixace terapeutických prostředků v oblasti genitálií u mužů je závislá na mobilitě pacienta. Prostředky typu spreje nebo pasty, které se aplikují k vysoušení a na léze bez exsudace, nevyžadují fixaci u ležících pacientů. U imobilních pacientů se savý materiál přizpůsobuje poloze pacienta. Udržení (primárního, sekundárního) materiálu je možné řešit plenkový-

mi kalhotkami nebo prubanovými (síťovými) kalhotkami (8).

### Shrnutí

V klinické praxi se rovněž setkáváme s poškozením na genitáliích u mužů typu dehiscence chirurgické rány, ulceracemi po radioterapii a dalšími ranami. Řídké vazivo, oblast bez možnosti drenáže a tenká kůže genitálií mají sklony k povrchovým i hlubokým poškozením. Lokální terapie probíhá stejným způsobem jako léčba ran v jiných lokalitách a jiných etiologiích, avšak s častými převazy. Indikace terapeutických materiálů se řídí podle stadia vývoje rány, typu spodiny rány, exsudace nebo bakteriální zátěže. Je nutné zdůraznit, že jako u všech typů ran lokální léčbu ovlivňuje a doprovází systémová terapie pacienta.

4. Andreassi L, Bilenchi R. Non-infectious inflammatory genital lesions. *Clin Dermatol.* 2014;32(2):307-314. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.08.015. PMID: 24559568.
5. Roett MA, Mayor MT, Uduhiri K. A Diagnosis and management of genital ulcers. *American Family Physician* [online]. 2012;85(3):254-262 [cit. 2023-03-23]. ISSN 0002838X. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&an=104519377&scope=site>.

6. Stryja J. Repetitorium hojení ran. *Geum.* 2016. 380 s. ISBN 978-80-87969-18-2.
7. Koutná M, Mrázková R, Nájemníková L. Jak jsme se učili HYALO4. *Léčba ran.* 2022;9(1):24-26. ISSN 2336520X.
8. Koutná M, Šalová R, Dvořáková S. Ošetření poranění, ulcerací a lézí na genitálu u mužů a žen, E-poster. XXI. celostátní kongres s mezinárodní účastí, Pardubice 26. 1. 2023.
9. Koutná M, Ulrych O, et al. *Manuál hojení ran v intenzivní péči.* Galén. 2015: 200 s. ISBN 978-80-7492-190-2.

# S NÁMI SE NEZTRATÍTE

## Časopis je indexován v databázi EBSCO

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



# Mechanismy rezistence na imunoterapii melanomu

MUDr. Linda Řandová<sup>1</sup>, doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Anatomický ústav, 1. LF UK, Praha

<sup>3</sup>BIOCEV – Biotechnologické a biomedicínské centrum, Akademie věd a Univerzity Karlovy ve Vestci u Prahy

Léčba melanomu za posledních 12 let zaznamenala významný pokrok. Jejím základem je imunoterapie pomocí inhibitorů kontrolních bodů imunity, tzv. check-point inhibitorů. Navzdory dlouhodobé terapeutické odpovědi, které lze dosáhnout, se u řady pacientů tato forma léčby potýká s nižší mírou terapeutických odpovědí a selháním i po úvodní dobré léčebné odpovědi. Tyto léčebné komplikace jsou předmětem řady studií, které se snaží zdokumentovat jednotlivé mechanismy jak primární, tak i sekundární rezistence na imunoterapii melanomu. V práci je ucelený popis soudobých znalostí o jednotlivých mechanismech rezistence na tuto formu léčby melanomu.

**Klíčová slova:** melanom, check-point inhibitory, rezistence primární a sekundární.

## Mechanisms of resistance to melanoma immunotherapy

The treatment of melanoma has seen significant progress over the past 12 years. Its basis is immunotherapy using check-point inhibitors. Unfortunately, despite the long-term therapeutic response that can be achieved, many patients experience lower rates of therapeutic responses and failure with this form of treatment even after an initial good treatment response. These treatment complications are the subject of many studies that document individual mechanisms of primary and secondary resistance to melanoma immunotherapy. The study comprehensively describes contemporary knowledge about particular resistance mechanisms to melanoma treatment.

**Key words:** melanoma, check-point inhibitors, primary and secondary resistance.

## Úvod

Imunoterapie melanomu pomocí check-point inhibitorů je základním pilířem jak léčby metastazujícího melanomu, tak i léčby adjuvantní, případně v současné době se rozvíjející i léčby neoadjuvantní. Velkou výhodou imunoterapie je dlouhodobá terapeutická odpověď a možnost použití této terapie i u pacientů, kteří nevykazují nádorovou somatickou mutaci v genu BRAF. Poměrně zásadní nevýhodou je výrazně nižší počet terapeutických odpovědí než u pacientů léčených cílenou terapií BRAF a MEK inhibitory, popřípadě i pomalejší nástup účinku terapie. Terapeutická odpověď se v některých pří-

padech může skrývat i za úvodní progresí onemocnění, kdy tento stav označujeme jako tzv. pseudoprogresi onemocnění (Obr. 1). V některých případech je úvodní progrese výrazná a tento stav je nově označován jako hyperprogrese (1). I když tyto termíny nemají přesnou definici, charakterizují doposud ne zcela pochopené mechanismy terapeutické odpovědi, či jejího selhání. Studium a přesné zmapování nádorové rezistence na imunoterapii bude klíčové pro další rozvoj nádorové imuno-onkologie. V základním popisu této problematiky můžeme rozlišit primární formu rezistence a sekundární, neboli získanou formu rezistence na check-point inhibitory (2).

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

Práce byla podpořena projektem Cooperatio ONCO UK.

Převzato a aktualizováno z:

**Onkologie.** 2023;17(1):51-56

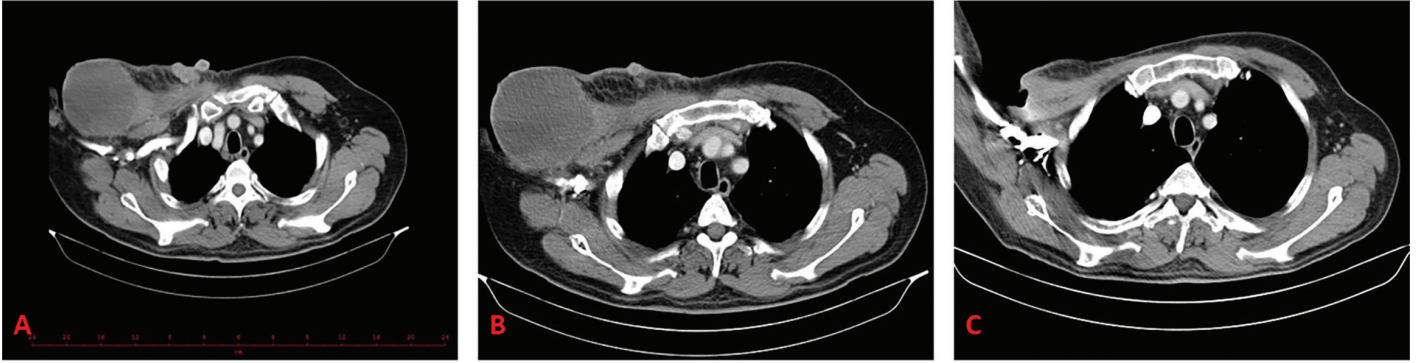
Článek přijat redakcí: 28. 11. 2022

Článek přijat k tisku: 3. 1. 2023

**doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.**

ondrej.kodet@vfn.cz

**Obr. 1.** Příklad pseudoprogrese u pacienta (ročník 1969), metastatické postižení pravé axily. A před léčbou, B dva měsíce po zahájení imunoterapie anti-PD-1, C po roce terapie



## Primární rezistence na check-point inhibitory

Primární rezistence se vyskytuje u pacientů, kteří na terapii check-point inhibitory neodpovídají již v samotném počátku terapie. V případě anti-CTLA-4 se jedná o poměrně vysoké procento pacientů dosahující až 80–85 %, kteří nevykazují terapeutickou odpověď (hodnoceno dle standardizovaných RECIST kritérií) (3, 4). V případě protilátek anti-PD-1 je procento pacientů bez terapeutické odpovědi okolo 50–60 % (5–7). Nejlepší odpovědi lze dosáhnout při kombinované terapii anti-CTLA-4 a anti-PD-1 (ipilimumab a nivolumab, okolo 65 %), i když je tato kombinovaná terapie zatížena vyšším množstvím nežádoucích účinků 3. a 4. stupně (8). V obou případech se jedná o velkou skupinu pacientů, kteří nevykazují na poměrně nákladná léčebná schémata žádnou, nebo jen minimální, terapeutickou odpověď. Bohužel neexistuje jednoznačný prediktivní biomarker, který by byl schopen stratifikovat pacienty dle potencionální terapeutické odpovědi, navíc i různorodost jednotlivých mechanismů odpovědných za nádorovou rezistenci na imunoterapii je poměrně rozmanitá. Mezi hlavní mechanismy patří (Obr. 2):

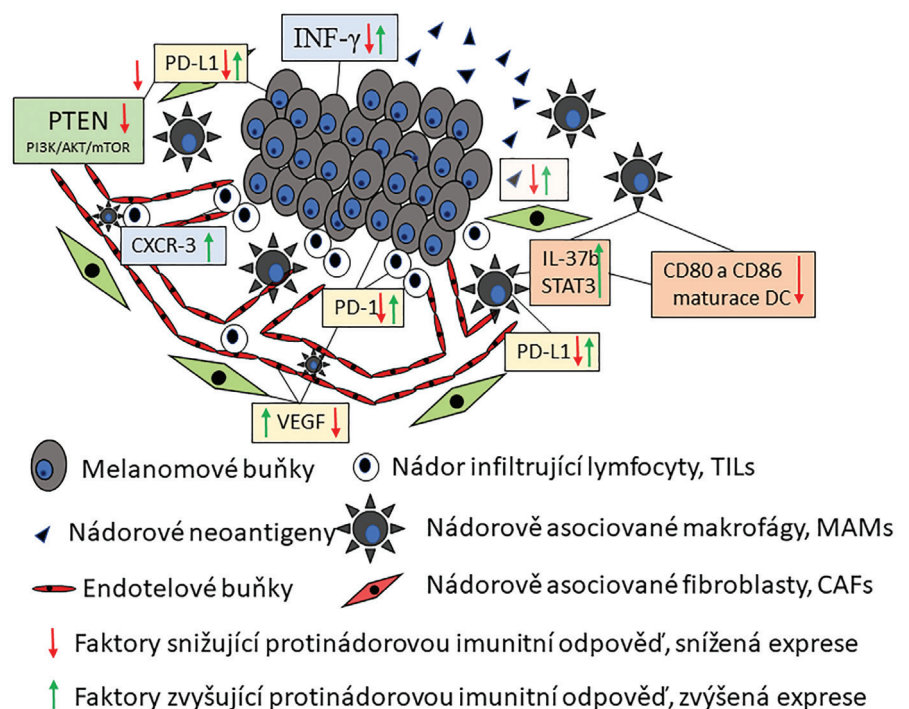
- i) nedostatečné uvolňování neoantigenů, případně stimulace neoantigeny a nízká mutační zátěž;
- ii) nedostatečná nádorová infiltrace nádorově infiltrujícími lymfocyty (TILs);
- iii) absence T-lymfocytů s expresí PD-1 a nedostatečná infiltrace nádorově asociovanými makrofágy (TAMs) s expresí PD-L1 v biopsiích nádorů v úvodu terapie;
- iv) přítomnost vrozeného transkripčního „podpisu“ rezistence na anti-PD-1 (IPRES – innate PD-1 RESistance);

- v) nedostatečná signalizace interferonu  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) (9–13).

Základní princip funkce imunitního systému vychází ze schopnosti antigenní stimulace. Melanom patří mezi nádory s nejvyšším mutačním zatížením a možností stimulace imunitního systému. Některé nádory (i melanom) však nejsou schopny dostatečné prezentace antigenu imunitnímu systému, nebo neutváří v dostatečné míře antigeny, které lze rozpoznat jako cizorodé. Pro tyto mechanismy je zcela zásadní proces odlišení nádorových buněk od buněk zdravých tkání a klíčové rozpoznání tzv. nádorově specifických antigenů (TSA, Tumor Specific Antigens) a nádorově asociovaných

antigenů (TAA, Tumor Associated Antigens) T-lymfocyty. I v případě melanomu existují studie s dokumentovanou recidivou onemocnění po aplikaci protinádorové vakcíny u TAA negativních melanomů (14). Naproti tomu u pacientů s melanomem, kde dochází k dostatečnému uvolňování TAA a TSA, je pozorována lepší terapeutická odpověď na imunoterapii (15). Zásadní je dostatečná aktivace CD8<sup>+</sup> a PD-1<sup>+</sup> T-lymfocytů v periferní krvi neoantigeny pacienta a následné rozpoznání „vlastní“ nádorové tkáně těmito antigenně stimulovanými T-lymfocyty (16). Jak bylo zmíněno, melanom vykazuje poměrně výrazné mutační zatížení, které koreluje i s expozicí UV záření, a především i s lepší terapeutickou odpovědí na imunoterapii. Některé práce

**Obr. 2.** Zjednodušené schéma nádorového mikroprostředí melanomu s faktory, které ovlivňují protinádorovou imunitní odpověď



však poukazují na korelaci vyššího mutačního zatížení a infiltrace CD8<sup>+</sup> T-lymfocyty v nádoru nebo dokonce i se zvýšenou expresí PD-L1 v nádoru. Samotná exprese PD-L1 je v některých nádorech pro následnou terapeutickou odpověď na check-point inhibitory (anti-PD-1) zcela zásadní (17). Nejvýznamnější klinické studie s check-point inhibitory ukazují také daleko lepší terapeutickou odpověď u pacientů s expresí PD-L1 v melanomech a jejich metastázách než u pacientů s nádorem bez exprese. Ve studii s kombinací ipilimumabu a nivolumabu, ale i pouze při monoterapii nivolumabem, bylo pozorováno signifikantně lepší prodloužení přežití do progresu (PFS) u pacientů s expresí PD-L1 než u pacientů bez exprese (5, 8, 18). Ve studii s pembrolizumabem bylo u PD-L1 pozitivních pacientů pozorováno dokonce lepší celkové přežití (OS), PFS a míra terapeutických odpovědí než u PD-L1 negativních (19). Z těchto klinických studií vyplývá, že exprese PD-L1 může být pro následnou terapii melanomu check-point inhibitory zásadní a jedná se tedy o poměrně spolehlivý biomarker. Bohužel celá řada pacientů s dostatečnou expresí PD-L1 ale také nevykazuje terapeutickou odpověď na anti-PD-1 terapii a na druhé straně někteří pacienti bez exprese PD-L1 z této terapie profitují (5, 8, 18, 20). V tomto kontextu se ukazuje, že exprese PD-L1 v melanomu je nápomocný (suboptimální) biomarker predikující terapeutickou odpověď. Pro studium rezistence na imunoterapii jsou zajímavé práce, které se zaměřují na mechanismy, jež mohou ovlivňovat expresi PD-L1. Několik studií i u jiných nádorů prokázalo korelaci mezi ztrátou PTEN genu a upregulací exprese PD-L1 přes aktivaci signalizace PI3K/AKT/mTOR (21). U melanomu a jeho (*in vivo* i *in vitro*) modelů však ztráta exprese PTEN genu vedla ke zmenšení a potlačení TILs infiltrátu a aktivitě T-lymfocytů. Navíc v melanomovém modelu ztráta PTEN genu významně nezměnila expresi PD-L1, což naznačuje, že regulace a snížená exprese PD-L1 nemusí být hlavním mechanismem imunitní rezistence vyplývající ze ztráty PTEN genu (22).

Aby bylo možné účinně aktivovat T-lymfocyty, musí antigen prezentující buňky (DC, dendritické buňky) podstoupit proces zvaný maturace. Při tomto procesu zvyšují

DC svou schopnost stimulovat T-lymfocyty posílenou expresí kostimulačních molekul potřebných pro aktivaci T-lymfocytů, jako jsou molekuly MHC I. a II. třídy, CD80, CD86 a CD40 (23). I tento mechanismus aktivace imunitního systému může být narušen. Jedním z mechanismů může být exprese IL-37b, který potlačuje maturaci a funkci DC snížením exprese CD80 a CD86 prostřednictvím signální dráhy ERK/S6K/NF-kB (24). Funkce DC může být potlačena při signalizaci STAT3, jejíž inhibice přispívá k infiltraci nádoru DC a TILs a významně se podílí na komunikaci mezi nádorovými melanocyty a buňkami imunitního systému. Tato komunikace vede k indukci dalších faktorů s imunosupresivním působením na maturaci DC jako je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), IL-10 a transformující růstový faktor beta (TGF-β) (25, 26).

Nádory mohou používat řadu imunitních úhybných mechanismů včetně zabránění T-lymfocytům infiltrovat nádorovou tkáň. Samotná infiltrace nádoru závisí na předchozí antigenní stimulaci imunitního systému a na schopnosti nádoru atrahovat buňky imunitního systému. V procesu infiltrace nádoru T-lymfocyty byl identifikován chemokinový receptor CXCR-3, který může být v tomto procesu významný stimulant. V nádorovém myším modelu melanomu byl CXCR-3 silně exprimován v řadě podskupin T-lymfocytů a při následné transfekci jeho ligandem CXCL9, došlo k významnému zvýšení infiltrace CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů do melanomu (27). V melanomech s početnějším nádorovým infiltrátem CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů byla navíc prokázána exprese CXCL-9 a CXCL-10 (28). Význam v procesu infiltrace hraje i INF-γ, který zprostředkovává signalizaci mezi Treg lymfocyty, Th-lymfocyty a cytotoxickými T-lymfocyty. STAT3 signalizace inhibuje produkci CXCL-10 nádorově asociovanými myeloidními buňkami a následně dochází i ke snížení exprese INF-γ a infiltraci T-lymfocytů v melanomu. Při inhibici STAT3 dochází ke zvýšené expresi CXCR-3 a následné podpoře infiltrace CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů do nádoru (29).

Další molekulou ovlivňující nádorovou infiltraci TILs je VEGF, jehož exprese i zvýšená sérová koncentrace je spojena s progresí melanomu (30). VEGF snižuje adhezi T-lymfocytů k endotelu kapilár a nově vytvořeným cévám

potlačěním exprese mezibuněčné adhezni molekuly 1 (ICAM-1) a vaskulární buněčné adhezni molekuly 1 (VCAM-1) v endotelových buňkách (31). Zvýšená exprese VEGF v nádorech byla spojena s imunosupresivními podněty, a dokonce i s nižší nádorovou infiltrací TILs. Cílená inhibice exprese VEGF byla spojena s vyšším TILs infiltrátem v melanomu a byla následována zesílenou expresí CXCL-10 a CXCL-11, které podporují prozánětlivé prostředí nádoru (32). V další studii bylo prokázáno, že VEGF zvyšuje expresi IL-10 a prostaglandinu E2 (PGE2), což vede ke zvýšené hladině Fas ligandů a následné indukci apoptózy CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů. Při cílené inhibici VEGF i v tomto modelu došlo ke zvýšené infiltraci TILs v melanomu (32). V klinických studiích s anti-CTLA-4 a anti-PD-1 byla retrospektivně prokázána vyšší exprese VEGF u pacientů bez terapeutické odpovědi než u pacientů, kteří na terapii odpovídali (33).

Mechanismů primární rezistence je zdokumentována celá řada, některé se navíc potencují a prolínají. Z terapeutických možností se jedná o mechanismy obtížně ovlivnitelné a překonatelné, i když případně poukazují na možnosti např. kombinované terapie cílené terapie a imunoterapie, nebo i kombinace s jinými inhibitory, jako jsou např. inhibitory VEGF, nebo inhibitory PI3K/AKT signalizace (22, 34).

## Získaná rezistence na check-point inhibitory

Získaná rezistence se objevuje u pacientů, u kterých dochází k relapsu onemocnění po úvodní terapeutické odpovědi. V současné době jsou mechanismy získané rezistence hůře zmapovány, ale předpokládá se, že mnohé z nich budou pravděpodobně podobné těm, které jsou základem primární rezistence. S mechanismy přirozené selekce se mohou postupně vyvinout (selektovat) nádorové buňky s epigenetickými změnami, které propůjčují schopnost odolávat imunitnímu systému (35). Příkladem takové vlastnosti je ztráta exprese β2-mikroglobulinu, který je součástí molekul MHC I. třídy a přispívá k jejich funkční (správné) expresi. V preklinické studii pacientů s melanomem léčených imunoterapií byla ztráta β2-mikroglobulinu v průběhu léčby spojena s nižší schopností rozpoznávat nádorové antigeny

CD8<sup>+</sup> T-lymfocyty a také se ztrátou exprese molekul MHC I. třídy (36, 37). Dalším z možných mechanismů získané rezistence je mutace v genu JAK 1/2, která je odpovědná za sníženou citlivost nádorových buněk na signalizaci INF- $\gamma$  a byla detekována u pacientů, kteří vykazovali selhání imunoterapie po úvodní dobré terapeutické odpovědi (38). Po expozici nádorových buněk IFN- $\gamma$ , který je produkován aktivovanými T-lymfocyty, se aktivuje JAK 1/2 kináza a následně dochází k fosforylaci STAT proteinu. Tato signální dráha JAK/STAT je odpovědná za buněčnou proliferaci, diferenciaci, migraci a apoptotickou buněčnou smrt. Získaná mutace v genu JAK poté tuto signalizaci nekontrolovatelně aktivuje (38, 39). INF- $\gamma$  však také vede i k up-regulaci exprese PD-L1 na nádorových buňkách, čímž se podílí na senzibilizaci nádoru na terapii check-point inhibitory (40). Získaná rezistence se navíc může vyskytnout na úrovni jednotlivé buňky, přičemž nádorové buňky mění svoji genovou expresi v reakci na signalizaci imunitních buněk z nádorového mikroprostředí (35). Příkladem těchto mechanismů je navození exprese PD-L1 v nádorových buňkách pod vlivem signalizace INF- $\gamma$ , navíc exprese PD-L1 patří mezi mechanismy jak primární, tak i získané rezistence, což ukazuje na plasticitu nádorových buněk a jejich schopnost unikat obranným mechanismům jedince a léčebné strategii (35, 41).

Další markery kontrolních mechanismů imunitního systému a jejich exprese je spojena se získanou rezistencí na imunoterapii. Jedná se o gen 3 aktivující lymfocyty (LAG-3), imunoglobulin T-lymfocytů a mucinovou doménu 3 obsahující aktivátor lymfocytů (TIM-3), které byly exprimovány u pacientů, u kterých došlo k selhání terapie check-point inhibitory (42). Cílená blokáda TIM-3 v myším melanomovém modelu vede ke zlepšení přežití a expresi INF- $\gamma$  s následnou proliferací a infiltrací CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů v melanomech. Exprese LAG-3 byla detekována v PD-L1 pozitivních melanomech, což může naznačovat roli LAG-3 při procesech podílejících se na úniku melanomu před imunitním systémem (42, 43).

### Střevní mikrobiom – jeden z možných klíčů k rezistenci?

Střevní mikrobiom je stále více uznávaným faktorem, který může ovlivnit imunolo-

gické chování jedince a v kontextu s nádorovou problematikou i terapeutickou odpověď na check-point inhibitory. Vliv mikrobiomu je hojně diskutován v celé řadě odvětví medicíny, ale v léčbě onkologických onemocnění mu byla věnována pozornost až se zavedením terapie check-point inhibitory, a především při hledání mechanismů rezistence na tuto léčbu. Bylo zjištěno, že pacienti s terapeutickou odpovědí na check-point inhibitory mají odlišný střevní mikrobiom od pacientů, kteří terapeutickou odpověď nevykazují. Samotné mechanismy spojující mikrobiom a imunologickou odpověď pacientů jsou zatím ne zcela jednoznačně vysvětlitelné, ale navzdory tomu se jedná o nezanedbatelný faktor, který ovlivňuje imunologické chování a pravděpodobně i terapeutickou odpověď na imunoterapii.

První práce upozorňující na vliv střevního mikrobiomu na terapeutickou odpověď na check-point inhibitory u pacientů s melanomem byla publikována v roce 2015, na základě studie 25 pacientů léčených ipilimumabem. V této práci byla zjištěna lepší protinádorová odpověď u pacientů s přítomnými střevními bakteriemi *Bacteroides* (*B. fragilis* a/nebo *B. thetaiotaomicron*) a *Burkholderiales cepacia* (44). V myším melanomovém modelu bylo dosaženo, po obohacení myši střevní mikroflóry cíleně o druhy *Bifidobacterium*, resp. *B. breve* a *B. longum*, zlepšené terapeutické odpovědi na anti-PD-L1 protilátku, dále došlo k výrazně vyšší infiltraci nádoru CD8<sup>+</sup> T-lymfocyty (45). V následujících studiích bylo prokázáno celé spektrum bakterií, které se mohou podílet na příznivé střevní mikroflóře pro adekvátní imunologickou odpověď na check-point inhibitory (46). Poměrně revoluční jsou ale práce poukazující na možnost „transplantace stolice“, resp. přenos střevního mikrobiomu od pacientů s dobrou odpovědí na check-point inhibitory pacientům bez terapeutické odpovědi, a tak se pokusit zvrátit nepříznivé imunologické chování těchto pacientů (47). Z klinických a preklinických studií, kde byl hodnocen střevní mikrobiom, vyplývá, že např. terapie širokospektrými antibiotiky před léčbou či v úvodu terapie check-point inhibitory může výrazně nepříznivě ovlivnit jak stav mikrobiomu pacienta, tak i terapeutickou odpověď (48).

Samotný mechanismus funkce a stimula-  
ce imunitního systému cestou střevního

mikrobiomu je poměrně komplikovaný a zatím i nedostatečně prostudovaný jev. Práce doposud publikované na toto téma přinášejí poměrně zajímavé informace, které však bude nutné ověřit ve velkých multicentrických studiích. Z prvních experimentálních a preklinických studií vyplývá, že pacienti léčení anti-PD-1, kteří měli přítomné bakterie rodu *Faecalibacterium*, mají větší poměr cirkulujících CD4<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů. U pacientů, kteří terapeutickou odpověď nevykazovali, byly přítomné bakterie rodu *Bacteroidales*, navíc u těchto pacientů byly vyšší hodnoty cirkulujících Treg lymfocytů s méně aktivovanou expresí zánětlivých cytokinů (49). V další práci bylo prokázáno, že skupina pacientů s terapeutickou odpovědí měla opět odlišný mikrobiom (převážně zastoupení *Faecalibacterium*) oproti pacientům bez odpovědi (převážně *Bacteroides*). Navíc pacienti s terapeutickou odpovědí měli vyšší hladinu CD25 (a řetězec receptoru pro IL-2) a nižší zastoupení cirkulujících Treg lymfocytů a nižší zastoupení  $\alpha 4\beta 7^+$  T-lymfocytů (50). V myším melanomovém modelu bylo po podání střevního mikrobiomu od pacientů s terapeutickou odpovědí na check-point inhibitory dosaženo vyšší infiltrace TILs s CD8<sup>+</sup> T-lymfocyty oproti myším, kde byl podán mikrobiom od pacientů bez terapeutické odpovědi. V myších s mikrobiomem od pacientů s odpovědí bylo prokázáno vyšší zastoupení vrozených efektorových buněk (CD45<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>, Ly6G<sup>+</sup>) s odpovídající deplecí v myeloidních buňkách (CD11b<sup>+</sup>, CD11c<sup>+</sup>). V nádorech u myši s mikrobiomem od pacientů bez odpovědi byl vyšší počet Th (pomocných) 17 lymfocytů (49, 51). Poměrně zásadní je práce Tanoue a jeho spolupracovníků, kteří studovali složení střevního mikrobiomu od zdravých jedinců a podařilo se jim identifikovat soubor 11 kmenů (7 *Bacteroidales* a 4 druhů jiných než *Bacteroidales*), které následně naočkovali do myšího modelu. V tomto modelu poté došlo ke zvýšení CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů v epitelu tlustého střeva, ale navíc byla pozorována významná up-regulace genů regulujících INF- $\gamma$ , konkrétně CXCL9 a CXCL10. Tento střevní mikrobiom byl navíc schopen potencovat efekt anti-PD-1 a anti-CTLA-4 v myším modelu karcinomu tlustého střeva, kde byla patrná exprese INF- $\gamma$  a infiltrát CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů

s expresí granzymu B v nádorovém stromatu. Granzym B je efektorovou molekulou cytotoxických T-lymfocytů a DC s vysokou expresí HLA molekul I. třídy (52). Tyto práce podporují domněnku, že specifický mikrobiom má schopnost buď imunostimulační nebo imunosupresivní a podílí se na „výchově“ a utváření vrozené i adaptabilní imunity se schopností těchto buněk následně postupovat do mikroprostředí nádoru (52).

Další předpoklad efektu vychází z domněnky, že může existovat podobnost mezi střevním mikrobiomem a nádorovými neoantigeny, kdy střevní mikroflóra stimuluje imunitní systém s podporou usnadněné infiltrace nádoru TILs (53). Jednou z možných hypotéz je i metabolický efekt střevního mikrobiomu, který může ovlivnit protinádorovou imunitní odpověď i v jiných místech než ve stěně střevní. Stimulace imunitního systému vychází z metabolitů specifické střevní mikroflóry. U pacientů s melanomem a s terapeutickou odpovědí byla detekována např. kyselina anakardová (a 82 dalších metabolitů) (54).

I když je studium problematiky střevního mikrobiomu v biologii melanomu relativně novým trendem, jedná se pravděpodobně o významný faktor, který ovlivňuje imunitní systém pacienta i případnou terapeutickou odpověď na check-point inhibitory. Zásadní může být role mikrobiomu v překonání mechanismů rezistence na imunoterapii. Z doposud publikovaných studií bude zásadní a zcela revoluční zvládnutí techniky „transplantace mikrobiomu“, který je spojený s terapeutickou odpovědí pacientům bez terapeutické odpovědi a následnému případnému navození terapeutické odpovědi i u těchto pacientů.

### mRNA vakcíny jako další cesta k překonání rezistence imunoterapie melanomu

Již od 80.–90. let se mRNA začala využívat jako silný mediátor genové transkripce, umělá indukce proteinové exprese v buněčných kulturách a myších modelech byla záhy široce používána ve výzkumu nádorů. Během dekády 1990–2000 bylo na preklinické úrovni provedeno několik pokusů o vývoj protinádorové vakcíny založené na mRNA s využitím indukované exprese zavedených nádorových antigenů, jako je karcinoembryonální antigen

(CEA) a glykoprotein 100 (gp100). Nicméně vakcíny na bázi mRNA nebyly do propuknutí pandemie covidu-19 z velké části začleněny do klinické praxe, a to především kvůli nedostatku adekvátních vědeckých a technických prostředků k zajištění jejich imunogenního účinku a stability (55). Během posledních desetiletí se odborné znalosti týkající se výroby vakcín mRNA postupně zvyšovaly, což jim nakonec umožnilo stát se milníkem v primární ochraně proti nedávné pandemii SARS-CoV-2. Samotné protinádorové mRNA vakcíny zprostředkovávají prezentaci antigenu, protože jsou inkorporovány dendritickými buňkami, které následně exprimují na svém povrchu nádorové antigeny kódované specifickou mRNA ve vakcíně, čímž indukují aktivaci cytotoxických CD8+ i pomocných CD4+ T-lymfocytů a zároveň zvyšují uvolňování zánětlivých mediátorů. Představují tedy slibný způsob doručení genetické informace imunitním buňkám bez zásahu do struktury jaderné DNA nebo trvalého ovlivnění exprese buněčného proteinu, protože mRNA neproniká do jádra buňky, což by mohlo vyvolat nebezpečné mutace. Kromě toho může být mRNA přenesena bez virových nebo plazmidových vektorů, je přirozeně rozpuštěna hostitelskou buňkou a její produkce je méně nákladná ve srovnání s terapeutiky obdobnou DNA, což umožňuje ještě bezpečnější podávání a produkci těchto vakcín ve velkém měřítku (56). Jak již bylo zmíněno, stabilita těchto vakcín je klíčem k účinné vakcinaci mRNA, vzhledem ke křehké povaze mRNA a rozsáhlé přítomnosti extracelulárních RNáz. Vytvoření robustní mRNA vakcíny lze dosáhnout začleněním 5' a 3' netranslatovaných oblastí, které zahrnují kódující oblast, čímž se zabrání její degradaci. K další stabilizaci sekvence mRNA se používá překrytí methylací 5' oblasti a připojení poly(A) konce (sekvence více adenosinmonofosfátů) k 3' oblasti (57). Na rozdíl od vakcinace v primární ochraně před infekčním onemocněním, se pomocí protinádorových mRNA vakcín snažíme posílit protinádorovou imunitní reakci.

Cílové proteiny kódované sekvencemi mRNA vakcín zkoumané v oblasti onkologie patří do jedné ze tří hlavních kategorií (58, 59, 60):

i) neoantigeny nebo mutované proteinové formy exprimované výlučně nádorem v důsledku změn DNA, alternativního

sestřihu mRNA nebo posttranskripčních změn. Vyznačují se vysokou a nádorově specifickou imunogenicitou a mohou být spojeny s typem nádoru nebo mohou být dokonce personalizovanými antigeny specifickými pro pacienta;

- ii) antigeny asociované s nádorem, které se mohou nacházet na normální tkáni, jejichž exprese se kvantitativně nebo strukturně odchyľuje od normálních vzorců, jako je MAGE-A3 (číslo rodiny MAGE A3), NY-ESO-1 (karcinom dlaždicových buněk jícnu1), tyrosináza, TPTE (transmembránová fosfatáza s homologií tenzinu) a gp100;
- iii) zánětlivé mediátory, buď chemokiny extracelulárně vylučované, jako je IL-12 (interleukin-12) a GM-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů), nebo exprimované na buněčném povrchu, jako je TLR4 (toll-like receptor 4). Izolace výše uvedených proteinů a sekvencí mRNA a rozpoznání nejvíce imunogenních neoantigenů a odpovídajících změn DNA umožnilo vytvoření vhodných templátů DNA, které lze použít při výrobě různých mRNA vakcín, které lze aplikovat na různé typy malignit.

V terapii melanomu se tyto vakcíny začínají objevovat překvapivě již od roku 2006. mRNA vakcíny byly podávány pacientům s pokročilým melanomem v kontextu několika klinických studií fáze I/II. Již v roce 2006 byla intranodálně nebo intradermálně injikována 22 pacientům s maligním melanomem vakcína sestávající z autologních dendritických buněk derivovaných z monocytů, *ex vivo* stimulovaných autogenní nádorovou mRNA. Imunitní reakce specifická pro vakcínu, charakterizovaná expanzí T lymfocytů a produkcí interferonu- $\gamma$ , byla skutečně pozorována u devíti z 19 pacientů. Intradermální nebo intranodální podání vyvolalo imunitní odpověď u 70% (7/10) a u 25% (3/12) léčených pacientů. Později byly u devíti respondentů hlášeny imunospécifické CD4+ a CD8+ T buněčné reakce proti neoantigenům kódovaným vakcinační mRNA (61).

V roce 2009 byla publikována studie s použitím přímého intradermálního podání protaminem stabilizované mRNA kódující melanomové antigeny (Melan-A, tyrosináza,

gp100, MAGE-A1, MAGE-A3, Survivin) u 21 pacientům s metastazujícím melanomem. Jednalo se o první studii, kde byly použity specifické melanocytární či melanomové antigeny. Vakcinace byla dobře tolerována a nevyvolávala žádné nežádoucí účinky stupně 3–4. U očkováných pacientů byla výrazně omezena cirkulace regulačních a myeloidních supresorových buněk. Specifická imunitní reakce T lymfocytů proti antigenům vakcíny byla zaznamenána u dvou ze čtyř hodnotitelných pacientů a úplná odpověď byla pozorována u jednoho ze sedmi pacientů (62).

Ve snaze rozšířit spektrum neoantigenů spojených s melanomem, které by bylo možné aplikovat na mRNA vakcíny bylo porovnáno 471 vzorků melanomů s 812 vzorky normální kůže. Bylo identifikováno celkem pět potenciálně cílitelných nádorových antigenů (PTPRC, SIGLEC10, CARD11, LILRB1, ADAMDEC1). Vyšší exprese těchto pěti antigenů v melanomu byla spojena s robustnější nádorovou imunitní infiltrací a zlepšeným OS pacienta, zatímco nižší hladiny exprese a kratší doba přežití byly spojeny s imunogenně „chladnými“ melanomy (s malým zánětlivým infiltrátem). Takové studie přispívají k rozpoznání vysoce imunogenních antigenů, které by mohly sloužit jako základ

pro konstrukci nových mRNA vakcín (63). Zatím asi největší studie s použitím mRNA vakcín je KEYNOTE-942 (NCT03897881). Tato studie probíhá ve fázi IIb a první údaje ukazují na povzbuzivé výsledky. V této studii byla pacientům (157 pacientů) s kompletně chirurgicky odstraněným melanomem stadia III/IV podávána kombinace personalizované mRNA vakcíny kódující 20 různých mutovaných neoantigenů a anti-PD-1 protilátky pembrolizumabu, ve srovnání s léčbou pembrolizumabem v monoterapii. Podle údajů z roku 2022 se zdá, že pacienti, kteří dostávají adjuvantní léčbu pembrolizumabem v kombinaci s vakcínou mRNA-4157/V940, mají o 44 % nižší riziko relapsu onemocnění nebo úmrtí ve srovnání s pacienty léčenými jen monoterapií pembrolizumabem (HR = 0,56, 95% CI, 0,31–1,08; p = 0,0266). Závažné nežádoucí účinky související s léčbou byly hlášeny u 14,4 % pacientů na kombinaci a u 10 % pacientů na monoterapii (64). Dosavadní výsledky studie KEYNOTE-942 se podle mnohých odborníků dají přirovnat k „objevení penicilinu“ v terapii melanomu. V roce 2023 se připravuje fáze III této studie. I když jsou tyto výsledky velice slibné, bude nutné vyčkat hodnocení na větším souboru pacientů, a především při dlouhodobém

sledování. Zásadním pokrokem této léčby je možnost personalizované medicíny, a navíc klíč k překonání jednoho mechanismu rezistence na terapii *checkpoint* inhibitory a to nízká schopnost nádoru stimulovat imunitní systém nádorovými neoantigeny (65).

## Závěr

Imunoterapie *check-point* inhibitory patří mezi revoluční mezníky terapie onkologických onemocnění a právem byla za jejich objevení v roce 2018 udělena Nobelova cena za medicínu (James P. Allison za CTLA-4 a Tasuku Honzō za PD-1). Terapeutické odpovědi jsou u melanomu poměrně různorodé a nadále je celá řada pacientů, kteří na tuto léčivu nevykazují žádnou nebo jen minimální terapeutickou odpověď. Významným problémem je ale selhání terapie v průběhu léčby po úvodní, mnohdy i velice dobré, terapeutické odpovědi. Studium mechanismů rezistence je klíčové k nalezení nových terapeutických postupů a léčebných kombinací, které by dokázaly tuto formu terapie posílit a ještě více zefektivnit (66). Na druhé straně studium mechanismů rezistence přináší cenné znalosti, které poukazují na molekuly (biomarkery) s prediktivním potenciálem jak terapeutické odpovědi, tak i možné recidivy onemocnění (67).

## LITERATURA

1. Frelaut M, du Rusquec P, de Moura A, et al. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. *BioDrugs*. 2020;34(4):463-476. doi:10.1007/s40259-020-00425-y.
2. Gide TN, Wilmott JS, Scolyer RA, et al. Primary and acquired resistance to immune check-point inhibitors in metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2018;24(6):1260-1270. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2267.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-723. doi:10.1056/NEJMoa1003466.
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517-2526. doi:10.1056/NEJMoa1104621.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-1546. doi:10.1056/NEJMoa1910836.
6. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-330. doi:10.1056/NEJMoa1412082.
7. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853-1862. doi:10.1016/S0140-6736(17)31601-X.
8. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab

- plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480-1492. doi:10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
9. Ayers M, Luceford J, Nebozhyn M, et al. IFN-γ-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest*. 2017;127(8):2930-2940. doi:10.1172/JCI91190.
10. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, et al. Genomic and Transcriptional Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell*. 2016;165(1):35-44. doi:10.1016/j.cell.2016.02.065.
11. Vilain RE, Menzies AM, Wilmott JS, et al. Dynamic changes in PD-L1 expression and immune infiltrates early during treatment predict response to PD-1 blockade in Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5024-5033. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0698.
12. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2189-2199. doi:10.1056/NEJMoa1406498.
13. Jiang T, Shi T, Zhang H, et al. Tumor neoantigens: From basic research to clinical applications. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1). doi:10.1186/s13045-019-0787-5.
14. Jäger E, Ringhoffer M, Altmannberger M, et al. Immuno-selection in vivo: Independent loss of MHC class I and melanocyte differentiation antigen expression in metastatic melanoma. *Int J Cancer*. 1997;71(2):142-147. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19970410)71:2<142::AID-IJC3>3.0.CO;2-0.
15. McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune check-point blockade. *Science* (80-). 2016;351(6280):1463-1469. doi:10.1126/science.aaf1490.

16. Gros A, Parkhurst MR, Tran E, et al. Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients. *Nat Med*. 2016;22(4):433-438. doi:10.1038/nm.4051.
17. Nowicki TS, Hu-Lieskovan S, Ribas A. Mechanisms of Resistance to PD-1 and PD-L1 Blockade. *Cancer J (United States)*. 2018;24(1):47-53. doi:10.1097/PPO.0000000000000303.
18. Long GV, Larkin J, Ascierto PA, et al. melanoma and other skin tumours 1112PD PD-L1 expression as a biomarker for nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) and NIVO alone in advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. *Ann Oncol*. 2016;27:379-400. doi:10.1093/annonc/mdw379.7.
19. Carlino M, Ribas A, Gonzalez R, et al. Abstract CT004: KEYNOTE-006: PD-L1 expression and efficacy in patients (Pts) treated with pembrolizumab (pembro) vs ipilimumab (IPI) for advanced melanoma. In: American Association for Cancer Research (AACR); 2016:CT004-CT004. doi:10.1158/1538-7445.am2016-ct004.
20. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030.
21. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med*. 2007;13(1):84-88. doi:10.1038/nm1517.
22. Peng W, Qing Chen J, Liu C, et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy Analysis and interpretation of data (statistical analysis and bioinformatic analysis): HHS Public Access. *Cancer Discov*. 2016;6(2):202-216. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0283.

23. Ni K, O'Neill H. The role of dendritic cells in T cell activation. *Immunol Cell Biol.* 1997;75(3):223-230. doi:10.1038/icb.1997.35.
24. Wu W, Wang W, Wang Y, et al. IL-37b suppresses T cell priming by modulating dendritic cell maturation and cytokine production via dampening ERK/NF- $\kappa$ B/S6K signalings. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2015;47(8):597-603. doi:10.1093/abbs/gmv058.
25. Lindenberg JJ, van de Ven R, Lougheed SM, et al. Functional characterization of a STAT3-dependent dendritic cell-derived CD14+ cell population arising upon IL-10-driven maturation. *Oncimmunology.* 2013;2(4):e23837. doi:10.4161/onci.23837.
26. Emeagi PU, Maenhout S, Dang N, et al. Downregulation of Stat3 in melanoma: Reprogramming the immune microenvironment as an anticancer therapeutic strategy. *Gene Ther.* 2013;20(11):1085-1092. doi:10.1038/gt.2013.35.
27. Hong M, Puaux AL, Huang C, et al. Chemotherapy induces intratumoral expression of chemokines in cutaneous melanoma, favoring T-cell infiltration and tumor control. *Cancer Res.* 2011;71(22):6997-7009. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-1466.
28. Harlin H, Meng Y, Peterson AC, et al. Chemokine expression in melanoma metastases associated with CD8+ T-Cell recruitment. *Cancer Res.* 2009;69(7):3077-3085. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2281.
29. Yue C, Shen S, Deng J, et al. STAT3 in CD8+ T cells inhibits their tumor accumulation by downregulating CXCR3/CXCL10 axis. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(8):864-870. doi:10.1158/2326-6066.CIR-15-0014.
30. Kučera J, Strnadová K, Dvořánková B, et al. Serum proteomic analysis of melanoma patients with immunohistochemical profiling of primary melanomas and cultured cells: Pilot study. *Oncol Rep.* 2019;42(5):1793-1804. doi:10.3892/or.2019.7319.
31. Bouzin C, Brouet A, De Vriese J, et al. Effects of Vascular Endothelial Growth Factor on the Lymphocyte-Endothelium Interactions: Identification of Caveolin-1 and Nitric Oxide as Control Points of Endothelial Cell Energy. *J Immunol.* 2007;178(3):1505-1511. doi:10.4049/jimmunol.178.3.1505.
32. Huang H, Langenkamp E, Georganaki M, et al. VEGF suppresses T-lymphocyte infiltration in the tumor microenvironment through inhibition of NF- $\kappa$ B-induced endothelial activation. *FASEB J.* 2015;29(1):227-238. doi:10.1096/fj.14-250985.
33. Chen PL, Roh W, Reuben A, et al. Analysis of immune signatures in longitudinal tumor samples yields insight into biomarkers of response and mechanisms of resistance to immune check-point blockade. *Cancer Discov.* 2016;6(8):827-837. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-1545.
34. Ott PA, Stephen Hodi F, Buchbinder EI. Inhibition of immune check-points and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: An overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data. *Front Oncol.* 2015;5(SEP). doi:10.3389/fonc.2015.00202.
35. Restifo NP, Smyth MJ, Snyder A. Acquired resistance to immunotherapy and future challenges. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(2):121-126. doi:10.1038/nrc.2016.2.
36. Restifo NP, Marincola FM, Kawakami Y, et al. Loss of functional beta2-microglobulin in metastatic melanomas from five patients receiving immunotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(2):100-108. doi:10.1093/jnci/88.2.100.
37. Del Campo AB, Kyte JA, Carretero J, et al. Immune escape of cancer cells with beta2-microglobulin loss over the course of metastatic melanoma. *Int J Cancer.* 2014;134(1):102-113. doi:10.1002/ijc.28338.
38. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2016;375(9):819-829. doi:10.1056/NEJMoa1604958.
39. Jin W. Role of JAK/STAT3 Signaling in the Regulation of Metastasis, the Transition of Cancer Stem Cells, and Chemoresistance of Cancer by Epithelial-Mesenchymal Transition. *Cells.* 2020;9(1):217. doi:10.3390/cells9010217.
40. Karachaliou N, Gonzalez-Cao M, Crespo G, et al. Interferon gamma, an important marker of response to immune check-point blockade in non-small cell lung cancer and melanoma patients. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10. doi:10.1177/1758834017749748.
41. Kim TK, Herbst RS, Chen L. Defining and Understanding Adaptive Resistance in Cancer Immunotherapy. *Trends Immunol.* 2018;39(8):624-631. doi:10.1016/j.it.2018.05.001.
42. Koyama S, Akbay EA, Li YY, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune check-points. *Nat Commun.* 2016;7. doi:10.1038/ncomms10501.
43. Taube JM, Young GD, McMiller TL, et al. Differential expression of immune-regulatory genes associated with PD-L1 display in melanoma: Implications for PD-1 pathway blockade. *Clin Cancer Res.* 2015;21(17):3969-3976. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0244.
44. Vézizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science (80- ).* 2015;350(6264):1079-1084. doi:10.1126/science.aad1329.
45. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* 2015;350(6264):1084-1089. doi:10.1126/science.aac4255.
46. Shaikh FY, Gills JJ, Sears CL. Impact of the microbiome on check-point inhibitor treatment in patients with non-small cell lung cancer and melanoma. *EBioMedicine.* 2019;48:642-647. doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.076.
47. McQuade JL, Ologun GO, Arora R, Wargo JA. Gut Microbiome Modulation Via Fecal Microbiota Transplant to Augment Immunotherapy in Patients with Melanoma or Other Cancers. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(7). doi:10.1007/s11912-020-00913-y.
48. Yang M, Wang Y, Yuan M, et al. Antibiotic administration shortly before or after immunotherapy initiation is correlated with poor prognosis in solid cancer patients: An up-to-date systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2020;88. doi:10.1016/j.intimp.2020.106876.
49. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science (80- ).* 2018;359(6371):97-103. doi:10.1126/science.aan4236.
50. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1368-1379. doi:10.1093/annonc/mdx108.
51. Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science (80- ).* 2018;359(6371):104-108. doi:10.1126/science.aa03290.
52. Tanoue T, Morita S, Plichta DR, et al. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. *Nature.* 2019;565(7741):600-605. doi:10.1038/s41586-019-0878-z.
53. Hegazy AN, West NR, Stubbington MJT, et al. Circulating and Tissue-Resident CD4+ T Cells With Reactivity to Intestinal Microbiota Are Abundant in Healthy Individuals and Function Is Altered During Inflammation. *Gastroenterology.* 2017;153(5):1320-1337.e16. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.047.
54. Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, et al. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Check-point Therapy Efficacy in Melanoma Patients. *Neoplasia (United States).* 2017;19(10):848-855. doi:10.1016/j.neo.2017.08.004.
55. Payandeh Z, Yarahmadi M, Nariman-Saleh-Fam Z, et al. Immune therapy of melanoma: Overview of therapeutic vaccines. *J Cell Physiol.* 2019;234(9):14612-14621.
56. Van Hoecke L, Verbeke R, Dewitte H, et al. mRNA in cancer immunotherapy: beyond a source of antigen. *Mol Cancer.* 2021;20(1):48.
57. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(4):261-279. doi: 10.1038/nrd.2017.243. Epub 2018 Jan 12.
58. Gjerstorff MF, Kock K, Nielsen O, et al. MAGE-A1, GAGE and NY-ESO-1 cancer/testis antigen expression during human gonadal development. *Hum Reprod.* 2007;22(4):953-960. doi: 10.1093/humrep/del494. Epub 2007 Jan 5. PMID: 17208940.
59. Niemi JVL, Sokolov AV, Schiöth HB. Neoantigen Vaccines; Clinical Trials, Classes, Indications, Adjuvants and Combinatorial Treatments. *Cancers (Basel).* 2022;14(20):5163.
60. Niemi JVL, Sokolov AV, Schiöth HB. Neoantigen Vaccines; Clinical Trials, Classes, Indications, Adjuvants and Combinatorial Treatments. *Cancers (Basel).* 2022;14(20):5163.
61. Kyte JA, Mu L, Aamdal S, et al. Phase I/II trial of melanoma therapy with dendritic cells transfected with autologous tumor-mRNA. *Cancer Gene Ther.* 2006;13(10):905-918. doi: 10.1038/sj.cgt.7700961. Epub 2006 May 5. PMID: 16710345.
62. Weide B, Pascolo S, Scheel B, et al. Direct injection of protamine-protected mRNA: results of a phase 1/2 vaccination trial in metastatic melanoma patients. *J Immunother.* 2009;32(5):498-507.
63. Ping H, Yu W, Gong X, et al. Analysis of melanoma tumor antigens and immune subtypes for the development of mRNA vaccine. *Invest New Drugs.* 2022;40(6):1173-1184. doi: 10.1007/s10637-022-01290-y. Epub 2022 Aug 13. Erratum in: *Invest New Drugs.* 2022 Aug 27.
64. Weber JS, Carlino MS, Khattak A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Lancet.* 2024 Jan 18;S0140-6736(23)02268-7.
65. Bafaloukos D, Gazouli I, Koutserimpas C, et al. Evolution and Progress of mRNA Vaccines in the Treatment of Melanoma: Future Prospects. *Vaccines (Basel).* 2023;11(3):636.
66. Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *J Immunol Res.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/9235638.
67. Kitano S, Nakayama T, Yamashita M. Biomarkers for Immune Check-point Inhibitors in Melanoma. *Front Oncol.* 2018;8(July):1-8. doi:10.3389/fonc.2018.00270.

# Spolupráce dermatologie a podologie

**Mgr. Jaroslav Fešar, MBA**

PODOLOGIE, s.r.o., Praha

Dermatologie a podologie jsou dva odlišné, avšak vzájemně propojené obory, kde jsou společným zájmem kůže a nehty. V České republice je podologie definována jako preventivní a rekondiční péče o nohy, která je poskytována zejména v pedikérských provozovnách. Jejím základem je špičková pedikérská odbornost, na kterou navazují nadstavbové znalosti a dovednosti. Článek nabízí pohled na spolupráci pedikéra se specializací v podologii a dermatologa, která je již dlouhodobě rozvíjena a v praxi dobře funguje.

**Klíčová slova:** pedikúra, podologie, dermatologie, spolupráce.

## Cooperation of dermatology and podology

Dermatology and podology are two distinct but interrelated fields where skin and nails are of common interest. In the Czech Republic, podology is defined as preventive and reconditioning care for the feet, which is provided mainly in chiropody facilities. Its basis is top-notch chiropody expertise, which is followed by superstructure knowledge and skills. The article offers an insight into the cooperation between a chiropodist specializing in podology and a dermatologist, which has been developed for a long time and works well in practice.

**Key words:** chiropody, podology, dermatology, cooperation.

## Úvod

Spolupráce dermatologa a pedikéra ovládajícího podologické dovednosti přináší výborné výsledky v rámci komplexní péče o pacienty trpící různými dermatologickými a podologickými problémy a zajišťuje efektivní diagnostiku, léčbu a prevenci onemocnění týkajících se kůže a nehtů dolních končetin. Česká dermatovenerologická společnost ČLS JEP a Česká podologická společnost, která vznikla před deseti lety a sdružuje zejména pedikérky a pedikéry, již mnoho let rozvíjejí úspěšnou spolupráci, zejména v oblasti mezioborového vzdělávání.

## Spolupráce v praxi

Součinnost těchto oborů vede k větší komplexnosti a systematičnosti v péči o pacienty a zejména k včasnějšímu nástupu případné specializované léčby. Pedikérské pracoviště bývá místem, kde dochází k prvotnímu zá-

chytu podezřelých jevů na noze a chodidle, na které je klient upozorněn s doporučením k návštěvě lékaře, což přispívá ke snížení míry rizika poškození zdraví klientů, kteří by jinak adekvátní zdravotnickou pomoc nevyhledali (Obr. 1). Včasná diagnostika je zásadní zejména v případě maligního melanomu, kterého si klient na chodidle nemusí všimnout nebo může být mylně považován za subunguální hematoma.

V České republice dermatologové a pedikéři se specializací v podologii, kteří pracují výhradně s podologickým přístrojem (Obr. 2), spolupracují již dlouhodobě zejména v následujících oblastech:

**Udržování zdraví nohou, prevence a edukace pacienta.** Pedikér pomáhá s péčí o nehty, odstraňováním otlaků a hyperkeratóz, provádí masáže chodidel či exfoliace k podpoře celkového zlepšení stavu kůže. Některé kožní potíže lze vyřešit volně prodejným

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2024;18(1):35-38

<https://doi.org/10.36290/der.2024.005>

Článek přijat redakcí: 5. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 2. 2024

**Mgr. Jaroslav Fešar, MBA**

jaroslav.fesar@seznam.cz

Obr. 1. Pedikérsko-podologické pracoviště



Obr. 2. Podologický přístroj



Obr. 3. Nehtové rovnátko Ross Fraser



kosmetickým či medicínám prostředkem, např. k prevenci infekcí způsobených houbovým agens. Ale v mnoha případech je vhodné požádat o radu dermatologa, který může poskytnout doporučení ohledně produktů vhodných k řešení již probíhajících dermatologických onemocnění či na základě diagnózy a rozsahu defektu stanoví potřebnou léčbu na recept vázanými přípravky. Pedikér může poskytovat významnou preventivní péči např. osobám trpícím systémovými onemocněními projevujícími se na kůži nebo osobám postiženým diabetem, kdy lze pravidelnou kontrolou nohy a odborným ošetřením předcházet komplikacím spojeným s rozvojem syndromu diabetické nohy.

**Ošetření zarůstajících či stáčejících se nehtů.** V praxi se jedná o nejčastější oblast spolupráce. Snahou pedikéra se specializací v podologii je řešit zarostlý nehet ještě ve 2. stadiu, pokud možno konzervativně, tedy je-li taková možnost, vyhnout se chirurgickému zákroku (1). V současnosti existuje mnoho pokročilých neinvazivních a zejména nebolestivých postupů, které pedikér-podolog ovládá, z nichž nejvíce skloňovaná je **ortonyxie**, tedy aplikace nehtových rovnátek. Jedná se o aparátů různých typů, které jemnou silou působící dostatečně dlouhou dobu dokážou velmi účinně narovnávat zatoučené či zarostlé nehty, uvolňovat je z měkkých

tkání a zabezpečovat tak účinnou a efektivní nápravu, zejména z hlediska dlouhodobé perspektivy (Obr. 3). Mnoho případů vyžaduje z důvodu bakteriální infekce nejdříve podporu antibiotickou léčbou, kterou zajistí dermatolog. Stejně tak v případě úzké spolupráce může dermatolog před podologickým zásahem, spočívajícím v uvolňování vrstlých částí nehtu či jejich nadzvednutí pomocí např. podnehtových pružných trubiček, aplikovat lokální anestezii, je-li z důvodu bolestivosti ošetřovaného místa nezbytná, aby po zklidnění stavu mohlo být bez zbytečného odkladu nasazeno nehtové rovnátko. Pedikér-podolog provádět místní znecitlivění podkožní anestezii v žádném případě nesmí. Konzultace s lékařem je vhodná během celého procesu rovnání při jakýchkoliv potížích.

**Konzultace při chirurgických zákrocích.** I v případě chirurgického zásahu může v některých případech s pedikérem spolupracovat jak chirurg, tak dermatolog pro optimální výsledky a péči po takovém zákroku, při kterém je např. upraven postranní kožní val nebo snesena část vrstlého nehtu a k jeho další nápravě má být aplikováno rovnátko.

**Onemocnění kůže a nehtů.** Pedikér se nejčastěji setkává s **dermatomykózami** vyskytujícími se mezi prsty, na nehtech nebo na chodidlech s typickými kožními příznaky zahrnujícími svědění, zčervenání a olupování

kůže, či paronychií, tedy zánětem nehtového lůžka nebo jeho okolí, nejčastěji způsobeným bakteriální či houbovou infekcí. Vzhledem k podobným klinickým projevům infekčních a neinfekčních onemocnění kůže a nehtů ale nebývá možné bez předchozího posouzení dermatologem konstatovat, o jaký případ se jedná (2). Školený pedikér by se však měl orientovat v problematice a v případě neinfekčních problémů kůže a nehtů doporučit vhodnou péči zabezpečující rekondici a přinášející úlevu. Jestliže se klient potýká s interdigitální mykózou, po konzultaci s dermatologem může pedikér-podolog z hygienicky dobře udržovatelného materiálu vyrobít vhodný individuální **meziprstní korektor**, který oddělí stěsnané prstce a současně umožní větrání postiženého prostoru.

Pedikér může hrát významnou roli při péči o nehty postižené **onychomykózou**. Měl by být schopen rozpoznat příznaky plísňové infekce nehtů, které nejnepříjemněji zahrnují změny barvy nehtu, ztlustění, lámavost, třepivost nebo nepravidelný tvar. Důležité je klientovi o onemocnění poskytnout informace s poučením, jak k nákaze může dojít a jak zabránit dalšímu přenosu. Po určení diagnózy a terapie dermatologem může zkracování nehtu a odstranění jeho postižené části usnadnit léčbu a samozřejmě zlepšuje celkový vzhled nehtů. Je nutné tyto úkony provádět opatrně,

aby nedošlo k dalším zraněním nebo šíření infekce. Na základě zkušeností může pedikér doporučit klientovi vhodné doplňkové antymykotické přípravky, které pomáhají zmírňovat příznaky plísně, zlepšovat stav nehtů a udržovat hygienu obuvi a ponožek. Pedikér by měl klientovi doporučit konzultaci s dermatologem pro přesnou diagnózu a předepsání léčby zejména v případě, kdy se stav nelepší nebo se rychle zhoršuje. Zásadní skutečností je, že může v takových případech poskytovat potřebnou podporu a péči, ale případná léčba je vždy v gesci lékaře.

Prodláhané mykotické onemocnění může trvale změnit vzhled a strukturu nehtu a také ho omezit v růstu. Vzhledem ke skutečnosti, že nehet má i funkci ochrannou a estetickou, může školený pedikér po poradě s dermatologem zhotovit **náhradní nehtovou ploténku** ze speciálního materiálu, což bývá označováno také jako nehtová protetika (Obr. 4 a 5).

Pedikér se ve své praxi pravidelně setkává s mnoha neinfekčními onemocněními nehtů, jako je např. onychorrhexis, onychoschisis, onycholysis, onychomadesis nebo onychoclasis. Po určení diagnózy dermatologem a nastavení vhodné terapie lze s pomocí pedikérsko-podologických dovedností dosahovat lepších výsledků v kratším čase. Některé nehty je třeba v součinnosti se zdravotnickou péčí současně snižovat, povrch vyrovnávat, uhlazovat, v případě prasklin nehet zpevňovat či ho co nejdéle udržovat ve stavu, který bude minimalizovat vznik nežádoucích změn růstového koridoru či nehtového lůžka.

**Dermatitidy.** Je důležité zjistit, zda pékúra není v případě akutního stavu kontraindikována, jak dlouho potíže přetrvávají, jaký je průběh ekzému, jaká léčba byla dosud použita a stav kůže pečlivě vyhodnotit. V některých případech může být spolupráce s dermatologem nezbytná a pedikér by měl být schopen

komunikovat s lékařem ohledně stavu klientovy kůže a případných změn v průběhu péče. Musí dbát na vysoké hygienické standardy a zvýšenou opatrnost, aby minimalizoval riziko infekce a dalších komplikací.

Některé osoby mají sklony k extrémně suché kůži, což může vést k jejímu svědění a popraskání a tím opět k ulehčení vstupu infekcím. Na trhu je mnoho volně prodejných přípravků určených k péči o suchou pokožku, ale i tady je vhodná konzultace u dermatologa, který může potvrdit či vyloučit např. systémové onemocnění s kožními projevy či onemocnění s poruchou rohovění, u kterých je důležité včas a správně nastavit léčbu.

**Psoríáza.** V pedikérsko-podologických praxích je setkání s nehty a kůží postižené tímto chronickým autoimunitním onemocněním s poruchou rohovění dosti časté. Typickými projevy jsou zánětlivá šupinatá ložiska na kůži, nehty mohou změnit barvu, bývají tlustší, měkčí, křehčí s voskovým vzhledem s drobnými dolíčky. Pedikér musí při manipulaci s nohou postupovat opatrně, aby nedošlo k podráždění nebo zhoršení stavu, někdy je vhodné konzultovat kožní projev s dermatologem k vyloučení infekčního onemocnění.

Ošetření je nutné vždy provádět šetrně, nesnažit se odstraňovat ztvrdlou kůži razantními metodami, používat produkty k péči o citlivou pokožku a zamezit používání agresivních chemikálií a vůní, které by mohly kůži podráždit, a po ošetření klientovi doporučit vhodný hydratační krém nebo mast pomáhající příznaky psoriázy či jiných onemocnění zmírnit, zejména nepříjemné svědění, olupování a praskání. Vzhledem k tomu, že se jedná o onemocnění, která často klienta psychicky značně traumatizují, pedikér musí přistupovat k ošetření a konzultacím velmi citlivě. V každém případě je důležité si uvědomit, že co funguje u jednoho klienta, nemusí fungovat

u jiného, že je třeba pracovat s respektem ke klientovým individuálním potřebám a s ohledem na jeho celkový zdravotní stav.

**Bradavice.** Infekce viry, jako je lidský papilomavirus (HPV), mohou na nohách, zejména ploskách, způsobit vznik bradavic, které mohou být bolestivé a obtížně se odstraňují. Naprosto základní znalostí každého pedikéra je umět odlišit bradavici od kuřího oka a s bradavicemi v žádném případě nepracovat, vždy musí klienta odeslat na specializované zdravotnické pracoviště. Je však možné po domluvě s dermatologem později podologickým přístrojem z ložiska ošetřeného tekutým dusíkem obrušovat ztvrdlou krustu vzniklou po zákroku. V souvislosti s identifikací podezřelých výrůstků lze na tomto místě zmínit, že se v praxi pedikérsko-podologického pracoviště osvědčilo používání ručního dermatoskopu (Obr. 6).

**Hyperhidróza.** Nadměrné pocení je nejen velmi nepříjemným problémem, ale dovoluje také vytvářet ideální podmínky pro růst plísní a bakterií. Pokud se na ošetření dostaví klient, který trpí hyperhidrózou nohou, může to pro pedikéra představovat určitou výzvu, ale existují opatření, která mohou usnadnit péči a klientovi pomohou cítit se pohodlněji. U klientů s tímto postižením je důležitá velká dávka empatie ze strany ošetřovatele, kdy je zásadní pokusit se odhalit příčinu frustrujících obtíží. Pokud je hyperhidróza závažná, klient by měl navštívit dermatologa. Pedikér použije antiseptické roztoky na nohy, produkty pro citlivé či nadměrně se potící nohy a při ošetření je třeba vyvarovat se příliš agresivních postupů, aby se minimalizovalo riziko poranění. Klientovi lze poradit používání speciálních produktů k domácí péči, jako jsou deodoranty nebo pudry, stélky do bot absorbující nadbytečnou vlhkost a používání některého z prostředků k vysušování vnitřní části obuvi.

Obr. 4. Náhrada nehtové ploténky – před



Obr. 5. Náhrada nehtové ploténky – po



Obr. 6. Dermatoskop v rukou pedikérky



**Cévní problémy.** Nejčastěji se lze v praxi setkat s žilní nedostatečností či diabetem s cévními komplikacemi. Jejich projevem mohou být otoky, bolesti nebo barevné změny na kůži. Role pedikéra v tomto případě spočívá v poskytování specifické péče, včetně pravidelné kontroly kůže a nehtů. V žádném případě nesmí provádět ošetření případných defektů. Je důležité, aby měl dostatečné zkušenosti a znalosti ohledně péče o klienty s cévními obtížemi a aby manipulace s postiženými končetinami a ošetření probíhaly se zvýšenou obezřetností. V případě potřeby je k zajištění optimální péče nutné úzce spolupracovat s dalšími lékařskými specialisty, jako jsou cévní chirurgové, internisté nebo diabetologové (3).

Za určitých okolností může dojít k vytvoření vředu či otevřené rány, obvykle u jedinců s onemocněním diabetes mellitus nebo chronickými cévními problémy. Vedle dermatologie je v tomto případě diabetologie další klíčovou spolupracující lékařskou specializací. Odborník v oblasti preventivní péče o nohy v žádném případě nesmí pracovat na místě, kde se nachází otevřený defekt. Je žádoucí prohlubovat vědomosti týkající se péče o rizikovou nohu diabetiků a nabyté znalosti uplatňovat v praxi.

### Závěr

Spolupráce dermatologie a podologie přináší osobám trpícím onemocněními kůže

a nehtů na nohou významné benefity. Je důležité, aby byla dále úspěšně rozvíjena a stála na vzájemném respektu, efektivní komunikaci a mezioborovém vzdělávání. Stále existuje značná část odborné i laické veřejnosti, která o nadstavbových podologických dovednostech školených pedikérů a možnostech jejich pomoci nemá dostatečné povědomí. Kombinace znalostí a dovedností z různých oborů umožňuje poskytovat komplexní a účinnou péči, která se zaměřuje nejen na symptomy, ale i na příčiny obtíží a bezpochyby je důležitým aspektem cesty k dosažení lepšího zdraví kůže a nohou, a tím i k celkovému zvýšení kvality života klientů – pacientů.

### LITERATURA

1. Haneke E. Controversies in the Treatment of Ingrown Nails. *Dermatology Research and Practice*. 2012;1-12.
2. Shemer A, Gupta AK, Farhi R, et al. When is onychomycosis

onychomycosis? A cross-sectional study of fungi in normal-appearing nails. *British Journal of Dermatology*. 2015;72(2): 380-383.

3. Bordier L, Garcia C, Masclat Bertrand C, et al. Diabetic foot: an example of the need for multidisciplinary management. *Médecine et chirurgie du pied*. 2007;23(3):94-103.

# HRADECKÉ DERMATOVENEROLOGICKÉ DNY 2024

## II. ročník

Datum konání: **9. - 10. 10. 2024**

Místo konání: **Hotel a kongresové centrum Nové Adalbertinum  
Velké nám. 32, Hradec Králové, ČR**

Pořadatel: **Klinika nemocí kožních a pohlavních  
Fakultní nemocnice Hradec Králové, ČR**

Organizátor: **SIGNIFY production s. r. o.**



odkaz na registraci

**Témata lékařská sekce:** Dermatologická onkologie - Dětská dermatologie - Imunologie - Autoimunitní onemocnění - Psoriáza a závažné dermatózy - Problematika STI - Kazuistická sdělení

**Témata sesterská sekce:** Lymfologie - Venerologie - Edukace - Hojení ran - Dospělá i dětská dermatologie

Registrace nutná on-line na adrese: <https://www.signify.cz/hradecke-dermatovenerologicke-dny-2024/>

Více informací:

E-mail

Tel.

[info@signify.cz](mailto:info@signify.cz)

+420 602 392 583

# Morbus Hailey-Hailey

MUDr. Eliška Langerová

Dermatologická ambulance, Olomouc

Morbus Hailey-Hailey, benigní familiární pemfigus, je chronická autozomálně dominantní akantolytická genodermatóza charakterizovaná tvorbou plihých puchýřů a erozí v intertriginózních lokalizacích. V chronických lézích dochází ke tvorbě erytematózních plaků, vlhkých vegetací, bolestivých fisur a ložiska nepříjemně zapáchají. Průběh onemocnění je remitující, relabující, se zhoršením v letních měsících. Mezi provokační faktory vedoucí ke zhoršení onemocnění patří UV záření, mechanické dráždění, pocení, infekce, stres, hormonální změny. Postižení jsou nejčastěji lidé ve věku 30–40 let, bez predilekce rasy a pohlaví. Pozitivní rodinná anamnéza je až u 70 % pacientů. Defekt v genu ATP2C1 na 3. chromozomu je zodpovědný za dysregulaci Ca<sup>2+</sup> transportu v buňce s narušením keratinocytových vazeb s následnou akantolýzou v celé šíři epidermis s ojedinělým zachováním intaktních vazeb mezi keratinocyty, tvorbou suprabazálních štěrbin a s typickým histologickým obrazem podobajícím se rozpadající se cihlové zdi. V terapii využíváme lokální kortikosteroidy, antibiotika, antimykotika, kombinované preparáty, lokální imunomodulátory, celkově podáváme kortikosteroidy, antibiotika, antimykotika, antivirotika a tzv. DMARD's (disease-modifying antirheumatic drugs). Z fyzikálních metod doplňujeme terapii o laserové ošetření, aplikaci botulotoxinu, fototerapii, dermabrazi, chirurgické řešení. V následujícím kazuistickém sdělení jsou popsány 2 klinické případy pacientů léčených v naší ambulanci.

**Klíčová slova:** morbus Hailey-Hailey, genodermatóza, ATP2C1, akantolýza, relabující-remitující průběh.

## Morbus Hailey-Hailey

Morbus Hailey-Hailey, benign familiar pemfigus, is a chronic autosomal dominant acantholytic dermatosis, which is characterised by flaccid bullae in the intertriginous areas that rupture easily. In chronic lesions appear erythematous plaques, moist vegetations, painful fissures and lesions are malodorous. Disease has relapsing-remitting course, with worsening during the summer. Trigger factors are UV light, friction, sweating, infection, stress, hormonal changes. It affects mainly people in their 30's–40's, without sex or racial predominance. Positive family history is in 70 % of cases. Defect in ATP2C1 gene, localised at 3<sup>rd</sup> chromosome is responsible for dysregulation of Ca<sup>2+</sup> transport in cells, which influences keratinocytic adhesion, followed by acantholysis throughout the whole epidermis with formation of suprabasal clefting and with a typical histological picture of dilapidated brick wall. For treatment we use topical corticosteroids, antibiotics, antimycotics, combined topical treatment, local immunomodulators. Systemically we use corticosteroids, antibiotics, antimycotics, antivirotics and disease-modifying antirheumatic drugs. Patients can as well undergo laser therapy, phototherapy, botulotoxin A injections, dermabrasion and other surgical methods. In a following case report we present 2 cases of patients with Hailey-Hailey disease treated in our dermatological office.

**Key words:** Morbus Hailey-Hailey, genodermatosis, ATP2C1, acantholysis, relapsing-remitting course.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2024;18(1):39-43

<https://doi.org/10.36290/der.2024.006>

Článek přijat redakcí: 31. 10. 2023

Článek přijat k tisku: 16. 11. 2023

MUDr. Eliška Langerová

[eliska.langerova@gmail.com](mailto:eliska.langerova@gmail.com)

Morbus Hailey-Hailey, benigní familiární pemfigus, (HHD – Hailey-Hailey Disease) je vzácná chronická autozomálně dominantně dědičná choroba charakterizovaná tvorbou symetrických puchýřů a následně erozí v oblastech mechanického tření a velkých kožních záhybů. Jedná se o genodermatózu s úplnou penetrací, ale variabilní expresí mezi členy postižených rodin. Negativní rodinná anamnéza je u 15–30% pacientů (1). HHD je podmíněna poruchou transportu  $Ca^{2+}$  iontů v buňce vedoucí k porušené soudržnosti keratinocytů, projevující se rozsáhlou intraepidermální akantolýzou (1, 2, 3). HHD byla poprvé popsána v roce 1939 Howardem a Hughem Hailey (1, 3). Již před nimi byla HHD popsána, ale jako epidermolysis bullosa simplex, Gougerotem a Allém (1). Onemocnění se manifestuje od pozdní puberty, od 30 do 40 let věku, ale byly také popsány případy pozdního výskytu HHD u starších osob (50+) a časného výskytu, u 5měsíčního chlapce s atypickými kožními lézemi a prokázanou mutací ATP2C1 (1, 4, 5). Prevalence onemocnění je neznámá, ale předpokládá se obdobná jako u Darierovy choroby tj. 1:50 000 (1, 2, 6). Obě pohlaví jsou postižena rovnoměrně, bez rasové predilekce. Přesný mechanismus akantolýzy u HHD je komplexní a zůstává nejasný (1). Byl prokázán genetický defekt v proteinu  $Ca^{2+}$  pumpy. Mutace  $Ca^{2+}$  pumpy je v genu ATP2C1, gen je lokalizovaný na chromozomu 3 (3q21-q24). Gen ATP2C1 kóduje hSPCA1 (human secretory – pathway  $Ca^{2+}/Mn^{2+}$  ATPase isoform 1), která je dysfunkční a způsobuje neúměrné uvolňování  $Ca^{2+}$  z Golgiho tělíska a endoplazmatického retikula (1, 3). Regulace cytozolového  $Ca^{2+}$  je snižena v keratinocytech pacientů s HHD a vede ke zvýšené intracelulární koncentraci  $Ca^{2+}$  a snížené hladině  $Ca^{2+}$  v Golgiho komplexu (1). Nízká hladina  $Ca^{2+}$  v Golgiho komplexu ovlivňuje zpracování proteinů včetně adhezivních molekul a snížená hladina ATP v keratinocytech narušuje organizaci aktinu v zonula adherens (2, 6). Bylo popsáno více než 214 mutací v genu ATP2C1 u pacientů s HHD. Výrazná fenotypová variabilita uvnitř a mezi jednotlivými rodinami naznačuje výrazný podíl faktorů zevního prostředí (epigenetických faktorů) na propuknutí

a průběh onemocnění (1). Mezi provokační faktory patří teplo, pocení, vlhkost, tření, UV záření, infekce, jiné dermatitidy, alergie, stres, hormonální změny (menstruace, těhotenství, atd.) (2).

Typické kožní léze se u pacientů s HHD vyskytují v místech mechanického tření, intertriginózních lokalizacích, zahrnující laterální, zadní stranu krku a velké záhyby kůže (oblast podpaží, pod prsy, třísla, hráz, šourek, pochva a intergluteální oblast). HHD se primárně projevuje plihými puchýřky až bulami vysévajícími se na normální nebo erytematózní spodině, které jednoduše praskají a zanechávají rozsáhlé erodované plochy, překrývající se drobnými krustoskvamami. Ty se lehce odlučují a zanechávají vlhnuocí eroze. Léze se rozšiřují do periferie s aktivním vezikulo-bulózním lemem a centrálně se hojí. Splýváním ložisek vznikají circinární projevy. U chronických lézí dochází k tvorbě erytematózních plaků, vlhkých vegetací a bolestivých fisur, ragád vzhledem připomínajícího prašnou silnici vysychající po dešti (1, 2, 4). Léze jsou symetrické, bilaterální, diseminace projevů je vzácná. U 70% pacientů jsou přítomny bělavé pruhy na nehtech, longitudinální leukonychia. Dále na rukou a nohou může být přítomna palmoplantární punktátní keratodermie. Na sliznicích (sliznice dutiny ústní, jícnu, vaginální sliznice a spojivka) můžeme nacházet bělavé papulky, ložiska podobná leukoplakii, ale tyto projevy bývají vzácné. Žádné mimokožní projevy nebyly u HHD prokázány (1, 2). Vzácně se vyskytují segmentální formy HHD, typ 1 a 2, s projevy orientovanými v pruhu podél Blasheho linií (1). Průběh onemocnění je remitující relabující, se zhoršením zpravidla v létě s možnými remisemi trvajícími i léta. Mezi provokační faktory patří již výše zmíněné mechanické dráždění, UV záření, pocení, infekce, jiné dermatitidy, hormonální vlivy, stres. Projevy se v případě nekomplikovaného průběhu hojí hyperpigmentacemi bez jizvení (1, 7). Až u 80% pacientů s HHD dochází k sekundární bakteriální, mykotické nástavbě s tvorbou vegetujících zápachajících plaků, vzácně dochází k formování abscesů nebo ke vzniku cellulitidy (3, 4). Mezi další komplikace patří virové infekce, HSV viry, s herpetikací

projevů (7). Subjektivně projevy svědí, pálí, bolí a obtěžují nepříjemným zápachem (1).

Diagnóza je stanovena na základě klinického obrazu, průběhu onemocnění, rodinné anamnézy a histologického vyšetření. Histologicky nacházíme typický obraz rozpadající se cihlové zdi, rozsáhlá akantolýza postihuje celou šíři, nebo alespoň spodní polovinu epidermis, s malým množstvím zachovaných intercelulárních vazeb. Dochází k tvorbě suprabazálních štěrbin. Epitel adnex není akantolýzou postižen. Dyskeratóza nemusí být přítomna, pokud je, tak pouze mírná a vzácně se vyskytují buňky typu corps ronds. Elongované dermální papily se prodlužují do lakun a mají zachovalou jednu vrstvu bazálních keratinocytů. V povrchové vrstvě dermis může být přítomen nevýrazný perivaskulární mononukleární infiltrát. V chronických lézích dochází k epidermální hyperplazii s ortho- a parakeratózou. Vyšetření pomocí přímé imunofluorescence je negativní a je nápomocné v diferenciální diagnostice autoimunitních puchýřnatých onemocnění (1, 2, 8, 9). Diferenciálně diagnosticky zvažujeme například pemfigus vegetans, intertrigo, erythrasma, candidiasis, kontaktní dermatitis (2, 3).

Neexistuje kauzální léčba HHD, ale účelem terapie je snížit morbiditu a předcházet komplikacím (3, 7). Lokálně aplikujeme antiseptické obklady, kortikosteroidy, antibiotika, kombinovaná kortikosteroidní a antibiotická externa, antimykotika, vitamin D (calcipotriol), lokální imunomodulátory (tacrolimus, pimecrolimus). V celkové terapii podáváme intervalově kortikosteroidy, antibiotika, antimykotika, antivirotika, retinoidy, DMARD's (disease-modifying antirheumatic drugs – dapson, metotrexát, cyklosporin A, naltrexone). Z fyzikálních metod terapie využíváme aplikaci botulotoxinu A ke snížení pocení, chirurgické excize, grafting, dermabrazi,  $CO_2$  laser, fotodynamickou terapii, radioterapii, fototerapii (PUVA, UVB 311) (9–13). Neméně důležitá je edukace pacientů se zaměřením na prevenci s vyloučením provokačních faktorů, jako je spálení na slunci, aktivity spojené s nadměrným pocením a třením a další režimová opatření. Je vhodné udržovat intertriginózní lokalizace posušené, aplikovat antiseptika k eliminaci sekundární

bakteriální, mykotické nástavby, nosit volné, oblečení a udržovat přiměřenou tělesnou hmotnost.

### Kazuistika č. 1

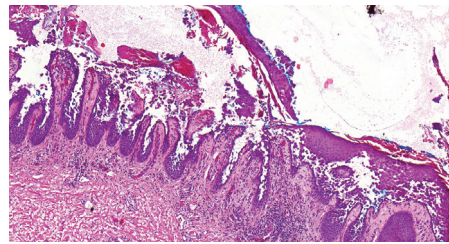
Pacientka, rok narození 1989, léčená od kojeneckého věku pro atopický ekzém, jinak zdravá, se dostavila k nám do ambulance v létě roku 2014 pro 3 roky intermitentně recidivující erytémové plochy v podpaží. Atopický ekzém byl u pacientky v dětství v predilekčních flexurálních lokalizacích. Projevy atopického ekzému byly mírné a následně v období puberty ekzém úplně vymizel. Rodinná anamnéza stran dalších kožních onemocnění byla negativní mimo atopického ekzému. Nynější obtíže se objevily u pacientky po porodu, ve 24 letech, kdy se objevila mokvající zánětlivá infiltrovaná ložiska v oblasti obou axil, pod prsy, v tříšlech a v oblasti pubes. Lokálně aplikované kortikosteroidy byly bez většího efektu, výrazně lepší efekt měla terapie lokálními imunomodulátory, tacrolimus 0,03% a 0,1% mast. Následně v průběhu další gravidity v letech 2017/2018 došlo k opětovné exacerbaci projevů s maximem zhoršení po porodu v roce 2018, kdy se pacientka znovu dostavila k nám do ambulance. Klinicky byly přítomny erytémové infiltrované plochy v obou loketních jamkách, axilách a pod prsy. Ložiska byla ostře ohraničená s krustoskvamami na povrchu, bez mokvání. Dle klinického nálezu a průběhu onemocnění byla zvažována diagnóza familiární benigní pemfigus (m. Hailey-Hailey), diferenciálně diagnosticky pemfigus vegetans. V lednu roku 2019 s další progresí lokálního nálezu byla provedena probatorní excize z ložiska na laterální straně krku vpravo s histologickou verifikací diagnózy morbus Hailey-Hailey.

**Mikroskopický nález:** hyperkeratóza, parakeratóza, značná akantóza, akantolytická dyskeratóza s převažující složkou akantolytickou, v horním korigu perivaskulárně středně husté infiltráty lymfocytů s příměsí plazmocytů, polynukleárů, eozinofilů a melanofágů. **Závěr:** morbus Hailey-Hailey

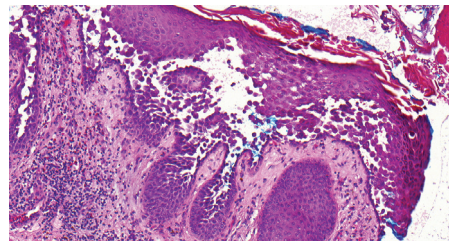
PIF: IgA – negativní, IgG – negativní, IgM – negativní, C3 – negativní, fibrinogen – nespecifická pozitivita kolem cév.

doc. MUDr. Lumír Pock, CSc.

**Histologie obr. 1.** Mohutná akantolyza vedoucí k dezintegraci akantotické epidermis (doc. MUDr. Lumír Pock, CSc., Biopstická laboratoř, s. r. o., Plzeň)



**Histologie obr. 2.** Akantolyza sahá od stratum basale vysoko do stratum spinosum. V papilách koria je infiltrát lymfocytů s eozinofily (levý dolní roh), dyskeratóza je vyjádřena méně intenzivně (doc. MUDr. Lumír Pock, CSc., pravý horní roh) (Biopstická laboratoř, s. r. o., Plzeň)

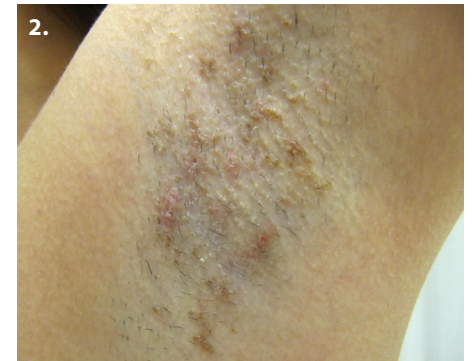


Průběh onemocnění byl u pacientky remitující relabující, s výrazným zhoršením v průběhu léta a v průběhu těhotenství a po porodech. V lokální terapii byly dle aktuálního kožního nálezu používány lokální antibiotické masti (Framykoin ung), lokální antimykotika (Imazol crm pst), lokální antiseptické roztoky (Cyteal drm sol), lokální imunomodulátory (Protopic 0,03% ung, Elidel crm), lokální kortikosteroidy (Beloderm crm, Dermovate ung.), terapie byla opakovaně doplněna v případě nutnosti o celková antibiotika s efektem (azithromycin, augmentin, doxycyklin). Z důvodu výrazného zhoršení byla pacientka v červnu roku 2022 hospitalizována na kožním oddělení v nemocnici s nasazením celkových kortikosteroidů, Prednison 20 mg v úvodní dávce s postupným vysazením v průběhu 2 měsíců. Následně v období zimy roku 2022 došlo u pacientky k opětovnému zlepšení lokálního nálezu a pacientka byla dále ponechána pouze na lokální terapii.

### Kazuistika č. 2

Pacient, rok narození 1989, se dostavil k nám do ambulance v létě roku 2014 pro rok trvající kožní obtíže v oblasti axil. Pacient byl jinak zdravý, s ničím se neléčil, bez atopické diatézy a anamnéza stran dal-

**Obr. 1–3.** První projevy u pacientky v létě 2014 – séropapuly v podpaží a pod prsy



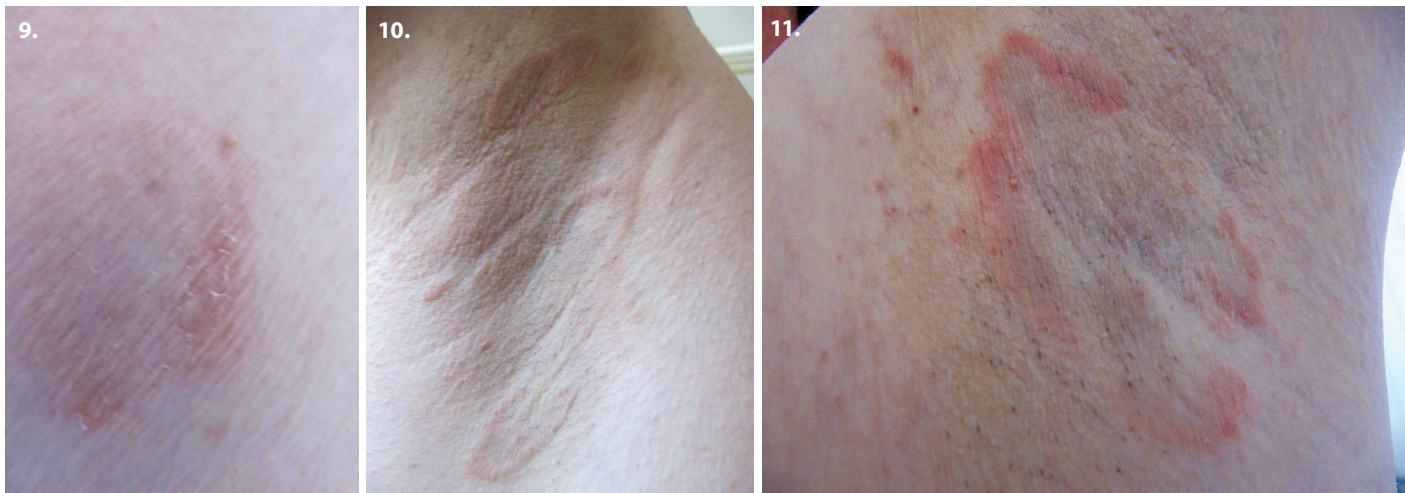
**Obr. 4–5.** Relaps onemocnění v průběhu gravidity v roce 2018. Erytematózní plaky v pravé axile a séropapulky vlevo



**Obr. 6–8.** Progrese lokálního nálezu po porodu, před provedením probatorní exize v 1/2019 z ložiska na krku. Plihé puchýřky na erytematózní spodině v podpaží, v tříslech a na krku vpravo



**Obr. 9–11.** Stav po ukončení terapie celkovými kortikosteroidy v roce 2022



ších kožních obtíží byla doposud negativní. Rodinná anamnéza byla taktéž negativní. První projevy se objevily u pacienta ve věku 23 let, v létě roku 2013, v oblasti axil, kde byly přítomny ojedinělé séropapuly. Pacient aplikoval zásypy, které projevy posušily, ale následně docházelo k tvorbě drobných bolestivých erozí. Přes zimu došlo k regresí projevů. Při první kontrole v naší ambulanci v červenci roku 2014 byla v centrálních partiích obou axil infiltrovaná erytemová ložiska, na povrchu bělavá s živě červenými erozemi, ojediněle s medovými krustami. Klinický nálezn imponoval jako pemfigus vegetans v diferenciaci diagnostice byl zvažován morbus Hailey-Hailey. Lokálně byly aplikovány kortikosteroidy (Locoid crm) s velmi dobrým klinickým efektem a regresí obtíží. K výraznějšímu zhoršení klinického nálezu došlo v létě roku 2020, kdy byla následně provedena biopsie s verifikací diagnózy morbus Hailey-Hailey.

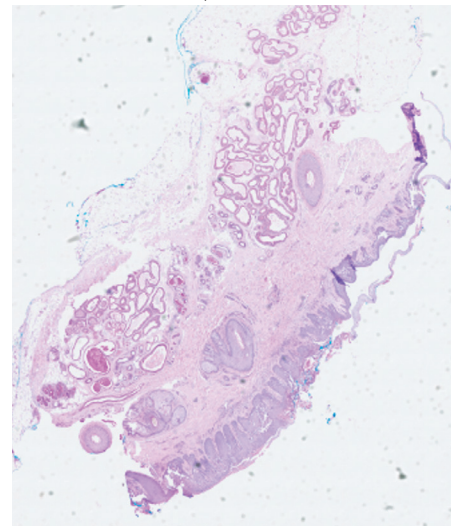
*Mikroskopický nálezn:* kožní částka krytá akantoticky rozšířeným povrchovým epitelem,

ve kterém nacházíme akantolýzu, která postihuje fokálně celou šíři povrchového epitelu a vzbuzuje dojem tzv. rozpadající se cihlové zdi. Na povrchu je výraznější hyperparakeratóza. Subepiteliálně nacházíme chronickou zánětlivou celulizaci na úrovni papilární dermis perivaskulárně. Na spodině excize nacházíme četné apokrinální žlásky. **Závěr:** zastižený morfologický obraz je kompatibilní s klinicky uvedenou diagnózou morbus Hailey-Hailey.

*PIF:* IgA, IgM, IgG, C3, fibrinogen – bez specifické positivity. *Hodnotila:* prof. MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D.

U pacienta docházelo k opětovnému zhoršování klinického obrazu na jaře s ústupem obtíží na podzim. Kombinovaná lokální terapie byla s dostačujícím efektem. V roce 2023 již v zimních měsících došlo k výraznějšímu zhoršení a pro neuspokojivý nálezn při lokální terapii byla zahájena v dubnu 2023 terapie celkovými kortikosteroidy, byl nasazen Prednison v úvodní dávce 25 mg denně s postupným pozvolným snižováním dávky. V létě při pobytu u moře došlo

**Histologie obr. 3.** *Hodnotila:* prof. MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D., Biopstická laboratoř, s. r. o., Plzeň



k výrazné exacerbaci projevů s mokváním v oblasti třísel, scrota a v levé axile s nutností opětovného navýšení Prednisonu na 10 mg denně. Nyní dávku celkových kortikosteroidů vzhledem k pěknému klinickému náleznu opět postupně snižujeme. V plánu je úplné vysazení celkově podávaných kor-

tikosteroidů s přechodem pouze na lokální terapii s eventuálním využitím dalších možností celkové a fyzikální terapie v budoucnu v případě relapsu.

## Diskuze

Přestože se jedná o benigní onemocnění se spontánními i léta trvajícímí remisemi, má HHD zásadní dopad na kvalitu života pacientů. Mezi hlavní symptomy snižující kvalitu života pacientů patří pálení, bolest, svědění a zápach vycházející z lézí. Tyto projevy výrazně ovlivňují psychický stav pacientů a jejich sociální začleňování. Průměrné DLQI u pacientů s HHD je obdobné jako u pacientů s psoriázou (1). Vzhledem k tomu, že se pacienti za své onemocnění stydí, nesvěří se se svými obtížemi ani svým nejbližším a rodinná anamnéza tak bývá často negativní, jako tomu mohlo být i u našich dvou pacientů.

**Obr. 12-15.** Erytematózní plaky, vlhké vegetace, bolestivé fisury/ragády v oblasti třísel, scrota a podpaží u pacienta při relapsu po pobytu u moře v létě 2023



Autoři děkují za laskavé poskytnutí histologických snímků a spolupráci panu doc. MUDr. L. Pockovi, CSc., a prof. MUDr. D. Kacerovské, Ph.D. (Bioptická laboratoř, s. r. o., Plzeň).

## LITERATURA

1. Konstantinou MP, Krasagakis K. Benign Familial Pemphigus (Hailey-Hailey Disease). Available from: [www.ncbi.nlm.gov/books/NBK585136/](http://www.ncbi.nlm.gov/books/NBK585136/).
2. Plzáková Z, Štork J, Šlajsová M. Morbus Darier a příbuzné dermatózy. Čes-slov Derm. 2010;85(6):309-316.
3. Helm TN, Elston DM. Familial Benign Pemphigus (Hailey-Hailey Disease) available: [emedicine.medscape.com/article/1063224](http://emedicine.medscape.com/article/1063224).
4. Patel VM, Rubins S, Schwartz R, et al. Hailey-Hailey Disease: A Diagnostic Challenge. Cutis. 2019;103:157-159.
5. Xu Z, Zhang L, et al. A Case of Hailey-Hailey Disease in an Infant With a New ATP2C1 Gene Mutation. Pediatr Dermatol. 2011;28(2):165-168.

tol. 2011;28(2):165-168.

6. Nair AP, Joseph S, Lakshmi R, et al. Hailey-Hailey Disease – A Case Report. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2020;13(9):4-5.
7. Lamb S. Benign Familial Pemphigus. Available from: [dermnetnz.org/topics/benign-familial-pemphigus](http://dermnetnz.org/topics/benign-familial-pemphigus).
8. Ohata CH. The Best Diagnosis is: Hailey-Hailey. Dermatopathology Diagnosis Discussion. 2014;94:32-34.
9. Narbutt J, Chrusciel A, Rychter A, et al. Persistent Improvement of Previously Recalcitrant Hailey-Hailey Disease with Electron Beam Radiotherapy. Acta Derm Venereol. 2010;90:179-182.

10. Berezo AL, Moya AI, Martínez AA. Refractory Hailey-Hailey Disease That Respond Well to Photodynamic Therapy. Actas Dermosifiliogr. 2015;106:852-854.
11. Vilela V, Carvalho C, et al. Treatment of the Hailey-Hailey Disease with fractional CO2 laser: a three case series. Surg Cosmet Dermatol. 2017;9(1):91-93.
12. Lapa T, Breslavet M. Treatment of Hailey-Hailey disease with narrowband phototherapy and acitretin: A case report. JCMS Case Reports. 2019;7:1-3.
13. Salas-Marquez C, Boixeda de Miguel JP, Del Boz González J. Laser Therapy for Hailey-Hailey Disease: A Series of 7 Cases. Actas Dermosifiliogr. 2022;113:T207-209.

# Připravujeme do Dermatologie pro praxi

2024

2

- **Přehledové články** – Infekce vyvolané mykobakteriemi III, Vliv cílené léčby BRAF a MEK inhibitory na imunitní systém u metastazujícího melanomu, Kožní nežádoucí účinky systémové léčby melanomu, Psoriáza a její léčba, Pohlavně přenosné nemoci u dospívajících, Mikrobiom u atopického ekzému v praxi
- **Sdělení z praxe** – Možnosti radioterapie BCC a SCC, Recidivující impetigo obličeje, Rosacea fulminans, Psoriáza nehtů a její psychosociální dopad na pacienta
- **Pro sestry** – Roztoky v hojení ran

Informace z kongresu, o připravovaných knižních novinkách, aktuality z oboru a mnoho dalšího...

▼  
VYJDE  
V  
ČERVNU

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# Bimekizumab u pacientky s psoriázou a psoriatickou artritidou

MUDr. Marie Jandová, Ph.D.

Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN a LF UK v Hradci Králové

Prezentujeme kazuistiku 69leté pacientky s psoriázou a psoriatickou artritidou, která byla léčena několika biologickými preparáty od r. 2007. V současné době užívá bimekizumab s výborným efektem na kožní projevy, ale s nedostačujícím efektem na kloubní obtíže.

**Klíčová slova:** psoriáza, psoriatická artritida.

## Bimekizumab in patient with psoriasis and psoriatic arthritis

We present a case report of a 69-year-old female patient with psoriasis and psoriatic arthritis, who has been treated with several biological agents since 2007. Currently, she is taking bimekizumab with excellent efficacy on skin manifestations, but with inadequate effect on joint issues.

**Key words:** psoriasis, psoriatic arthritis.

## Úvod

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění kůže, na jehož rozvoji, udržování a exacerbacích se podílí faktory genetické, epigenetické a environmentální. Klíčovou roli v patogenezi hraje IL-23/IL-17 (1). Výsledkem je nadprodukce TNF $\alpha$ , IL-12 a IL-23, které vedou k aktivaci Th1 a Th17 lymfocytů, sekreci prozánětlivých cytokinů (zejména IL-17) a produkci antimikrobiálních peptidů a chemokinů podílejících se na rozvoji zánětu (1). Tento chronický subklinický systémový zánět souvisí se vznikem komorbidit psoriázy, jako je například diabetes mellitus, metabolický syndrom, kardiovaskulární nemoci, deprese nebo psoriatická artritida.

## Přehled

Pacientka narozená v r. 1955 má lupénku od r. 1998. Kromě psoriázy se léčí pro diagnózy: psoriatická spondylartritida (polyartralgie, oboustranná sakroileitida, mírné zánětlivé změny C, Th, L páteře, erozivní změny ručních kloubů, entezopatie, HLA B27 negativní, artritida pravého TC skloubení), incipientní oboustranná koxartróza, osteochondróza dis-

ku L5/S1 rtg, UZ obraz jaterní steatózy, hepatopatie a dyspepsie po metotrexátu (2000), hypertenzní nemoc, refluxní ezofagitida a je po totální endoprotéze kolene vpravo 1/2023. Dlouhodobě užívá indapamid, valsartan, nimesulid, omeprazol a tramadol/paracetamol. V anamnéze má alergii na cefalosporin, azitromycin. Dříve pracovala jako servírka, nyní je ve starobním důchodu. V rodině se lupénka vyskytla u sestry, ale jen na nártu levé nohy. Váží 93 kg, měří 174 cm.

Lupénka se u ní objevila ve kštici a postupně se šířila na celé tělo. Zpočátku byla léčena lokálně, systémovými kortikoidy, v r. 1997/98 acitretinem, který byl pro zarudnutí kůže vysazen. Poté opakovaně absolvovala Goeckermannovu kúru (5% pix mast + horské slunce) a lázeňské pobyty. V roce 2000 během hospitalizace byla zahájena terapie methotrexátem v dávce 7,5 mg týdně, později 15 mg týdně. Pro zažívací obtíže, hepatopatii a zhoršování lokálního nálezu byla léčba methotrexátem ukončena v 1/2001. Opět absolvovala lázeňské pobyty a foterapii PUVA (UVA + psoralen) za hospitalizace. Od roku 2003 je zároveň sledována v revmatologické

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2024;18(1):44-47

<https://doi.org/10.36290/der.2024.007>

Článek přijat redakcí: 10. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 28. 2. 2024

MUDr. Marie Jandová, Ph.D.

marie.jandova@fnhk.cz

ÚHRADA  
od 1. 11. 2022  
LOŽISKOVÁ  
PSORIÁZA<sup>1\*</sup>

NYNÍ  
SCHVÁLENO  
PRO PsA  
A axSpA<sup>2</sup>

# DEJTE PSORIÁZE SBOHEM

S VÝHLEDEM ÚPLNÉHO, RYCHLÉHO A TRVALÉHO ZHOJENÍ KŮŽE<sup>2#</sup>

<sup>#</sup> 84 % pacientů dosáhlo koprimárních cílových parametrů PASI 90 a IGA 0/1 v 16. týdnu a 71 % dosáhlo PASI 75 po 4 týdnech od první dávky. 58 % pacientů také dosáhlo PASI 100 v 16. týdnu a 88 % z těchto pacientů si tento výsledek udrželi v 52. týdnu.<sup>2</sup>

 **Bimzelx**<sup>®</sup>  
(bimekizumab)

VÝJIMEČNÁ  
PŘÍLEŽITOST PRO PACIENTY<sup>†</sup>

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**Zkrácená informace o přípravku • Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje bimekizumabum 160 mg v 1 ml. **Indikace:** *Ložisková psoriáza:* Léčba středně těžké až těžké formy ložiskové psoriázy u dospělých, u nichž je indikována systémová léčba. *Psoriatická artritida:* Jako monoterapie nebo v kombinaci s methotrexátem, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých s neadekvátní odpovědí nebo netolerancí na jeden nebo více chorobu modifikujících antirevmatických léků (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD). *Axiální spondylartritida: Neradiografická axiální spondylartritida:* Léčba dospělých s aktivní neradiografickou axiální spondylartritidou s objektivními známkami zánětu, jak je indikováno zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo magnetickou rezonancí (MRI), kteří nereagují adekvátně nebo netolerují steroidní protizánětlivé léky (NSAID). *Ankylozující spondylitida:* Léčba dospělých s aktivní ankylozující spondylitidou, kteří nereagují adekvátně nebo netolerují konvenční léčbu. **Dávkování:** *Ložisková psoriáza:* Doporučená dávka pro dospělé pacienty s ložiskovou psoriázou je 320 mg (podaných jako 2 subkutánní injekce po 160 mg) v 0., 4., 8., 12., 16. týdnu a poté každých 8 týdnů. *Psoriatická artritida:* Doporučená dávka pro dospělé pacienty s aktivní psoriatickou artritidou je 160 mg (podávaných jako 1 subkutánní injekce po 160 mg) každé 4 týdny. Více informací naleznete v SPC. Pacientů s psoriatickou artritidou a zároveň ložiskovou psoriázou. *Axiální spondylartritida:* Doporučená dávka pro dospělé pacienty s axiální spondylartritidou je 160 mg (podává se jako 1 subkutánní injekce) každé 4 týdny. *Pacienti s nadváhou:* U některých pacientů s ložiskovou psoriázou (včetně psoriatické artritidy s spolu se středně závažnou až závažnou psoriázou) a tělesnou hmotností  $\geq 120$  kg, kteří nedosáhli kompletního zhojení kůže v 16. týdnu, může dávka 320 mg každé čtyři týdny (Q4W) po prvních 16 týdnech léčby dále zlepšit odezvu na léčbu po 16. týdnu. Úprava dávky u *starších pacientů (65 let a starší)* a u pacientů *s poruchou funkce ledvin nebo jater* není nutná. **Způsob podání:** Tento léčivý přípravek se podává subkutánní injekcí. Vhodná místa pro podání injekce zahrnují stehno, břicho a horní část paže. Předplněné pero se nesmí přetřepávat. Po řádném proškolení v technice aplikace subkutánní injekce si pacienti mohou aplikovat přípravek Bimzelx sami. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění a opatření při používání:** *Infekce:* Bimekizumab může zvýšit riziko infekcí (infekce horních cest dýchacích a orální kandidóza). Při zvažování použití bimekizumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo rekurentní infekcí v anamnéze je třeba postupovat opatrně. Léčba bimekizumabem se nesmí zahájit u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud není infekce vyřešena nebo adekvátně léčena. Pacienti léčení bimekizumabem mají být poučeni, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující infekci. *Hodnocení tuberkulózy (TBC) před léčbou:* Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost TBC. Bimekizumab nesmí být podáván pacientům s aktivní TBC. V průběhu léčby mají být u pacientů monitorovány známky a příznaky aktivní TBC. *Zánětlivé střevní onemocnění:* Při podávání bimekizumabu byly hlášeny nové případy nebo exacerbace zánětlivého střevního onemocnění. Bimekizumab se pro pacienty se zánětlivým střevním onemocněním nedoporučuje. *Hypersenzitivita: U inhibitorů IL-17 byly pozorovány závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí. Očkování:* Před zahájením léčby bimekizumabem má být zváženo dokončení všech očkování příslušných pro daný věk v souladu s aktuálními vakcinačními doporučeními. Pacientům léčeným bimekizumabem nemají být podávány živé vakcíny. **Interakce:** Nelze vyloučit klinicky významný účinek na substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, u kterých se dávka individuálně upravuje (např. warfarin). Při zahájení léčby bimekizumabem u pacientů léčených těmito typy léčivých přípravků je třeba zvážit terapeutické monitorování. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 17 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Podávání přípravku Bimzelx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Je třeba zvážit zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích; časté: orální kandidóza, plísnivá infekce, infekce uší, infekce virem herpes simplex, orofaryngeální kandidóza, gastroenteritida, folikulitida, bolest hlavy, vyrážka, dermatitida a ekzém, akné, reakce v místě aplikace, únava; méně časté: slizniční a kožní kandidóza (včetně jícnové kandidózy, konjunktivitida), neutropenie, zánětlivé střevní onemocnění. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období trvajícím maximálně 25 dnů s ochranou před světlem. Po vyjmutí z chladničky a uchovávání za těchto podmínek zlikvidujte po 25 dnech nebo do data použitelnosti vytištěném na obalu, podle toho, co nastane dříve. Vyznačené místo pro datum na krabičce slouží pro záznam data vyjmutí z chladničky. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Balení s 2 předplněnými pero. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/21/1575/006. **Datum revize textu:** 09. 11. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci ložiskové psoriázy. V indikaci psoriatické artritida a axiální spondylartritida není přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

\* Indikace středně těžké až těžké formy ložiskové psoriázy u dospělých. <sup>†</sup> Na základě účinnosti sledované v klinických hodnoceních fáze 3 ve srovnání s placebem, adalimumabem a ustekinumabem.<sup>3-5</sup>

**Reference:** 1. Rozhodnutí SÚKL 20.9.2022, Sp. zn. SUKLS30117/2021. 2. SPC Bimzelx. 3. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10273):487-498; 4. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10273):475-486. 5. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):130-141.

CZ-BK-2300040 • Datum přípravy: listopad 2023

© UCB Biopharma SRL, 2023. Všechna práva vyhrazena. • BIMZELX<sup>®</sup> je registrovanou ochrannou známkou společnosti UCB Groups of Companies.

UCB s.r.o., Jankovcova 1518/2, 170 00 Praha 7, tel: +420 221 773 411, e-mail: info.prague@ucb.com, www.ucb.com

 Inspired by patients.  
Driven by science.

ambulanci FN HK pro psoriatickou artritidu periferního typu. Revmatologické doporučení v 6/2006 – podporuje zahájení biologické terapie z dermatologické indikace, léčba leflunomidem je riziková z důvodu jaterního postižení, cyklosporin A po korekci arteriální hypertenze možný. V 10/2007 dostala **etanercept** (Enbrel) 50 mg s.c./týden, v 1/2008 PASI 0, přechodně byla snížena dávka na 25 mg s.c./týden. Poté ale opět pro zhoršování kožního nálezu navýšeno na 50 mg/týdně do 10/2010, kdy došlo po prodělané viróze a při větší stresové zátěži k výraznému zhoršení a větší bolestivosti kloubů. Proto byla léčba změněna na **adalimumab** (Humira) 40 mg s.c./14 dnů. V 4/2011 bylo PASI 0. V 8/2011 ale pozorovala otok pravého kotníku a zánět Achillovy šlachy, bolest zápěstí a drobných rukních kloubů. V 1/2012 bylo PASI 5,1. V 2/2012 pro přetrvávající kloubní obtíže a postupné zhoršování lokálního nálezu návrat k léčbě **etanerceptem** 50 mg s.c./týden, PASI se pohybovalo mezi 2,0–6,8. V 4/2014 došlo opět ke zhoršení kožního nálezu, pacientka udávala recidivující infekce horních cest dýchacích, proto byla léčba etanerceptem ukončena. V 7/2014 došlo k dalšímu zhoršení, absolvovala fototerapii, lázeňskou léčbu opakovaně. V r. 2019 byla zahájena terapie **ustekinumabem** (Stelara) 45 mg s.c./12 týdnů, pokles PASI z 16–2,2. Efekt na klouby byl ale nedostatečný, proto byla navržena záměna za ani IL-17, u kterých lze předpokládat lepší účinnost na kloubní aparát. Toto ale pacientka vytrvale a razantně odmítala z důvodu možných střevních obtíží, kterých se obávala. Zároveň nechtěla aplikovat injekce v kratším intervalu a sama. V 12/2020 došlo ke zhoršení kožního nálezu zejména v místech zapárky, ve vlasové hranici, PASI 6, BSA 7%. Pacientka odmítla navýšení dávky ustekinumabu na 90 mg s.c./12 týdnů. Postupně progredovaly i kloubní obtíže a nespecifické obtíže průjmovitého charakteru. Proto jsme přistoupily ke změně léčby v 8/2021 na **risankizumab** (Skyrizi) 150 mg s.c. (PASI 7,6, BSA 20%, DLQI 3). Efekt na kůži byl dobrý, nicméně se výrazně zhoršily bolesti kloubů doprovázené otokem, pro které pacientka léčbu po výhrůžném e-mailu o poškození zdraví sama ukončila v 12/2021. V 3/2022 bylo PASI 4, trvaly bolesti pravého kotníku, pravého zápěstí, kyčle. Na revmatologii byla indikována korti-

Obr. 1. Zahájení léčby bimekizumabem 8/2023



Obr. 2. 4. týdny od zahájení léčby bimekizumabem



koidní infuzní terapie, kterou pacientka také odmítla. Opakovaně jí byla nabízena možnost léčby anti IL-17, které se stále obávala a nebyla o ní přesvědčená. Na základě všech těchto informací byla vyřazena z evidence centrové léčby FN HK a ponechána jen na lokální terapii. Po cca 32 měsících bez systémové terapie při kontrole v 8/2023 bylo PASI 25, BSA 75%, DLQI 24. Pacientka prosila o jakoukoli biologickou léčbu a pomoc. Na konci srpna 2023 byla zahájena léčba **bimekizumabem** (Bimzelx) 2x 160 mg s.c. v týdnu 0, 4, 8, 12, 16, a poté po 8 týdnech. Lokálně k dohojení Enstilar pě-

na, ung. Leniens k promazání. Při kontrole po 4 týdnech byly již jen pozánětlivé hyperpigmentace, subjektivně také zlepšení kloubních obtíží. Pacientka byla maximálně spokojena. Při poslední kontrole na začátku ledna 2024 bylo PASI 0. Bohužel se objevily bolesti zad a jedině folikulitida, která zatím pacientku neobtěžuje. Revmatologické doporučení a závěr z 12/2023 – bolesti paravertebrálních svalů, neurologická kontrola – obstrukce páteře, analgetické infuze Dolmina s Muscorilem inj. Přetrvávající bolesti v oblasti trapézu vpravo, ranní rozhýbání 15 min., paty nebolí, žebra

v klidu, drobné klouby v klidu, není daktylitida, citlivost sternokostálního spojení 7. žebra oboustranně, vstává s dopomocí. Trvají zánětlivé laboratorní změny i při biologické terapii, CRP 22. Doporučena rehabilitační léčba cestou lůžkového zařízení nebo rehabilitačního ústavu.

## Diskuze

Bimekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti IL-17A, F produkována v geneticky upravené linii ovariálních buněk křečička čínské rekombinantní DNA technologií (2). Léčba je indikována u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou ložiskové psoriázy, kteří splňují podmínky zahájení biologické léčby. Doporučená dávka pro dospělé pacienty s ložiskovou psoriázou je 320 mg (podaných jako 2 subkutánní injekce po 160 mg) v 0., 4., 8., 12., 16. týdnu a poté každých 8 týdnů (2). U některých pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 120$  kg, kteří nedosáhli kompletního zhojení kůže v 16. týdnu, může dávka 320 mg každé čtyři týdny (Q4W) po prvních 16 týdnech léčby dále zlepšit odezvu na léčbu po 16. týdnu (2). Jeho účinnost a bez-

pečnost byla sledována v několika klinických studiích – BE VIVID (3), BE SURE (4), BE READY (5), BE BRIGHT, BE RADIANT a BE ABLE (1, 2).

V klíčových studiích fáze 3 vedla léčba bimekizumabem k vysokým úrovním vyhojení kůže od 1. dávky po dobu 1 roku. PASI75 bylo dosaženo u 75% pacientů po 1. dávce (3, 4, 5). Většina pacientů měla čistou kůži do 16. týdne (PASI100: 59–68%) (3, 4, 5). Vysoká úroveň odpovědi přetrvávala do 1 roku, s dávkováním po 4 i 8 týdnech (PASI100 64–72%) (5). Byl pozorován také rychlý nástup odpovědi po switchi z adalimumabu (PASI100 u 67% pacientů na konci studie) (4). Bimekizumab byl dobře tolerován, s bezpečnostním profilem v souladu s ostatními IL-17 (6). Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby bimekizumabem byly hlášeny nazofaryngitidy, orální kandidóza a infekce horních cest dýchacích (6). Většina kandidóz byla orálních, superficiálních a lokalizovaných, mírné až střední závažnosti a nevyžádala si přerušování léčby. Nevyskytly se žádné nové bezpečnostní signály v souvislosti s léčbou bimekizumabem (6). Výsledky studií potvrzují IL-17A a IL-17F jako klíčové v patogenezi psoriázy.

## Závěr

Cílená systémová léčba (biologická) tlumí systémový imunologický zánět a ovlivňuje tak nejen psoriázu, ale i její komorbidity (psoriatická artritida) a redukuje symptomy s psoriázou spojené. Představuje tak nejlepší řešení v léčbě psoriatické nemoci. Po jejím ukončení ale dochází k recidivě obtíží, což se potvrdilo i u naší pacientky.

Na léčbě naší pacientky se jistě negativně podílela její rozhodnutí o změnách léčby, jejím druhu a následný vyvíjený tlak na ošetřující lékaře v čase. Veškeré tyto údaje vč. korespondence by měly být v dokumentaci zaznamenány. Na druhou stranu v průběhu mnoha let dominovaly u pacientky kloubní obtíže, pro které je trvale sledována na revmatologické klinice. Její ošetřující lékař však vždy vyčkával a vyčkává na rozhodnutí kožní kliniky o zahájení nebo změně systémové léčby z důvodu kožního postižení. Není tomu jinak ani v případě aktuální terapie bimekizumabem. Rychle a efektivně se podařilo zvládnout kožní nález, nicméně efekt na klouby zatím není dostačující. Přesto je pacientka nyní s léčbou velmi spokojena.

## LITERATURA

1. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, et al. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis.* 2022;13(1):81. doi: 10.1038/s41419-022-04523-3. PMID: 35075118; PMCID: PMC8786887.
2. SmPC Bimzelx. Available from: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
3. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-

- week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10273):487-498. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00125-2. Erratum in: *Lancet.* 2021;397(10275):670. PMID: 33549193.
4. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021;385(2):130-141. doi: 10.1056/NEJMoa2102388. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891379.

5. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10273):475-486. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00126-4. Erratum in: *Lancet.* 2021;397(10280):1182. PMID: 33549192.
6. Reich K. Presented at EADV 2021; poster P1404.

**Dermatologie pro praxi**  
[www.dermatologiepropraxi.cz](http://www.dermatologiepropraxi.cz)



# Možnosti farmakologickej a chirurgickej liečby hidradenitis suppurativa

MUDr. Júlia Bartková, MBA<sup>1,2,3</sup>, Ema Šutaková<sup>4</sup>, Miroslava Verbat<sup>5</sup>, Dominika Miklišová<sup>3</sup>,  
prof. MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D., MBA, LL.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika popáleninové medicíny, 3. lekárska fakulta, Univerzita Karlova, Praha  
Fakultná nemocnica Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup>Klinika popálenin a plastické chirurgie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

<sup>3</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

<sup>4</sup>II. lekárska fakulta, Univerzita Karlova, Praha

<sup>5</sup>I. lekárska fakulta, Univerzita Karlova, Praha

*Hidradenitis suppurativa* (HS) je ťažko diagnostikovatelné ochorenie, ktoré často nereaguje na konvenčnú liečbu, čo spôsobuje, že terapia a manažment sú pre lekárov veľmi náročné. Možnosti liečby sa môžu líšiť v závislosti od štádia ochorenia. U každého pacienta sa doporučuje správna edukácia zahrňujúca možnosti konzervatívnej liečby, psychosociálnu podporu, možnosti tlmenia bolesti a ošetrovanie supurujúcich prejavov s aplikáciou vhodného krytia. Zhladiska minimalizácie recidív má svoje nezastupiteľné miesto chirurgická terapia a to v každom štádiu ochorenia. Multidisciplinárny prístup zahŕňajúci najmä dermatológa a plastického chirurga je kľúčom k rýchlej optimálnej kontrole ochorenia.

**Kľúčové slová:** *Hidradenitis suppurativa*, autotransplantácia, rekonštrukcia axily, kožný štep, liečba.

## Possibilities of pharmacological and surgical treatment of hidradenitis suppurativa

*Hidradenitis suppurativa* (HS) is difficult to diagnose and often refractory to conventional treatment which make its treatment and management very challenging for clinicians. The treatment option can vary according to the stage of the disease. For each patient, proper education is recommended, including options for conservative treatment, psychosocial support, options for pain relief, and treatment of suppurative manifestations with the application of appropriate wound coverage. To achieve minimal recurrence, surgical therapy has its place at every stage of the disease. A multidisciplinary approach including mainly dermatologist and plastic surgeon is key to prompt optimal disease control.

**Key words:** *Hidradenitis suppurativa*, autotransplantation, reconstruction of the axilla, skin graft, treatment.

## Úvod

*Hidradenitis suppurativa* (HS), nazývaná aj Verneuilova choroba alebo acne inversa, je chronický zápalový stav kože, charakterizovaný léziami viazanými na vlasové folikuly (1). Opisuje sa ako pyoderma adnexálnych štruktúr, presnejšie apokrinných žliaz, ktoré sa nachádzajú v predilekčných oblastiach ako sú axily, prsia, inguinálna, perianálna alebo gluteálna oblasť, v miestach ložísk vznikajú noduly,

fistuly, sínusové trakty, abscesy s purulentnou či serosangvinolentnou supuráciou alebo fibrotické tkanivo. Ochorenie nie je úplne bežné, v rámci Európy je prevalencia 1%. Presná etiológia nie je známa, aj keď sú známe viaceré predisponujúce faktory ako sú obezita, fajčenie, genetika (udáva sa že 1/3 pacientov má pozitívnu rodinnú anamnézu), ženské pohlavie, dysregulácia zápalových ciest, bakteriálnu kolonizáciu (infekcia *Staphylococcus aureus*), lieky

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

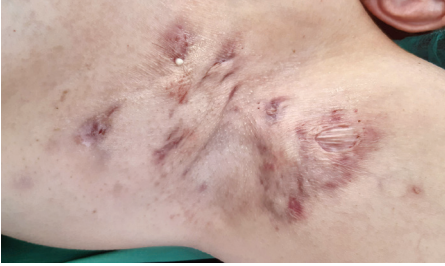
Cit. zkr: *Dermatol. praxi.* 2024;18(1):48-51

<https://doi.org/10.36290/der.2024.008>

Článek přijat redakcí: 25. 7. 2023

Článek přijat k tisku: 29. 1. 2024

MUDr. Júlia Bartková, MBA  
bartkovaj@yahoo.com

**Obr. 1.** Postihnuté kožné lézie v pravej axilárnej oblasti**Obr. 2.** Postihnuté kožné lézie v ľavej axilárnej oblasti**Obr. 3.** Perioperačný náčrt postihnutej kožnej lézie v ľavej axilárnej oblasti

(liečba lítiom, antikoncepcia s vyšším pomerom progesterónu k estrogénu), séronegatívna artritída, spondylartritída, reumatoidná artritída, psoriáza a systémový lupus erythematosus. Okrem toho klinické pozorovania u pacientok potvrdili hormonálne zmeny spojené s endokrinnymi poruchami, ako sú syndróm polycystických ovárií a metabolický syndróm (2). Správna včasná diagnóza tohoto ochorenia, ktorá je založená primárne na klinickom diagnostikovaní sa často odďaľuje niekedy dokonca až o roky pre podobnosť jej klinických príznakov s folikulitídou, *acne vulgaris* alebo kožnej manifestácie Crohnovej choroby (3).

## Popis prípadu

59ročná žena vyhľadala Kliniku popálenin a plastickej chirurgie Fakultnej nemocnice Brno s charakteristickými chronickými zápalovými kožnými léziami, vrátane hlboko uložených nodúl s výtokovými abscesmi a fibrotickým tkanivom v podpazuší, horných laterálnych kvadrantoch prsníkov, inframammárnych záhyboch a oboch slabínach s diagnózou HS. U pacientky sa prvýkrát známky daného chronického ochorenia objavili v roku 2020. Primárne bola diagnóza stanovená cestou dermatologickej kliniky. Pacientka bola 2 roky po stanovení diagnózy liečená antibiotickou liečbou avšak s neuspokojivou odpoveďou, preto sa rozhodli pristúpiť k biologickej liečbe. Liečba adalimumabom bola v schéme inj. s. c. raz za 2 týždne približne 8 mesiacov. A zároveň jej bola doporučená chirurgická liečba. V tomto prípade sa pristúpilo k radikálnejšiemu riešeniu zahŕňajúcu širokú excíziu ložísk postihnutých oblastí. Pacientka bola v danom čase liečená s esenciálnou hypertenziou antagonistami receptora angiotenzínu II, hypotyreózou so substitučnou hormonálnou terapiou štítnej žľazy a diabetom typu II s perorálnymi antidiabetikami. Nefajčiarka, s obe-

zitou s body mass index (BMI) 33,6. V minulosti podstúpila hysterektómiu. Diagnóza HS sa nepotvrdila u iného člena rodiny. Približne 2 roky po stanovení diagnózy bol zahájený chirurgický prístup liečby. Pred začatím prípravy operačného poľa bol odobraný ster a odoslaný na mikrobiologické vyšetrenie s ďalším negatívnym výsledkom. Ložiská v axilárnej oblasti a perioperačný náčrt postihnutých kožných lézií (Obr. 1, 2, 3). Následná excízia postihnutých oblastí v celkovej anestézii v pravom podpazuší (Obr. 4). Na dôslednú hemostázu sa použila elektrokoagulácia. Defekty pravej a ľavej strany boli dočasne prekryté (Obr. 5, 6), aby sa spodina rán pripravila na autotransplantáciu dermoepidermálnym štepom (DEŠ) v ďalšej etape. Defekty horných laterálnych kvadrantov prsníkov boli uzavreté priamou sutúrou. Pacientka mala počas a po výkone antibiotickú profylaxiu na zníženie rizika infekcie rany. V druhej eta-

**Obr. 4.** Excízia kožnej lézie v pravej axilárnej oblasti

pe, 10 dní po prvom zákroku, bola rana prekrytá DEŠ. Odberovým miestom štepu bolo ľavé vnútorné stehno. Následná ambulantná kontrola bola 4 mesiace po autotransplantácii, plochy boli bez známok infekcie, kožný štep bol vitálny, bez známok kontraktúr (Obr. 7, 8). Pacientka neudávala známky diskomfortu, bolesť alebo obmedzenie v rozsahu pohybu. Druhá kontrola bola uskutočnená iba telefonicky 18 mesiacov po operácii, pacientka neudávala kontraktúru v miestach kožných

**Obr. 5.** Dočasné prekrytie defektu pravej axilárnej oblasti**Obr. 6.** Dočasné prekrytie defektu ľavej axilárnej oblasti**Obr. 7.** Ambulantná kontrola 4 mesiace po autotransplantácii, pravá axilárna oblasť**Obr. 8.** Ambulantná kontrola 4 mesiace po autotransplantácii, ľavá axilárna oblasť

štepov, bez recidívy ložísk v podpazuší. Udáva pretrvávajúci rozdiel vo farbe kožného štepu a okolitej kože, ale zároveň to nevníma ako závažný problém. Pacientka je s celkovým estetickým a funkčným výsledkom spokojná (4).

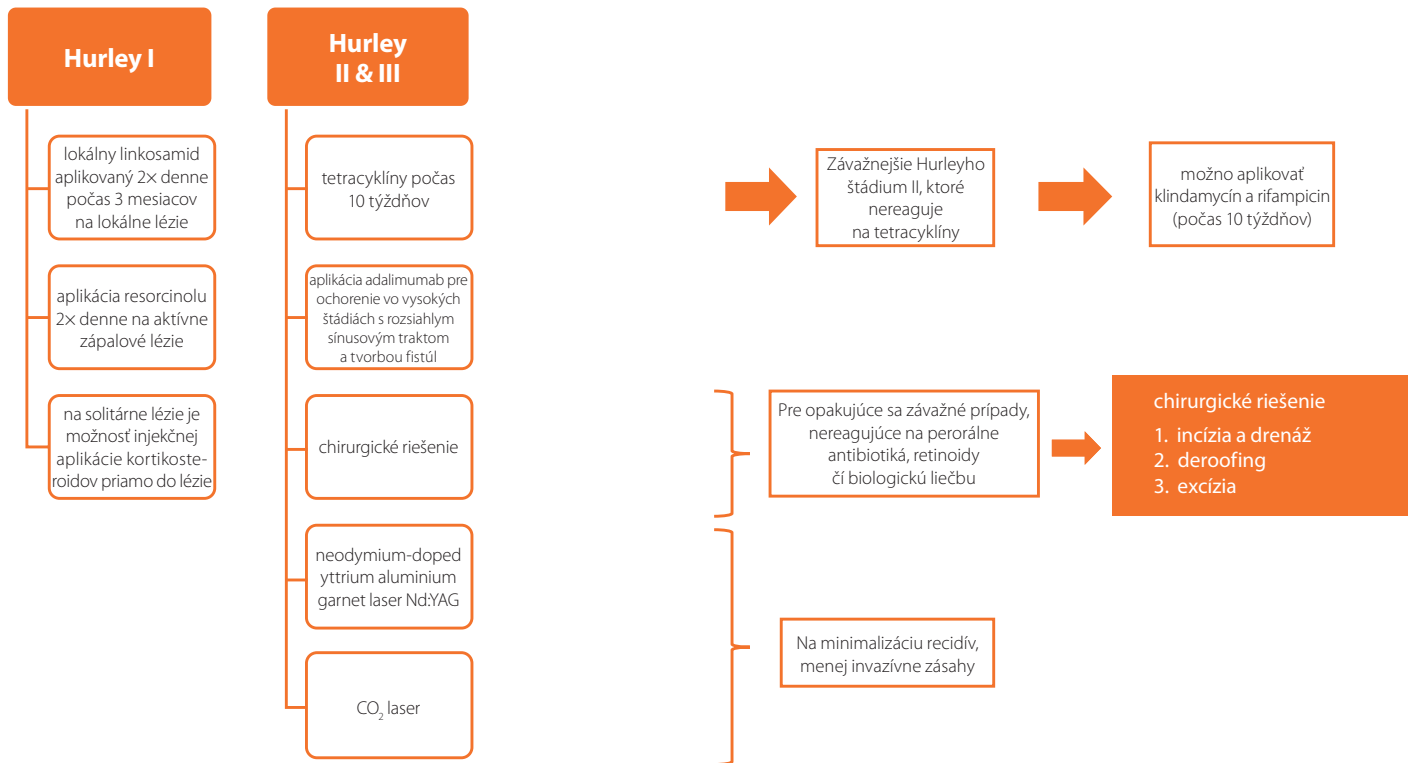
## Diskusia

Ženské pohlavie je jedným z hlavných rizikových faktorov HS. Vyskytuje sa častejšie u žien s pomerom ženy:muži 3:1. Celková prevalencia ochorenia sa pohybuje medzi 0,7% a 1,2% v európsko-americkej populácii (5, 6). Hlavným diagnostickým kritériom sú klinické prejavy a to tvorba a následná recidíva jednej či viacerých typických nodulov, abscesov, sínusových traktov alebo fistúl aspoň v jednom z predilekčných miest viac ako 2krát za 6 mesiacov (7). Toto chronické ochorenie klasifikujeme podľa závažnosti pozorovaných lézií do troch Hurleyho štádií. I. Hurleyho štádium (mierne štádium) charakterizované jedným alebo viacerými izolovanými zápalovými uzlami a abscesovými formáciami, bez sínusových ciest a zjazvenia. Hurleyho štádium II (stredné): opakujúce sa abscesy s > 1 sínusovým traktom a fibrózne povrazce, oddelené neporušenou kožou. Tiež môžeme pozorovať solitárne alebo mnohopočetné fistulácie s purulentnou či serosangvinolentnou supuráciou. Hurleyho štádium III (závažné): mnohopočetné lézie so vzájomne prepojenými sínusovými traktami, splyývajúce do zápalových plakov so závažnými zjazveniami a abscesmi postihujúce celú danú lokalitu (8). Kľúčom k optimálnej kontrole ochorenia je multidisciplinárny prístup zahŕňajúci okrem iných špecializácií najmä dermatológa a plastického chirurga. Personalizovaný liečebný plán zvyčajne zostavuje dermatológ. Posúdenie plastickým chirurgom sa navrhuje pre vybraných pacientov s Hurleyovým štádiom 1 a všetkých pacientov s Hurleyovým štádiom 2 a 3. Najčastejšie navrhovaný chirurgický prístup v prípadoch, kedy nie je možný primárny uzáver, pozostáva z excízie lézií a rekonštrukcie DEŠ. U obeznych pacientov (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) sa navrhuje konzultácia s nutričným poradcom. U pacientov s obezitou 2. triedy (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) sa doporučuje zvážiť bariatrickú intervenciu. Pacientky s klinickými príznakmi hyperandrogenizmu alebo abnormalitami v sére hormónov sú odoslané k endokrinológovi (9). Včasné štádiá možno

zvládnuť lokálnymi alebo systémovými antibiotikami alebo imunosupresívnou liečbou, pokročilé štádiá ochorenia si väčšinou vyžadujú chirurgickú intervenciu. Prvou líniou liečby Hurleyho štádia I je lokálny linkosamid, klindamycin aplikovaný dvakrát denne počas 3 mesiacov na lokálne lézie. Inou možnosťou je aplikácia resorcinolu, lokálneho činidla s keratolytickým, antipruritickým a protizápalovým účinkom, ktoré je možno aplikovať dvakrát denne na aktívne zápalové lézie. Resorcinol je staré lokálne anestetikum známe svojimi nepriaznivými účinkami, ako je podráždenie, kontaktná dermatitída a nefrotoxicita, napriek tomu sa dospelo k záveru, že rezorcinol je platnou alternatívou ku klindamycínu (10). Väčšina pacientov poprela, že by mala nejaké vedľajšie účinky, a okrem toho by odporučila 15% rezorcinol ako liečbu HS. Lokálny 15% rezorcinol je tiež spojený s vysokou spokojnosťou s liečbou u pacientov s miernou až stredne závažnou HS (11). Na solitárne lézie je možnosť injekčnej aplikácie kortikosteroidov priamo do lézie. Voľbou pre Hurley štádium I a II sú tetracyklíny a to počas 10 týždňov. Závažnejšie Hurleyho štádium II, ktoré nereaguje na tetracyklíny možno aplikovať klindamycín a rifampicin (počas 10 týždňov). Karbapenémy môžu poskytnúť rýchle zlepšenie. Vzhľadom na silné prepojenie medzi endokrinnou nerovnováhou a HS, môže byť účinná aj anti-androgénna terapia (napríklad etinylestradiol a cyproteronacetát) (2). Retinoidy, ako je acitretin, sa môžu použiť na špeciálny folikulárny podtyp HS. Folikulárny podtyp HS je charakterizovaný menšími a menej závažnými léziami. Môžu byť pozorované ďalšie lézie, ako sú komedóny, epidermálne cysty. Tento podtyp postihuje väčšinou mužov s typickým skorším nástupom a dlhším trvaním (12). Táto klasifikácia je založená na základných štruktúrach pozorovaných v kožných, folikulárnych a zápalových podtypoch (13). Pre ochorenie vo vysokých štádiách s rozsiahlym sínusovým traktom a tvorbou fistúl sa odporúča aplikácia adalimumab, monoklonálna protilátka IgG1 špecifická pre TNF $\alpha$  (HUMIRA, Abbvie Biotechnology GmbH, Nemecko) 40 mg každé 3 týždne, odporúčajú sa subkutánne injekcie (14). Britská asociácia dermatológov pre manažment HS odporúča pre opakujúce sa závažné prípady, nereagujúce na perorálne antibiotiká, retinoidy či biologickú liečbu, prá-

ve chirurgické riešenie (15). Chirurgickú liečbu HS môžeme rozdeliť do 3 typov. I. typ, incízia a drenáž, umožňuje rýchlu úľavu od bolesti. Bola pozorovaná 100% miera recidívy, 2. typ „deroofing“ zachovanie spodiny defektov umožňuje epitelovým bunkám z potných žliaz a vlasových folikulov, aby sa rýchlo reepitelizovali a zahojili sekundárnym hojením, bolo pozorovaných 27% recidív, a 3. excízia, jedná sa o invazívnejšiu možnosť zameranú na odstránenie postihnutého tkaniva v celej jeho celistvosti. Miera recidív pri excízii je medzi 13–22%. Túto excíziu môžeme ďalej rozdeliť na obmedzenú/lokálnu excíziu, širokú excíziu, radikálnu excíziu. Na uzavretie rany sú možné rôzne možnosti ako priama sutura, rekonštrukcia pomocou DEŠ, podtlakové uzatvorenie rany v prvej fáze a následne v druhej fáze rekonštrukcia DEŠ, rekonštrukcia lalokovou plastikou (ak sú obnažené cievné kanály a nervy) alebo hojenie sekundárnym hojením (rana sa nechá zahojiť sama). Možnosti liečby sa môžu líšiť v závislosti od štádia ochorenia. Aj keď sa chirurgické riešenie často považuje za najlepšiu možnosť na minimalizáciu recidív, menej invazívne zásahy s použitím, neodýmium-doped yttrium aluminium garnet laser (Nd:YAG) možno odporučiť pri Hurleyovom štádiu II a III. Tiež sa doporučuje možnosť liečby pomocou CO<sub>2</sub> laserom alebo svetelná pulzná liečba (Intense Pulsed Light, IPL). Ako preventívne opatrenie možno navrhnúť aj depiláciu. HS zasahuje do mnohých aspektov každodenného života, vrátane práce, sexuálneho zdravia a medziludských vzťahov (16). Prevalencia depresie u pacientov s hidradenitis suppurativa je 16,9%, zatiaľ čo prevalencia úzkosti je 4,9% (17). Liečba HS môže byť často neuspokojivá a náročná vzhľadom na chronickú povahu ochorenia a jeho nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Takiež vo všeobecnosti môže byť hojenie kožných štepov v oblasti axíl komplikované problémami s hojením štepu a morbiditou v mieste odberu štepu, kontraktúrami, obmedzením v rozsahu pohybu, viditeľným rozdielom vo farbe a štruktúre s okolitou kožou alebo rozsiahlym zjazvením (18). Udáva sa, že chirurgická liečba v prípade diagnózy HS môže výrazne zlepšiť kvalitu života pacientov avšak treba počítať s pomerne vysokou možnosťou recidív (19). Väčšina týchto pacientov vyžaduje adjuvantnú lekársku terapiu (topickú alebo

Schéma 1. Algoritmus liečby v závislosti na závažnosti HS



systémovú) tiež na zníženie zápalu a na okamžitú úľavu od bolesti pomáha chirurgická drenáž abscesov. Dôležitá je edukácia pacienta vzhľadom k faktorom ako nadváha a nikotinizmus. Pacientom sa odporúča kontrolovať svoju hmotnosť a zdržať sa fajčenia. Svoje nezastupiteľné miesto má psychosociálna podpora, edukácia možnosti tlmenia bolesti a ošetrenie supurujúcich prejavov s aplikáciou vhodných

krytí. Na lepšie znázornenie prikladáme algoritmus liečby v závislosti na závažnosti HS (20) (Schéma 1).

## Záver

Pacientka bola s estetickým výsledkom veľmi spokojná a po šiestich mesiacoch od operácie sa vrátila na Klinikum popálenin a plastického chirurgie Fakultnej nemocnice Brno,

k chirurgickému riešeniu inguinálnych lézií, v tomto prípade bola zvolená excízia lézií s okamžitým uzáverom rany priamou sutúrou. Pacientka naďalej pre kontrolu progresie ochorenia pokračuje v liečbe adalimumabom a má pravidelné ambulantné kontroly cestou dermatologickej ambulancie. V budúcnosti plánuje chirurgicky riešiť lézie v oblasti infra-mammárných záhybov.

## LITERATÚRA

- García-Sánchez MA, Santillan-Arellano EG. Verneuil's disease: A case report and literature review. *Rev Gastroenterol Mex.* 2015;80(3):225-227. doi: 10.1016/j.rgmx.2015.02.002.
- Ocker L, Abu Rached N, Seifert C, et al. Current Medical and Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa-A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2022;11(23):7240. doi: 10.3390/jcm11237240.
- Kokolakis G, Wolk K, Schneider-Burrus S, et al. Delayed Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa and Its Effect on Patients and Healthcare System. *Dermatology.* 2020;236(5):421-430. doi: 10.1159/0005087874.
- Šutáková E, Miklišová D, Verbat M, et al. Surgical management of hidradenitis suppurativa In: *PlastSurgeon.com* [Internet]. 2023 May [cited 2023 Jul 22]. Available from: <https://plastsurgeon.com/case-competition-overview/case-competition-2023/case-18-surgical-management-of-hidradenitis-suppurativa/>.
- Jfri A, Nassim D, O'Brien E, et al. Prevalence of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA Dermatol.* 2021;157(8):924-931. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.1677.
- Amat-Samaranch V, Agut-Busquet E, Vilarrasa E, et al. New perspectives on the treatment of hidradenitis suppurativa. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211055920. doi: 10.1177/20406223211055920.
- Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):619-644.

doi: 10.1111/jdv.12966.

- Amat-Samaranch V, Agut-Busquet E, Vilarrasa E, et al. New perspectives on the treatment of hidradenitis suppurativa. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211055920. doi: 10.1177/20406223211055920.
- Timila Touhouche A, Chaput B, Marie Rouquet R, et al. Integrated multidisciplinary approach to hidradenitis suppurativa in clinical practice. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6(3):164-168. doi: 10.1016/j.ijwd.2020.02.006.
- Heymann WR. Resorcinol's resourcefulness in hidradenitis suppurativa. *American Academy of Dermatology.* 2023;5(12).
- Docampo-Simón A, Beltrá-Picó I, Sánchez-Pujol MJ, et al. Topical 15% Resorcinol Is Associated with High Treatment Satisfaction in Patients with Mild to Moderate Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology.* 2022;238(1):82-85. doi: 10.1159/000515450. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33887735.
- Buchanan L. Market Study Reports Secukinumab Emerged as a Leading Treatment for HS. *Dermatology Times.* Available from: <https://www.dermatologytimes.com/view/market-study-reports-secukinumab-emerged-as-a-leading-treatment-for-hs>.
- Martorell A, Jfri A, Koster SBL, et al. Defining hidradenitis suppurativa phenotypes based on the elementary lesion pattern: results of a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):1309-1318. doi: 10.1111/jdv.16183. Epub 2020 Feb 16. PMID: 31919904.
- Blanco R, Martínez-Taboada VM, Villa I, et al. Long-term

successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.* 2009;145(5):580-584. doi: 10.1001/archdermatol.2009.49.

- Ingram JR, Collier F, Brown D, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol.* 2019;180(5):1009-1017. doi: 10.1111/bjd.17537.
- Shukla R, Karagaiah P, Patil A, et al. Surgical Treatment in Hidradenitis Suppurativa. *J Clin Med.* 2022;11(9):2311. doi:10.3390/jcm11092311.
- Machado MO, Stergiopoulos V, Maes M, et al. Depression and Anxiety in Adults With Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(8):939-945. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0759.
- Manfredini M, Garbarino F, Bigli L, et al. Hidradenitis Suppurativa: Surgical and Postsurgical Management. *Skin Appendage Disord.* 2020;6(4):195-201. doi: 10.1159/000507297.
- Sugio Y, Tomita K, Hosokawa K. Reconstruction after Excision of Hidradenitis Suppurativa: Are Skin Grafts Better than Flaps? *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016;4(11):e1128. doi:10.1097/GOX.0000000000001128.
- Verbat M, Šutáková E, Miklišová D, et al. Introduction to Hidradenitis Suppurativa. In: *PlastSurgeon.com* [Internet]. 2023 Jul [cited 2023 Jul 22]. Available from: <https://plastsurgeon.com/wound-management/hidradenitis-suppurativa/introduction-to-hidradenitis-suppurativa/>.

# Péče o citlivou dětskou pokožku

**MUDr. Helena Michalíková**

Dermatovenerologie, Canadian Medical, s. r. o., Praha

Kůže dětí se strukturálně i funkčně liší od kůže dospělých. Po narození probíhají rychlé změny spojené s dozráváním především bariérové funkce, ale vytváří se také kožní imunitní systém, melanogeneze a další. Kůže dětí je jemnější, citlivější, zvýšeně propustná. Hrozí zde rizika zvýšené absorpce a tím až toxického působení některých látek (např. kyselina salicylová). Proto je třeba péči o kůži dítěte a volbě vhodných přípravků věnovat zvláštní pozornost.

**Klíčová slova:** kůže dětí, bariérová funkce kůže, syndety, tenzidy, emolienca.

## Taking care of sensitive skin in children

Children's skin is both structurally and functionally different from that of adults. After birth, there are rapid changes associated with maturation of the barrier function in particular, but at the same time the skin immune system is formed, melanogenesis occurs, and so on. Children's skin is softer, more sensitive, and more permeable. There is a risk of increased absorption and, thus, even of toxic action of some compounds (e.g., salicylic acid). Therefore, the care of children's skin and choice of appropriate products should be given particular attention.

**Key words:** children's skin, skin barrier function, syndets, tensides, emollients.

V prvních týdnech a měsících života probíhají rychlé změny struktury i vlastností kůže novorozence, jednotlivé parametry se poměrně rychle mění.

## ZÁKLADNÍ ODLIŠNOSTI KŮŽE DĚTÍ A DOSPĚLÝCH

- kůže dítěte je asi 10× tenčí než kůže dospělého
- epidermis je asi o 20% tenčí než u dospělých, keratinocyty jsou menší s méně pevnými mezibuněčnými spoji
- stratum corneum (SC) je tenké a jemné. Keratinocyty jsou menší (minimálně do 2. roku života) a liší se i složením mezibuněčné lipidové matrix
- množství intracelulárních látek vážících vodu (natural moisturizing factor – NMF) je nižší, v průběhu prvního roku života se zvyšuje
- obsah vody v epidermis je po narození nižší, zvyšuje se v dalších 3 měsících života až přesahuje hydrataci dospělých
- dermis je buněčně bohatá (hlavně fibroblasty), síť kolagenových a elastinových vláken je nezralá (až do 3.–5. roku života), vlákna jsou tenká, nedostatečně odolná k mechanickým vlivům. Fetálně převažující kolagen typu III je postupně nahrazován typem I
- pH kůže je více alkalické, lipidový ochranný film je nezralý
- funkce potních žláz je nedokonalá
- tvorba mazu je v prvních měsících života vyšší, poté dochází ke snížení až do doby puberty
- imunitní systém kůže se teprve utváří, slabší je melanogeneze

**Nezralá epidermální bariéra** představuje slabší ochranu proti vnějším faktorům, řada látek může být absorbována snáze a rychleji. Kromě toho je **poměr mezi plochou kůže a hmotností těla** u dětí 3× větší než u dospělých. Z toho vyplývá zvýšené riziko lokálních i systémových nežádoucích vedlejších účinků včetně rizika intoxikace, stejně tak i rizika podráždění, alergické i fotosenzibilizační reakce.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Převzato z: *Pediatr. praxi.* 2023;24(1):62-67

Článek přijat redakcí: 4. 11. 2022

Článek přijat k publikaci: 15. 12. 2022

**MUDr. Helena Michalíková**

helena.michalikova@canadian.cz

**Rizika toxického působení ze zvýšené absorpce kůží dítěte**

- kyselina salicylová, kyselina boritá
- roztoky barviv
- kafr, lidocain, prilocain
- neomycin, povidonum iodatum, hexachlorofen
- rezorcín, podophylin, dusičnan stříbrný

**BEZPROSTŘEDNĚ PO PORODU****Vernix caseosa**

- bělavá, mazlavá vrstva na povrchu pokožky plodu (od 3. trimestru gravidity) a novorozence
- složení: voda (81 %), lipidy (9 %), proteiny (10 %)
- je tvořený sekretem mazových žláz fetu a odloučenými korneocyty
- snižuje ztráty vody kůží (transepidermal water loss – TEWL), pomáhá v regulaci teploty, zasahuje do imunitních mechanismů, hlavně v rámci primární obranyschopnosti
- do určité míry usnadňuje přechod z intra do extrauterinního prostředí, adaptaci spojenou se snižováním pH kůže a postupnou dehydratací a olupováním stratum corneum za tvorby suchého kožního povrchu

**PÉČE BEZPROSTŘEDNĚ PO PORODU**

- jemné osušení ručníkem po porodu s ponecháním vernix caseosa (osušení napomáhá ke stabilizaci teploty novorozence)
- první koupel novorozence se doporučuje až po ustálení jeho tělesné teploty (obvykle v rozmezí 6–24 hod. po porodu)
- po odstranění vernix caseosa je kožní povrch hrubší a sušší ve srovnání s kůží staršího dítěte díky nižšímu obsahu vody
- pravidelné koupání je pak možné zahájit již před odloučením pupeční šňůry (v řadě studií bylo prokázáno, že koupání má srovnatelné výsledky jako čištění oblasti pupeční šňůry ubrousky s alkoholem)

**PÉČE O KŮŽI NOVOROZENCŮ A DĚTÍ****1. Očištění kůže****Jak často:**

- předpokládá se, že nadměrně časté koupání může poškozovat kožní bariéru. Není ale známo, jak často v optimálním případě kojence koupat, obvykle se doporučuje 2–3× týdně
- pokud je třeba, před koupáním očistit plenkovou oblast (viz níže)
- koupel (spíše než mytí žínkou nebo houbou) by měla trvat 5–10 min. (u starších dětí možno i déle)
- voda má mít teplotu 37–37,5 °C, koupání má být prováděné v místnosti s teplotou 21–24 °C
- po koupeli má být dítě hned zakryto a osušeno jemným přikládáním ručníku (nikoli třením), po osušení má být přikryto

**Jaký prostředek zvolit:**

- čistou vodou nebo s přidáním tekutého mycího prostředku vhodného složení do vody

**Vlastnosti mycího prostředku:****1. Druh tenzidu**

- všechny čisticí prostředky (detergenty) obsahují tzv. **surfaktanty (tenzidy)**. Tenzidy jsou povrchově aktivní látky, které umožňují mísitelnost látek hydrofobní povahy s vodou. Tenzidy do určité míry poškozují proteiny a/nebo rozpouštějí lipidy SC
- klasická mýdla jsou nejstaršími tenzidy. Jedná se o alkalické soli mastných kyselin (pH 10), které jsou značně agresivní, mohou „vymýt“ NMF a lipidy z epidermis, a to může vést k iritaci kůže, svědění, zarudnutí
- **syntetické detergenty (syndety)** obsahují syntetické tenzidy různých typů. Nejšetnější jsou **neionogenní surfaktanty** (např. ze skupiny polyglykosidů je to coco glucosid, z aminů např. PEG-2-oleamin, z amidů např. cocamid DEA)

**2. pH mycího prostředku by mělo být blízké pH SC (5,5) až po neutrální****3. přípravek by měl být bez známých dráždivých látek** např. sodium lauryl sulfát (SLS) – anionický tenzid, hojně používaný pro svoji výbornou pěnovitost a nízké výrobní náklady, který ale může vysušovat a dráždit kůži**4. je optimální, když mycí prostředek do kůže může také dodávat žádoucí látky**, jako jsou kožní lipidy, humektanty a látky s okluzivním účinkem. Výhodné jsou koupelové či sprchovací oleje, které krátkodobě obnovují mastný film na kožním povrchu (šetřné omytí, velkoplošné promaštění, omezení TEWL). Přidáváme do koupele na poslední cca 2 min.

Pozn. Kromě očištění koupele je možná i koupel léčebná (farmakodynamické účinky) – kromě zmíněné olejové to může být koupel ovesná, bylinná (řebříček, řepík, heřmánek), přidávají se také otruby, škrob nebo antiseptické prostředky.

### Některé z produktů:

Atoderm sprchový olej (Bioderma) – glycerin, coco- glucoside, kys. citronová, parfém, niacinamid, tokoferol (neobsahuje SLS)  
 Atoderm sprchový krém (Bioderma) – capryl glucoside, shea oil, coco- glucoside, kys. citronová, parfém, niacinamid, tokoferol (neobsahuje SLS)  
 CeraVe hydratační čistící pěnicí olej – 3 esenciální ceramidy a lipidy, bez parfemace, (neobsahuje SLS)  
 sebamed dětská mycí emulze extra jemná – obsahuje skvalen, tokoferol, má pH 5,5 (neobsahuje SLS)  
 Lipikar Sugras fyziologické mýdlo (La Roche-Posay) – niacinamid, bambucké máslo (neobsahuje SLS)  
 A-Derma Exomega Control zvláčňující pěnivý gel – obohacen o extrakt z výhonků mladých rostlinek ovsu Rhealba (neobsahuje SLS)

## 2. Promazání, hydratace kůže

- k udržení nebo posílení bariérové funkce kůže po koupání
- většina přípravků ke zvlhčení kůže je **kombinací** emoliencií, okluziv a humektantů
- **emoliencia** – jsou složená převážně z lipidů a jejich složek (nenasycené mastné kyseliny, ceramidy, cholesterol), vyplňují prostory mezi korneocyty a tak obnovují funkci SC a hydrataci epidermis  
**okluziva** – vytvářejí na povrchu kůže film, hydrofobní bariéru, tím udržují vodu v kůži a zabraňují transepidermálnímu výdeji vody. Nejúčinnější je vazelína. Další jsou např. minerální oleje (např. oleum paraffini, parafin – často přísada do olejových koupelí), živočišné oleje (např. lanolin nebo rybí tuk – ol. jecoris aselli), silikonové oleje (např. dimeticon – bývají součástí tzv. bariérových krémů, protože odpuzují vodu), rostlinné oleje (např. olivový, slunečnicový, arganový, jojobový, shea butter a další) mají různý vliv na bariérovou funkci kůže, ale také různý iritační potenciál  
*Přírodní rostlinné oleje* – při zvažování účinku olejů na bariérovou funkci kůže jsou rozhodující poměry zastoupení jednotlivých esenciálních mastných kyselin v oleji. Oleje s vyšším poměrem kyseliny linolové ke kyselině olejové mají lepší efekt na udržení či zlepšení bariérové funkce kůže (např. slunečnicový olej), zatímco oleje s vyšším množstvím dráždivé kyseliny olejové mohou až poškozovat kožní bariéru (např. olivový olej)  
 Podstatná je i metoda zpracování, rafinace oleje. Optimální metodou extrakce oleje je lisování za studena (proces bez tepla a chemikálií, zachovávající prospěšné lipidy a omezující dráždivé vedlejší produkty)
- **humektanty** – jsou látky, které váží vodu v epidermis. Nejdůležitějšími jsou glycerol, sorbitol, propylenglykol, pyrrolidonkarboxylová kyselina, kyselina mléčná a její soli, urea, také kyselina hyaluronová, alantoin, azulen a řada dalších

Pozn. Označování přípravků ke zvlhčení kůže není jednotné, pojem emoliencia je často používán jako zastřešující pro celou skupinu přípravků zvláčňujících kožní povrch.

### Jak často:

- na to, jak často kůži u zdravých dětí promazávat, opět nejsou jednotné názory. U novorozenců je vhodné promazávat denně (vzhledem k fyziologické deskvamaci kůže po maceraci plodovou vodou), u starších dětí se uvádí alespoň 2x týdně (až po několikrát denně, zvláště u dětí s rizikem či projevy atopické dermatitidy nebo jiného onemocnění postihujícího bariérovou funkci kůže)
- vhodné je přípravek aplikovat do ještě mírně zavlhlé kůže, bezprostředně po koupeli a jemném osušení
- aplikujeme tenkou vrstvu (k zabránění okluzivního efektu), zvláště v kožních záhybech

### Jaký prostředek zvolit:

- v závislosti na teplotě a vlhkosti prostředí, míře suchosti kožního povrchu, případně s ohledem na probíhající kožní onemocnění
- mastové základy typu voda v oleji (více tukových složek než vody) volíme v chladných dnech roku, v sušším prostředí, u sušší kůže a u spíše chronického onemocnění
- předpokládá se, že pravidelná aplikace zvlhčovacích přípravků od nejútlejšího dětství může být účinnou prevencí či alespoň oddálením rozvoje atopické dermatitidy u dosud zdravých novorozenců. Publikované práce (3, 4), tento předpoklad ale nepotvrdily
- v každém případě je ale třeba zdůraznit, že přípravky k promazání kůže nepochybně zůstávají základem terapie atopické dermatitidy/ekzému

### Některé z předepisovaných přípravků:

Rp.: Ung. lenientis 300,0  
 Rp.: Cutilani ung. 300,0  
 Rp.: Ambidermani 300,0  
 Rp.: Ol. helianthi 300,0

Rp.: Syndermani ung.  
 Aq. calcis aa ad 300,0  
 Rp.: Aq. calcis 60,0  
 Pontin ung. ad 300,0

**Některé z produktů:**

Atoderm Intensive Baume (Bioderma) – hydratační a ochranný komplex stimulující tvorbu lipidů a proteinů, sucroester zabraňující adhezi s. aureus, palmitate mea, zinc gluconate, glacerin, beta-sitosterol  
 Lipikar Baume AP + M (La Roche-Posay) – shea butter, glycerin, parafin, dimethicone  
 sebamed dětský extra jemný krém – panthenol, allantoin, heřmánkový extrakt, hydratační a ochranný komplex  
 sebamed dětské mléko – allantoin, extrakt z heřmánku  
 Spiridea mast s mandlovým olejem – mandlový olej, vazelína, glycerol stearat, tokoferol, oxid zinečnatý

**PREVENCE PLENKOVÉ DERMATITIDY**

- plenková dermatitida – iritační kontaktní dermatitida
- okluze plenkou – zabránění ztrát vody přes SC – hyperhydratace až macerace – narušení bariérové struktury:
  - zvýšená náchylnost k poškození fyzikálními, chemickými i enzymatickými mechanismy
  - usnadnění penetrace iritačních látek a patogenů (Candida albicans)
- alkalická urea narušuje pH epidermis, to umožňuje množení bakterií a aktivaci lipáz stolice, proteáz a solí žluče, což může vést k dalšímu poškození V prevenci je zásadní udržení **suchosti** a čistoty, snížení tření, omezení kontaktu s dráždivými látkami (moč, stolice), podpora funkce kožní bariéry

**Doporučuje se:**

- často **měnit pleny**, místo látkových používat jednorázové, superabsorpční, prodyšné
- při přebalování vždy jemně **očistit pokožku** – vodou (ev. vhodným syndetem či dětským mýdlem) a žínkou (bavlněnými tampony, bavlněnou plenou nebo čtverci netkané textilie, např. Perlan (čistá viskóza)) nebo speciálními vlhčenými ubrousky

**čisticí vlhčené ubrousky obsahují:**

- vodu (jako vehikulum pro čisticí látky)
- surfaktanty (mají odstranit ve vodě nerozpustnou „špínu“, efektivně odstranit moč a stolicu, mají být bez „silných“ surfaktantů (např. SLS)
- konzervační látky (k zamezení množení bakterií ve vlhkém prostředí ubrousků, ale nenarušující přirozený kožní mikrobiom, je třeba se vyvarovat konzervačních látek uvolňujících formaldehyd, dále kyseliny benzoové a benzoátů u novorozenců)
- emolencia (pro minimalizaci tření a doplnění lipidů SC)
- pH pufrů k udržení slabě kyselého kožního povrchu – organické kyseliny a konjugované zásady (jako je kyselina citrónová a citrát sodný)
- nemají obsahovat dráždivé látky – alkohol (isopropanol), parfemace, esenciální oleje, mýdlo nebo silné detergenty, methylisothiazolinon (alergická kontaktní dermatitida)
- poté nechat kůži **oschnout** na vzduchu nebo jemným přikládáním (nikoli třením) ručníku, bavlněné pleny, tamponů či čtverců Perlanu
- **aplikovat ochranné krémy**
- mnoho přípravků obsahuje oxid zinečnatý (adstringentní a mírně antiseptické vlastnosti, hojení ran, malé riziko alergizace), dexpanthenol a vazelínu

**Některé z produktů:**

- Sudokrém – ochranný krém s antiseptickým účinkem
- oxid zinečnatý, parafin, lanolin, benzylalkohol, benzylbenzoát, benzyl cinamát, propylenglykol, kysel. citronová
- Rybilka Neo – vazelína, lanolín, oxid zinečnatý, mandlový olej, panthenol, rybí olej, vitamin E
- ABCDerm Change intensif (Bioderma) – oxid zinečnatý, glycerin, kaolin, talek, panthenol
- Bepanthen Baby mast – dexpanthenol (5%) v masti
- sebamed – Dětský krém na opruzeniny – panthenol, oxid titaničitý, allantoin
- Vitella Ictamo pasta – bílý ichtyol 3%, oxid zinečnatý 10%, talek, uhličitán vápenatý, vazelína, miner. olej. Neobsahuje konzervační látky, parabeny, barviva ani parfém
- Imazol krém/pasta – clotrimazolum 1%

**ZÁVĚR**

Kůže dětí je velice citlivá a jistě si zaslouží odpovídající péči. Zvláštní pozornost je třeba věnovat oblastí pod plenkami, kde je základním požadavkem suchost a minimalizace mechanického tření. Celá péče o pokožku dítěte by měla začít co nejdříve po porodu, kdy si maminka i její miminko mohou vytvořit společný pečovací rituál, který bude prospěšný nejenom kůži dítěte, ale také pomůže navodit pozitivní vazby ve vztahu matka – dítě. Kromě toho pro starší dítě bude pak pravidelná péče o kůži samozřejmostí.

**LITERATURA**

1. Blume-Peytavi U, Lavender T, Jenerowicz D, et al. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care. *Pediatr. Dermatol.* 2016;33:311-321. doi: 10.1111/pde.12819.
2. Ananthapadmanabhan K, Moore D, Subramanyan K, et al. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther.* 2004;17(suppl 1):16-25.
3. Priyadarshi M, Balachander B, Gupta S, et al. Topical emollient application in term healthy newborns: A systematic review. *J Glob Health.* 2022;12:12002
4. Kelleher MM, Cro S, Cornelius V, et al. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2:CD013534.

# Vybrané poznatky z 32. kongresu Evropské akademie dermatovenerologie (EADV), Berlín, 11.–14. 10. 2023

**doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.**

Klinika nemocí kožních a pohlavních, LF UK a FN Hradec Králové

## Úvod

Kongres EADV je tradiční největší dermatovenerologickou akcí v Evropě. Tentokrát se konal ve veletržním centru MESSE Berlin, který pojmul rekordních 15 500 účastníků z celého světa. To svědčí o tradičně vysoké odborné úrovni přednášek. Je proto vhodné se takové akce zúčastnit a získané poznatky využít nejen ve vlastní léčebné preventivní péči, ale i ke vzdělávání ostatních (hlavně mladých) kolegů.

## Odborné poznatky

### Akné

**Prof. Bagatinová** (Brazílie) rozčlenila akné v dětském věku na infantilní, kojenecké a prepubertální. Mazové žlázy v kůži se zakládají u plodu po 4. měsíci gestace, velké žlázy až před porodem. Nevyskytují se na chodidlech a dlaních. Sebocyty jsou klíčovými regulátory homeostázy androgenů v kůži (parakrinní efekt). Jejich hladina může začít stoupat u dívek po 8. roce, u chlapců po 9. roce. Prepubertální akné je zřídkavé a zpravidla je problémem periferie – konverze androgenních prekurzorů a aktivace androgenních receptorů na sebocytech. Zatím nebyly vypracovány doporučené postupy na léčbu akné v dětském věku. Doporučuje se základní péče o kůži jemným čištěním, použitím dermokosmetiky a fotoprotekce. V léčebné péči využít adapalen, kyselinu azelaovou, z novějších preparátů 4% minocyclinovou pěnu, 0,005% trifaroten krém nebo 1% clascoteron krém. Systémové podávání antibiotik je možné (čím méně, tím lépe), ale vyhovává rezistentní flóru. Antiandrogeny se podávají zcela výjimečně. Isotretinoin u těžké a reftakterní akné v nižší dávce 0,3 mg/kg/den. Laboratorní monitorování až po 6–8 týdnech

léčby. K nežádoucím účinkům patří nejčastěji slizniční a kožní a příznaky (doporučuje používat rtěnku, sunscreen). U dospívajících hrozí předčasné uzavření kostních růstových štěrbin; deprese a sebevraždy při běžném dávkování nehrozí.

**Prof. Ochsendorf** (SRN) řešil léčbu akné u těhotných: až 43% jich trpí akné. Přitom 3–6 novorozenců z 100 narozených má nějakou malformaci. Pro zmíněnou léčbu nejsou oficiální guidelines, v SPC bývá často varování. Doporučuje se navštívit [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) (na webu Charité, Berlin). I když lokální tretinoin je zakázán, vstřebává se pouze 2% a v séru není detekovatelný. Kyselina salicylová se použije opatrně. Systémová aplikace isotretinoinu je zakázána do 16. týdne těhotenství, malformace se objeví u 9,3% (přičemž méně jak 50% užívalo kontracepci). Spironolakton a cotrimoxazol se nedoporučuje, tetracykliny lze užívat až do 16. týdne, než se začnou tvořit kosti, ostatní ATB jsou možná. Celkové kortikoidy je možné podávat do dávky 10–15 mg/den, intralezionálně také. Použití preparátů se zinkem je povoleno, fototerapie modrým světlem také.

**Prof. Mota** (Portugalsko) uvedl, že 50% pacientů s akné v obličeji má projevy také na trupu, zatímco jen ve 20% jsou izolované na trupu. Na trupu je menší sekrece mazu než v obličeji, vyšší úlohou hraje bakteriální osídlení (*Cutibacterium acnes*). Hyperandrogenní stav u žen významně zvyšuje akné na trupu. U mužů je vyšší pravděpodobnost jizvení, může mít i psychosociální vliv (dysmorfobie). Diferenciálně diagnosticky je potřeba odlišit folikulitidu, polékové reakce (i po tetracyklinu), miliária, také svědivé poruchy spojené s osídlením demodexem, malassezií nebo eosinofilní dermatózu. Byla vytvořena hodnotící

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

#### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Dermatol. praxi.* 2024;18(1):56-58

Článek přijat redakcí: 17. 1. 2024

**doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.**

[ettler@fnhk.cz](mailto:ettler@fnhk.cz)

škála tíže TRASS (truncal acne severity scale). Lehký typ lze léčit kosmeticky plus lokální retinoidy, benzoyl peroxidem a kyselinou azelaovou. Středně těžké akné navíc trifarotemem, clascrotonem (inhibitor androgenních receptorů). Lokálně, celkově cyklinem (sarecyclin) p. o., spironolaktone, zinkem nebo hormonální antikoncepcí 4. generací progesterinů.

**Dr. Galadari** (Spojené arabské emiráty) rozdělil jizvy po akné na hypertrofické a atrofické, které ještě dále rozčlenil na 3 podtypy: I. „icepick“ (60–70%, menší než 2 mm s ostrými okraji), II. „box“ (20–30%, širší 1,5–4 mm), III. „rolling“ (15–25%, 5 mm široké). Toto rozdělení považuje za klíčové pro volbu laseru (tradičního, frakcionovaného, non/ablativního). Chemický peeling s kyselinou mléčnou použije na mělké jizvy, na hluboké jizvy pak fenoly. Na icepick-jizvy se hodí CROSS (chemical reconstruction of skin scar), k dalším metodám patří microneedling (rolling-jizvy), popř. s radiofrekvencí, subcision (vpichy pod jizvy), nebo dokonce permanentní (silikonové) výplně, popřípadě forážové biopsie. Kombinace metod jsou možné, ale chybí hodnotící studie. Doporučuje se také soustředit se na prevenci – zhodnotit průběh akné u rodičů a ev. zahájit nízkodávkovou léčbu isotretinoinem p. o.

## Fotodermatologie

**Prof. Lesiaková** (Polsko) hodnotila rizika fotosenzitivity pro vznik kožní rakoviny. Incidence kožní (nemelanomové) rakoviny v Polsku narůstá, 80% bazaliomů je na hlavě a na krku, narůstá i výskyt spinaliomů. V tomto směru jsou nebezpečné zejména některé léky s fotosenzibilizujícím účinkem (psoraleny, fluorochinolony, voriconazol, vemurafenib, hydrochlorothiazid, a další). Zhruba 250 běžných léků vyžaduje fotoprotekci. Je potřeba se zaměřit na profylaxi a osvětlu.

**Dr. Rutterová** (Skotsko) podala přehled o solární kopřivce (SU tvoří 2–10% diagnóz na fotobiologickém pracovišti v UK). SU v 95% vznikne do 15 minut po oslunění, do hodiny u 64%. Vymizí u 94% nemocných do 24 hodin. V 83% se objeví i po ozáření přes okenní sklo (akční spektrum je v UVA a viditelné oblasti (300 až 600 nm), často (v 32%) se vyskytuje u lidí s atopickým ekzémem. Z toho vyplývají fotoprotektivní opatření – širokospektré sunscreeny, folie na okno, oděvy z umělých

**Obr. 1.** Výstava farmaceutických firem na kongresu



vláken (PES). Z farmakologické léčby se podávají antihistamika 2. generace, úspěšný může být omalizumab, cyclosporin A, fototerapie podle akčního spektra, montelukast. Experimentálně lze používat a MSH analogy, dupilumab, mepolizumab.

**Dr. Calzadová** (Španělsko) informovala o nových sunscreenech. Fotoprotekce je důležitá i v oblasti UVA<sub>1</sub> a přilehlé viditelné části (modré světlo). TriAbsorb, Mexoryl 400, MCE, BDEP, TDF Blue Voile Sunscreen, ekologicky výhodný Mycosporin-like AK, Cyanobacteria, Scytonemin. Budoucnost bude patřit enkapsulovým PMMA a cyklodextrinovým komplexům, „cooling“ nebo biomimetickým PDA (natural melanin analog polydopamine) nanopartikulím.

## AAD – EADV symposium

**Prof. Rosenbach** (USA) analyzoval vliv měnícího se klimatu na kůži. V letošním létě se lámaly teplotní rekordy, září 2023 ukazovalo v průměru o 1,8 °C vyšší teplotu než v preindustriálním období. Vysoká produkce CO<sub>2</sub> vede k tání ledovců, roste množství záplav a požárů (roste počet dní s nebezpečím spontánních požárů), smog zvyšuje výskyt atopické dermatitidy (Čína), ale také pemfigu, coxackiových a dalších virových chorob. Varovné hlasy se ozývají z různých oblastí světa (AAD 28. 7. 2018 zveřejnila „Position statement on climate and health“). Hurikány a následné záplavy zvyšují počet infekcí, zmnožení hmyzu a více chorob jimi přenášenými – leishmaniasa, Dengue, ZIKA, Chicungunya. Je proto potřeba omezovat emise plynů, vzdělávat mladou generaci. Jako zdravotníci bychom mohli např. přispět šetřením pomůckami na jedno použití.

**Prof. Stratigos** (Řecko) oznámil, že 80% nemelanomových rakovin tvoří bazaliomy.

**Obr. 2.** Vestibul kongresového centra



Pro bílou populaci je 30% celoživotní riziko, že onemocní bazaliomem. Ze zevních faktorů má vliv hlavně solární expozice, z endogenních fototyp, imunosuprese i genetická dispozice. Bazaliom lze hodnotit dle různých hledisek, která pak znamenají i zařazení do doporučeného léčebného postupu. Těžké, perzistující nebo i metastazující bazaliomy lze léčit blokátory Hedgehog signální cesty Vismodegibem (43% účinnost) nebo Sonidegibem. Nežádoucí účinky jsou časté – alopecie, nauzea, svalový spasmus, bývá primární (50%) i sekundární (20%) rezistence. Nově se používá i anti PD-1 inhibice (pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab) i kombinace. Lokálně se zkouší patidegib a itraconazol. Novinkou je Vismoneo (80% účinnost). Doporučuje se i chemoprevence retinoidy, nikotinamidem (malý efekt).

**Prof. Desai** (USA) řešil léčbu pigmentačních poruch. V zábraně melazmat je důležitá prevence – fotoprotekce sunscreeny s účinností i proti viditelnému světlu (s obsahem oxidů železa). Doporučuje triple-kombinaci (6% hydrochinon + 1% tretinoin + 0,01% dexamethazon), p. o. antioxidanty (zelený čaj, proganidin, zinek, Polypodium leukotomos – 240 mg, 3x/d po 12 týdnů, p. o. kyselina tranexamová 250–500 mg/d – nelze podávat s antikoagulancii, u těhotných, s rizikem embolie, u kuřáků), thiamidol a glutathion snižují aktivitu tyrozinázy. Lichen planus pigmentosus je často veden pod jinými názvy – Ashy-dermatitis, erythema dyschromicum perstans). V případech vitiliga je vhodné správně popsat formu (za aktivitu se považuje nárůst BSA o 1–2% za 6 týdnů). Lze stabilizovat Dexamethasonem 4 mg/d po 2 dny v týdnu. Lze použít antioxidanty, nově i blokádu IL-15. V lokální léčbě se zkouší ruxolitinib krém a p. o. vorcitinib.

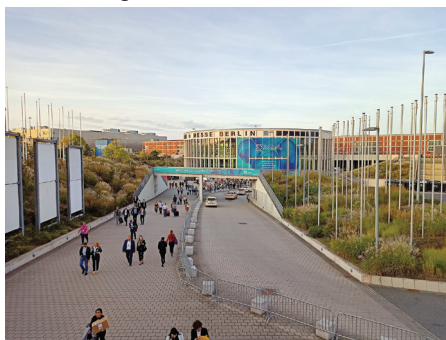
**Prof. Hartl** (SRN) ukázal, kde leží kožní cíl autoimunních puchýřnatých chorob. Hlavním vyšetřením je přímá imunofluorescence. U skupiny pemphigu mohou být auto-protilátky proti desmogleinu 1,3 a desmocolinu. V léčbě se používají glukokortikoidy, adjuvantní imunosuprese a rituximab. K novým metodám se řadí Efgartigimod (zvyšuje katabolismus IgG), ale také odstranění desmoglein-3 specifických B-lymfocytů, nebo CAR Treg-lymfocytů, jsou pokusy s vytvořením autologních T-lymfocytů, které tolerují desmoglein. Pemphigoid vzniká u starých osob s autoreaktivitou na BP 180, 230, ev. laminin. Určitou roli hrají i provokující léky, např. gliptiny (antidiabetika). V léčbě se uplatní v první řadě lokální kortikoidy, pak p. o., v další volbě dapsone, methotrexat, azathioprin, omalizumab, dupilumab i rituximab.

**Prof. Dalen** (USA) charakterizoval pyoderma gangrenosum (PG) jako ulcerující kožní chorobu s řadou komorbidit, často špatně diagnostikované a chybně léčené. Rozlišují se klinické varianty – ulcerující, bulózní, pustulózní, vegetující, peristomální nebo postoperační (patergie – rozvoj po poranění kůže se uplatní u 31,1 % pacientů). Používají se 3 diagnostické klasifikace – Su, Paracelsus, Delphi consensus (2018), pro histologický průkaz je důležitý nález neutrofilního infiltrátu v okraji vředu. V 30–50 % bývá sdruženo s IBD (závažné onemocnění střeva) – v polovině případů m. Crohn, v druhé polovině s ulcerózní kolitidou. V léčbě se provádí ošetřování vředů, celkově kortikoidy, cyclosporin A, inhibitory TNF, azathioprin, mykofenolát mofetil, chlorambucil, spesolimab (indikovaný na pustulózní psoriázu), secukinumab, ixekizumab, upadacitinib. Existuje riziko recidivy po prodělání PG, také provokace složitou operací.

### Tetováže

**Prof. Cuyperová** (Belgie) řešila problematiku permanentního make-upu. Mimo

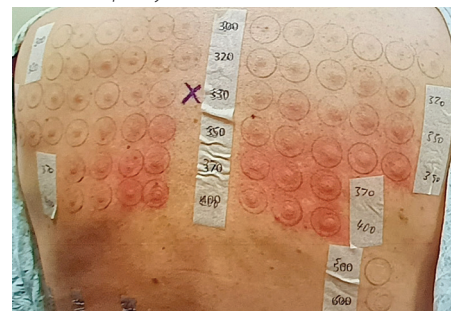
**Obr. 3.** Kongresové centrum MESSE Berlín



kosmetické důvody má i medicínské indikace: kamufláž trvalé alopecie, vitiliga, korekce jizev. K výhodám patří trvalost (může být i nevýhodou), odolnost vůči vodě, není potřeba obnovovat líčení. Metodou dermablading lze provést např. rekonstrukci chybějícího obočí. K akutním komplikacím patří krvácení, krusty, otok. Lze zanést infekci (atypická mykobakterie, HSV), vyvolat alergickou reakci (červené barvivo), popř. tvorbu granulomů (sarkoidóza). Pro klienta může mít neuspokojivý výsledek změnou barvy, výbledem, špatným tvarem a dystorzi (např. po ústupu působení botoxu). To se dá upravit další tetováním nebo odstraněním pomocí laseru. Provádět by to měl zkušený tatér a měl by sepsat protokol o použitém materiálu (inkoustu). Rizikem jizev a tvorbou granulomů se vyznačuje injektáž většího množství barviva hlouběji, již reakce po předchozí tetovaci a sarkoidóza.

**Dr. Kluger** (Finsko) řešil kolizi tetováže se znaménky. V tetovaném terénu lze jen těžko klinicky, ale i dermatoskopicky zachytit známky maligního zvratu, nebo i jinak identifikovat povahu kožního útvaru. Vyhnout se atypickým névům, také ložiskům m. Sutton, doporučuje se nejméně 1 cm. U osob s rodinným či osobním výskytem melanomu by bylo dobré rozmluvit tetování – může totiž zakrýt plochy budoucích recidiv či metastáz. Doporučuje se provádět školení tatérů, aby byli schopni rozpoznat nebezpečné útvary na kůži a zákazníka včas varovali.

**Obr. 4.** Fototest monochromátorem na zádech u solární kopřivky



**Dr. Szczerkowska-Dobocz** (Polsko) se podrobněji zabývala infekčními komplikacemi tetováci (1–5 %). Narušenou kůží doporučuje na 24 hod zakrýt. Do 48 hodin by měla ustoupit akutní reakce (zarudnutí, otok). Bakteriální infekce stafylokokem i streptokokem se může projevit jako folikulitida nebo impetigo, zřídka až gangréna. Zdrojem bývají ředěné inkousty pro dosažení šedavých odstínů, např. atypických mykobakterií (*Mb. chelonae*). Je možný přenos herpetických virů (HSV), HPV, hepatitis B, C, také moluska. Je možný přenos i demodexa. Je nutné dodržovat přesně hygienická pravidla – zdrojem může být sám klient, tatér, inkoust i ošetřování po výkonu.

**Dr. Carlsenová** (Dánsko) sdělila své zkušenosti z pláží. Asi 20 % populace v EU je tetováno, přičemž každý pátý má zkušenost s nežádoucími účinky. Na plážích kolem Kodaně mělo 31 % rekreativců tetování a problémy po oslunění asi 21 %. Slunění vyhledávali přesto, že tetovaz z 60–90 % na slunci vybledává díky degradaci barviv.

### Závěr

Kongresy EADV jsou nejen zdrojem nejnovějších poznatků ze všech částí oboru, jsou zde představeny doporučené postupy v diagnostice a léčbě, ale představují také příležitosti pro setkání s odborníky z jiných zemí. Již se těšíme na další kongres EADV 2024, tentokrát v Amsterdamu.

EAU THERMALE  
**Avène**  
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

**ULTRA FLUID**  
**NOVINKA**

**ULTRA LEHKÁ  
SLUNEČNÍ OCHRANA  
NA OBLIČEJ**

PATENTOVANÝ FILTR TriAsorB™

UVB

UVA

MODRÉ SVĚTLO HEV

**1 VSTŘEBÁ SE  
JIŽ ZA  
SEKUNDU**



Chrání před UVB, UVA  
a modrým světlem

Chrání před  
fotostárnutím

Bez parfemace, alkoholu,  
silikonů a oktokrylenu

 K dostání v lékárně.

[www.avenecz](http://www.avenecz)

DUPIXENT

# UMOŽŇUJE DOSAŽENÍ DLOUHODOBÉ ZMĚNY

V REDUKCI PRURITU A KOŽNÍCH LÉZÍ<sup>1</sup>



PRVNÍ A DOPOSUD JEDINÁ LÉČBA  
ZACÍLENÁ NA IL-4 A IL-13, KLÍČOVÉ  
SPOUŠTĚČE PŘETRVÁVÁJÍCÍHO  
ZÁNĚTU TYPU 2<sup>1,2</sup>

VĚK  
6 m<sup>+</sup>

RYCHLÁ A PŘETRVÁVÁJÍCÍ  
KONTROLA ONEMOCNĚNÍ  
OD DĚTSTVÍ DO DOSPĚLOSTI<sup>1</sup>

PŘÍZNIVÝ DLOUHODOBÝ  
PROFIL BEZPEČNOSTI<sup>1</sup>

JEDNODUCHÉ ZAHÁJENÍ  
A POKRAČOVÁNÍ LÉČBY<sup>1</sup>

#### Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** 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 měsíců 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 inhaledními kortikosteroidy (IKS) ve vysokých dávkách (v případě dětí od 6 do 11 let ve středních až vysokých dávkách) a dalším léčivým přípravkem k udržovací léčbě. **Chronická rinosinusitida s nosní polypózou (CRSwNP):** Dupixent je indikován jako přídatná terapie k intranasálnímu kortikosteroidu 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 60 kg: 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: úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s hmotností 5 až méně než 15 kg: úvodní dávka 200 mg, následovaná dávkou 200 mg každé 4 týdny. 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: 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. U pacientů, u nichž nebyla po 24 týdnech zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby. **Prurigo nodularis:** Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg (dvě 300mg injekce), následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. Dupilumab lze používat s topickými kortikosteroidy nebo bez nich. **Eozinofilní ezofagitida:** Doporučená 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 bronchospasmu ani status asthmaticus. Po zahájení léčby dupilumabem se nesmí náhle vysadit systémové, topické či inhalední 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, byly hlášeny případy eozinofilní pneumonie a případy vaskulitidy konzistentní s eozinofilní granulomatózou s polyangitidou (EGPA). **Parazitární infekce (helminthózy):** Pacienti se známými parazitárními infekcemi by měli být 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 známkami 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. **Ůzkovádí:** 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 přípravku a číslo Sarže. **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 přihlednutím 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. Bezpečnost dupilumabu byla hodnocena u pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou na ruku a nohu. Bezpečnostní profil dupilumabu sledovaný od 16. týdne byl u těchto pacientů podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve studii u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců se středně těžkou až těžkou AD. Bezpečnostní profil u dospívajících pacientů 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 mimo jiné závažné případy teploty a eozinofilie bez nutnosti přerušit léčbu dupilumabem. **Předávkování:** Pro předávkování dupilumabem neexistuje žádná specifická léčba. V případě předávkování je třeba u pacienta sledovat jakékoliv 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 krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** Dupixent 200 mg v 1,14 ml roztoku a Dupixent 300 mg ve 2 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce / v předplněném peru. **Registrační číslo:** EU/1/17/1229/001-002, 004-006, 008-010, 012-014, 016-018, 020, 023-028. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly. **Datum poslední revize textu:** 31. 8. 2023. Přípravek Dupixent je vydáván pouze na lékařský předpis, je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění dospělým pacientům, pediatrickým a dospívajícím pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy od 6 let do 18 let, v léčbě dospělých pacientů s těžkou CRSwNP a v léčbě dospělých a dospívajících pacientů od 12 let věku s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem. V indikaci u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s těžkou formou atopické dermatitidy, 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 seznáme s úplnou informací o přípravku. **Další informace jsou k dispozici na adrese:** Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111 nebo na www.sanofi.cz.

Reference: 1. SPC Dupixent, datum revize textu 31. 8. 2023. 2. Gandhi NA et al. *Nature Rev Drug Disc* 2016; 15: 35–50.

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, Dejvice, 160 00 Praha 6  
tel.: +420 233 086 111, e-mail: cz-info@sanofi.com

sanofi REGENERON®

MAT-CZ-2200799-8-0-01/2024  
Určeno pro odbornou veřejnost.

DUPIXENT®  
(dupilumab)