

Dermatologie pro praxi

2024

2

www.solen.cz | www.dermatologiepropraxi.cz | ISSN 1802-2960 | Ročník 18 | 2024

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Bakteriální infekce kůže III. – infekce vyvolané *Mycobacterium tuberculosis* a atypické mykobakteriální infekce kůže

Lokální hyperhidróza – nedostatečně diagnostikovaný problém zatěžující pacienta

Pohlavně přenosné nemoci u dospívajících

Kožní nežádoucí účinky systémové terapie metastazujícího maligního melanomu

Možnosti terapie kožních nádorů BCC a SCC, nádorů z Merkelových buněk a DFSP

Farmakologická léčba hyperpigmentace

Vliv cílené léčby BRAF a MEK inhibitory na imunitní systém u metastazujícího melanomu

SDĚLENÍ Z PRAXE

Bimekizumab u pacientky s psoriázou a psoriatickou spondylartritidou

Recidivující impetigo obličeje

Rosacea fulminans

PRO SESTRY

Oplachové a obkladové roztoky v hojení ran



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

Také běžím pomalu

Ve své kariéře jsem měl několik rolí, včetně tradičního akademika, klinického učitele, soukromého lékaře a administrátora. Ale vždycky jsem pracoval ve fakultních nemocnicích, učil studenty, rezidenty i kolegy. Interakce s pacienty se změnila, zejména s existencí elektronického zdravotního záznamu (EMR), kde je počítač nyní třetí osobou v místnosti, často sedící mezi lékařem a pacientem. Ale to nejsou úvahy starého muže, který si toužebně vzpomíná na dny před počítači. Byl jsem součástí první generace zdatné v zacházení s počítačem, používal jsem ho od roku 1984 a psal jsem nefrologické šablony pro nemocniční EMR. Uznávám výhody EMR, které poskytuje bezpečnost a efektivní znalostní základnu pro mé pacienty a praxi. Vzpomínám na dlouhý čas, který zabralo prohrabat se dokumentací a najít sériová měření kreatininu, abych mohl nakreslit graf a sledovat pokles glomerulární filtrace (GFR). Nyní to mohu udělat během několika sekund klepnutím na klávesu klávesnice.

Mám 3 mileniální děti a ve své učitelské roli denně komunikuji s mileniály. Vnímají svět jinak a jinak se učí, medicína se kvůli nim změnila. Jejich generace mi pomáhá naučit se efektivněji pracovat s počítačem, ale moje děti a moji studenti pracují v jiném sociálním kontextu než je ten můj. Textové zprávy a e-mail spíše než telefon je obvyklý způsob komunikace a osobní nebo hlasový kontakt není považován za nezbytný – nebo dokonce žádoucí. Při práci s mileniály se kvůli „systémovému přístupu“ a elektronické komunikaci někdy ztrácí přímé osobní spojení mezi lékaři a ostatními, ať už kolegy nebo pacienty. Také kvůli nárůstu množství znalostí potřebných k praxi medicíny jsem sledoval, jak se důraz ve vzdělávání posouvá k tomu, abych věděl, kde najít data, aniž bych nutně věděl, jaká data to jsou. Například zjišťuji, že dovednost ústní prezentace, která vyžadovala, aby lékaři prezentovali paci-

enta stručně a přímo, tváří v tvář, se postupně ztrácí. Při vizitách, když se zeptáte na hladinu kreatininu ze včerejška často vytáhnou své iPady, přihlásí se a začnou rolovat, aby našli odpověď. Dívají se na mě s údivem, když si vzpomenu na hladinu draslíku v séru 4 různých pacientů před 3 dny. Znalost dat je důležitá pro skutečné poznání pacientů do hloubky pro vhodnou diagnózu a léčbu a tato dovednost je často nedoceněna. Neuznávají žádnou touhu nebo potřebu znát data, protože je mohou vyhledat během několika sekund. Zjistil jsem, že jsem dinosaur, ale ještě jsem nevyhynul.

Před několika lety jsem navštívil svého lékaře, který je třicátník. Když odebíral anamnézu, psal na EMR. Nakonec jsem ho požádal, aby přešel, odložil počítač a mluvil přímo se mnou. Po své vlastní zkušenosti pacienta jsem se rozhodl neotevírat počítač v místnosti se svými vlastními pacienty, pokud ho nepoužívám jako učební pomůcku; například ukázat pokles GFR vykreslený v EMR, stisknutím klávesy.

Jako mladý lékař jsem nastoupil na internu pro řešení hádanek a s velkým potěšením jsem odpovídal na obtížné otázky, které pramení ze stejných kořenů jako moje celoživotní láska ke hře Jeopardy. Ale jak jsem stárnul, stále více jsem si oblíbil snahu spojit se s pacienty na úrovni, která je lidská. Stále více stojím o lidskou interakci ve stále neosobnějším prostředí. Snažím se tento respekt a vztah k pacientům demonstrovat rezidentům tak, že se před a po návštěvě dívám pouze na počítač a vím o osobě, o kterou se starám. V průběhu let jsem byl velmi hrdý na to, že si vzpomínám na povolání, nemocné příbuzné... Věci, které mě osobně spojují s pacientem v našem vztahu a mohou jen pomoci při posilování důvěry a dodržování léčebných režimů. Kromě toho zjišťuji, jak stárnu, že je pro mě pohodlnější odhalovat své vlastní

zájmy a zkušenosti pacientům, abych jim pomohl s propojením, možná o tom, jak jsem se cítil, když jsem byl pacientem, nebo diskutoval o sdílené lásce k hudbě a divadlu. Vzhledem k tomu, že naše zdravotnictví je stále více neosobní, pacienti tyto rozhovory oceňují. Prostě chtějí vědět, že my jako lékaři se o ně staráme jako o jednotlivce, že jsou jedineční a ne další číslo v systému. Pacienti mi během naší návštěvy často říkají, že oceňují, když si s nimi někdo sedne a popovídá si s nimi.

Nedávno jsem opustil akademickou pozici a rozloučil se s mnoha pacienty, o které jsem se mnoho let staral. Existuje hrstka pacientů, kteří stále vyčnívají v mé mysli, s chronickým onemocněním ledvin, které bylo stabilní v průběhu let, kdy jsme většinu času strávili řečmi o prezidentských volbách nebo problémech v jejich povolání. To je to nejlepší, co mohu naučit své mladé rezidenty – radost z poznávání těchto lidí, kteří mají zkušenosti a talenty odlišné od mých. Přiznávám, že je v tom i sobecká složka, protože zjišťuji, že někteří z těchto lidí prožili tak zajímavý život, ať už jako šéfkonstruktor velké automobilky nebo rytec rakví (a ano, to je řemeslo). Jsem jiný lékař, než jsem byl před 30 lety, a velká část mé radosti z mé profese pramení z jiného zdroje, než jen z diagnózy. Někdy mám pocit, že navštěvuji staré přátele, abych si popovídal o životě obecně, a také se starám o jejich onemocnění. Ta radost z osobního spojení mě někdy nutí odejít z místnosti, otočit se na svou sestru a říct: „Víš, měli by mě obvinít...“ A ona uznává, co tím myslím, usměje se a jemně řekne: „Běžíš pozadu...“

Pavel Frühauf

LITERATURA

1. Kellerman PS. Old Friends: Maintaining the Physician-Patient Connection in the 21st Century. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):A12-A13.

Obsah

SLOVO ÚVODEM

- 63** MUDr. Pavel Frühauf, CSc.
Také běžím pomalu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 67** doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.
Bakteriální infekce kůže III. – infekce vyvolané *Mycobacterium tuberculosis* a atypické mykobakteriální infekce kůže
- 74** MUDr. Petra Trojanová, Ph.D., MBA
Lokální hyperhidróza – nedostatečně diagnostikovaný problém zatěžující pacienta
- 78** MUDr. Martina Skařupová Kubíková
Pohlavně přenosné nemoci u dospívajících
- 86** MUDr. Tereza Marušíaková
Kožní nežádoucí účinky systémové terapie metastazujícího maligního melanomu
- 90** MUDr. Michaela Fridrichová, MUDr. Karolína Votavová
Možnosti terapie kožních nádorů BCC a SCC, nádorů z Merkelových buněk a DFSP
- 97** MUDr. Elizabeth Pavlíčková, Ph.D.
Farmakologická léčba hyperpigmentace
- 105** MUDr. Linda Řandová, doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.
Vliv cílené léčby BRAF a MEK inhibitory na imunitní systém u metastazujícího melanomu

» DERMATOLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 18, 2024, ČÍSLO 2 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 Kultanová, kultanova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok

Obchodní oddělení:

Daniela Stojanovská, stojanovsk@solens.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 Českoslovacca 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 otištění 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 →
predplatne@solen.cz
nebo 585 204 335.



Č.1 ZNAČKA DOPORUČOVANÁ
ČESKÝMI DERMATOLOGY PROTI LUPŮM
A VYPADÁVÁNÍ VLASŮ⁽¹⁾

VICHY
LABORATOIRES



+14 000
VLASŮ ZA
12 TÝDNŮ⁽²⁾

PŮSOBÍ PROTI
VYPADÁVÁNÍ VLASŮ
A STIMULUJE JEJICH RŮST⁽³⁾



PŘED/PO

DERCOS

INOVATIVNÍ TECHNOLOGIE PROTI VYPADÁVÁNÍ VLASŮ

AMINEXIL CLINICAL
R.E.G.E.N. BOOSTER

1,5 % AMINEXIL
NIACINAMID + VÝTAŽEK ZE ZÁZVORU

⁽¹⁾ Studie IQVIA™, 11/2023–1/2024, Česká republika, 90 dermatologů.

⁽²⁾ Klinická studie provedená na 40 ženách a 37 mužích, 5 aplikací týdně po dobu 12 týdnů.

⁽³⁾ Stávající vlasy.

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 108** MUDr. Marie Polícarová
Bimekizumab u pacientky s psoriázou a psoriatickou spondylartritidou
- 112** MUDr. Paulína Cabalová
Recidivující impetigo obličeje
- 115** MUDr. Gabriela Takáčová, MBA, prof. MUDr. Jagienka Jautová, PhD., MBA
Rosacea fulminans

PRO SESTRY

- 118** Mgr. Markéta Koutná, Ph.D.
Oplachové a obkladové roztoky v hojení ran

PŘIPRAVUJEME DO DERMATOLOGIE PRO PRAXI

2024

3

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Léčba atopie
- Efekt terapie bimekizumabem u středně závažné až závažné psoriázy během 144 týdnů: Výsledky dokumentované pacienty ze studie BE RADIANT
- Potravinová alergie a její projevy na kůži
- Jak pečovat o kůži u onkologických pacientů
- Mikrobiom a léčba atopického ekzému v praxi
- 5. a 6. nemoc (zaměřeno na kožní projevy)
- Nežádoucí účinky methotrexátu



VYJDE
V
ŘÍJNU

OKÉNKO ESTETICKÉ DERMATOLOGIE

- Vaskulární komplikace a hyaluronidáza

SDĚLENÍ Z PRAXE

- Dress syndrom
- Psoriáza nehtů a její psychosociální dopad na pacienta

 **SOLEN**
let s vámi

Bakteriální infekce kůže III. – infekce vyvolané *Mycobacterium tuberculosis* a atypické mykobakteriální infekce kůže

doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Anatomický ústav, 1. LF UK, Praha

Práce přináší krátký přehled kožních infekcí vyvolaných *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) a atypickými mykobakteriemi. Incidence TBC a atypických mykobakterióz ve světě roste a kožní postižení patří vedle plicní manifestace mezi nejčastější. Česká republika se však řadí mezi státy s nejnižší incidencí TBC ve světě. Kožní manifestace těchto infekcí je u nás vzácnější, ale může postihovat pacienty v imunosupresi nebo s biologickou terapií, především anti-TNF-alfa. Vedle popisu kožních forem tuberkulózy je věnována pozornost i kožním projevům atypických mykobakterióz. Práce přináší i diagnostický postup a jednotlivé vyšetřovací techniky, které je nutné provádět k vyloučení systémové infekce. V neposlední řadě je diskutována i terapie těchto infekcí, při kterých je nutná mezioborová spolupráce s pneumology či infektology.

Klíčová slova: *Mycobacterium tuberculosis*, *lupus vulgaris*, atypické mykobakteriózy, *Mycobacterium marinum*, Quantiferon test, antituberkulotika.

Bacterial skin infection III. – infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* and atypical mycobacterial skin infections

The work provides a short, comprehensive overview of skin infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) and atypical mycobacteria. The incidence of TB and atypical mycobacteriosis is increasing in the world, and skin involvement is one of the most common, along with the pulmonary manifestation. However, the Czech Republic is among the countries with the lowest incidence of TB in the world. The skin manifestation of these infections is rarer in our country, but it can affect patients in immunosuppression or with biological therapy, especially anti-TNF-alpha. In addition to the description of cutaneous forms of tuberculosis, attention is also paid to the cutaneous manifestations of atypical mycobacteriosis. The work also introduces the diagnostic procedure and individual examination techniques that must be performed to rule out systemic infection. Lastly, the therapy for these infections is also discussed, and interdisciplinary cooperation with pulmonologists or infectious disease specialists is necessary.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, *lupus vulgaris*, atypical mycobacteriosis, *Mycobacterium marinum*, Quantiferon test, antituberculosis.

Úvod

Mykobakterie představují skupinu více než 50 bakterií, které nevykazují barvitelnost

dle Grama, jsou tzv. acidorezistentní (po obarvení se obtížně odbarvují kyselinami), jsou nepohyblivé a tvoří spory. Celá řada

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 18th 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(2):67-73

<https://doi.org/10.36290/der.2024.014>

Článek přijat redakcí: 13. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 5. 2024

doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

ondrej.kodet@vfn.cz

z více než 50 druhů rodu *Mycobacterium* může nebo i nemusí být patogenní v závislosti na imunologickém stavu hostitele. Nejznámější a asi nejrozšířenější mykobakterie, *M. leprae* a *M. tuberculosis*, jsou virulentní a představují významný světový zdravotní problém (1). Klasické mykobakteriomy jsou známy již od starověku, přesto zásadní pokrok u diagnostiky a možné léčby např. *Mycobacterium leprae* byl umožněn až s nástupem molekulárně genetických metod a objevením její genové sekvence v roce 2001 (2). V současné době dochází k celosvětové explozi výskytu mykobakteriálních infekcí, a to především rezistentních kmenů *Mycobacterium tuberculosis* a atypických mykobakterií. Tento stav je zapříčiněn několika důvody. Především nárůstem imunokompromitovaných jedinců, nárůstem pacientů léčených biologickou léčbou, rozšířením rezistentních kmenů a migrační celosvětovou krizí (3). Incidence tuberkulózy (TBC) v České republice za posledních 10 let kolísá v rozmezí let 2012–2022 mezi incidencí 5,8–3,56 na 100 tis. obyvatel, což je v celkových počtech rozpětí mezi 611–383 nově hlášených případů ročně. V roce 2022 bylo tedy hlášeno celkem 383 nových případů, a to činí incidenci 3,56 na 100 tis. obyvatel. Z toho bylo ale jen 45 nových případů mimoplicní TBC. Z celkového počtu v roce 2022 bylo hlášeno s TBC 166 cizinců, z toho nejvíce Ukrajinců (88, v roce 2020 jen 27) a Vietnamců (17) (ÚZIS, 2024 data z 2022). Navzdory ale celosvětovému nárůstu nemocných s TBC, kožní postižení patří mezi méně časté projevy této infekce (především

v Evropě). U atypických mykobakteriálních infekcí může být kožní mykobakteriomy naopak tím dominantním postižením, a proto je nutné si osvojit základní management diagnostiky a případně léčby těchto onemocnění (4).

Mycobacterium tuberculosis – kožní tuberkulóza

Infekce *Mycobacterium tuberculosis* je doložena z celé řady archeologických nálezů mumifikovaných těl již ze starobylého Egypta (3 700 př. n. l.). Kožní projevy popsal první Laennec v roce 1826 v podobě „prosektor-ské bradavice“. Detailnější popis kožní TBC přinesli zakladatelé anatomické patologie K. Rokitský a R. Virchow a až v roce 1882 R. Koch popsal samotného původce TBC *Mycobacterium tuberculosis* (5). Incidence kožní TBC je v Evropě a v České republice asi pětina oproti plicní TBC. Naproti tomu v rozvojových zemích je podobná jako u plicní TBC, kde největší riziko představuje HIV infekce. Ve vyspělých státech je vedle HIV infekce pro rozvoj TBC riziková imunopresivní terapie (zejména inhibitory TNF) a vrozené deficity imunity, především osy IL-12/IFN- γ (6).

Infekce *M. tuberculosis* se šíří primárně inhalací aerosolu nebo přímou inokulací od jedinců s aktivním onemocněním. Neporušená kůže poskytuje účinnou ochrannou bariéru proti invazi mykobakterií, její porušení však šíření infekce významně usnadňuje. Zdraví jedinci po primární infekci mají asi 5–10 % celoživotní riziko progresu do aktivní TBC (7). Mykobakterie v tkáni indukují tvorbu

granulomu pomocí sekrece cíleného antigenního proteinu 6 (ESAT-6), který stimuluje okolní epitelové buňky k produkci matrix metaloproteinázy-9 (MMP-9). MMP-9 zvyšuje atrahování makrofágů, které přispívají k bakteriální proliferaci a šíření, stejně jako zranění vznikajícího granulomu. Produkce dalších jiných MMP (např. MMP-1, MMP-3) řídí destrukci tkáně ve vznikajícím granulomu. Vývoj adaptivní imunity prostřednictvím CD4+ a CD8+ efektorovými T-lymfocyty vede k omezení, ale ne eradikaci, růstu mykobakterií (8). Zralý granulom proto představuje rovnováhu mezi růstem mykobakterií a imunitní odpovědí hostitele. Interakce T-lymfocytů a mykobakteriálních antigenů, které jsou vystaveny na povrchu antigen prezentujících buněk, indukuje uvolňování interferonů a dalších cytokinů, které vedou k aktivaci a expresi MHC molekul II. třídy na buňkách prezentujících antigen a také receptor pro IL-2 na T-lymfocytech. Během počáteční senzibilizace jsou generovány paměťové T-lymfocyty, které zůstávají po desetiletí v lymfoidních orgánech, ale i v cirkulaci (9, 10). U imunokompromitovaných pacientů je narušena buňkami zprostředkovaná imunita, v důsledku toho může dojít k infekci od postiženého jedince nebo i reaktivaci klidového (latentního) vlastního onemocnění (11).

Klinické projevy kožní TBC

Kožní TBC vykazuje poměrně širokou škálu příznaků, které mohou do jisté míry odpovídat mechanismu vzniku infekce. Přímá inokulace *Mycobacterium tuberculosis* z exogenního zdroje může vést k tuberkulóznímu vředu (chancre), *tuberculosis cutis verrucosa*, ale i k *lupus vulgaris*. Endogenní šíření infekce se projevuje nejčastěji jako skrofuloderma, akutní miliární tuberkulóza, tuberkulózní guma, *tuberculosis cutis ulceroosa* a *lupus vulgaris* (přehled kožního postižení shrnuje tabulka 1). Dále existují kožní tuberkulidy, které představují imunitní reakce proti *Mycobacterium tuberculosis*, jejím částem nebo antigenům (12).

Tuberkulózní vřed (chancre)

Tuberkulózní vřed se vyvíjí 2 až 4 týdny po inokulaci *M. tuberculosis* do kůže jedince bez předchozí anamnézy TBC (i bez porušené buněčné imunity). Jedná se o nebolešivý,

Tab. 1. Shrnutí kožních forem mykobakteriálních infekcí vyvolaných *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) a atypických mykobakteriálních infekcí

Kožní TBC	Přenos	Typické postižení
Chancre	inokulační TBC	ulcerace
<i>Tuberculosis cutis verrucosa</i>	inokulační TBC	papilomatózní papuly, ložiska
Skrofuloderma	endogenní šíření TBC	kolikující noduly, píštěle, jizvy na krku
<i>Lupus vulgaris</i>	inokulační/endogenní šíření TBC	papulonoduly, ulcerace na obličejí
<i>Tuberculosis cutis miliaris</i>	endogenní šíření TBC	papulky, papulovezikuly
<i>Tuberculosis gumma</i>	endogenní šíření TBC	kolikující noduly, vředy
<i>Papulonecrotický tuberculid</i>	tuberculid	pupuly, vředy
<i>Lichen scrofulosorum</i>	tuberculid	perifolikulární papuly
<i>Erythema induratum</i>	tuberculid	erythema nodosum
Atypické mykobakteriomy		
<i>M. ulcerans</i>	inokulační	ulcerace na dolních končetinách
<i>M. marinum</i>	inokulační	papuly, noduly, horní končetiny
<i>M. kansasii</i>	inokulační	noduly, pyogenní ložiska, vředy
Fortuitum komplex	inokulační	papulopustuly, abscesy, celulitida
<i>M. avium</i> komplex	inokulační/endogenní šíření	papulopustuly, hnisavé vředy

tuhý červenohnědý nodule, který se pomalu zvětšuje, následně eroduje a přechází v defekt. Projev je doprovázen vznikem spádové lymfadenopatie, což představuje korelát s primárním komplexem vznikajícím v plicích. Vřed se zpravidla spontánně zhojí prostřednictvím atrofické jizvy do 5 až 12 týdnů, nebo se z něho rozvine jiné kožní postižení (*Tuberculosis cutis verrucosa*) (13).

Tuberculosis cutis verrucosa

Tuberculosis cutis verrucosa vzniká v důsledku exogenní inokulace *M. tuberculosis* v místech předchozího kožního traumatu či oslabení u dříve infikovaných jedinců. Projev zpravidla začíná jako malá, asymptomatická, indurovaná papilomatózní papula se zánětlivým lemem. Postupně se zvětšuje, vytváří serpiginózní konfiguraci a přechází ve verukózní ložisko. Projevy mohou ulcerovat, ale mohou se i spontánně zhojit (14–16).

Skrofuloderma

Skrofuloderma začíná jako tuhý, hluboko uložený podkožní nodule, který postupně kolikvuje a hnisavý exsudát se provaluje na kožní povrch. Kůže v okolí může být drážděna, erytematózní sekundárně infikovaná. Po zhojení se v místech projevů tvoří keloidní jizvy nebo dochází ke vzniku hlubokých vpáčených jizev. Původním zdrojem TBC infekce je postižení lymfatických uzlin (typicky krk, axily), nebo kostní postižení (17, 18).

Lupus vulgaris

Lupus vulgaris je forma kožní TBC, která se vyskytuje u dříve senzibilizovaných jedinců. Může se ale vyvinout i z jiných kožních projevů TBC (*verrucosa cutis* nebo skrofuloderma,

nebo i po inokulaci BCG vakcíny). Typickým projevem je červenohnědé ložisko tvořené splývajícími papulonoduly. Projev pozvolna roste a v centru se jizví, což vede k destrukci samotných projevů kožní TBC a kožních adnex (Obr. 1). Projevy při *lupus vulgaris* ale mohou být rozmanité vedle ložiskové formy, se rozlišují projevy ulcerující, s tvorbou vegetací či tumorózní. Nejčastěji je postižení lokalizované v obličeji, na nose nebo na ušních boltcích (Obr. 2). Vzácněji při postižení okolí úst může být postižení i sliznic (19–21).

Tuberculosis cutis miliaris

Kožní léze jsou výsledkem mykobakteriálního hematogenního rozsevu z primárního plicního zdroje infekce. Počáteční léze miliární tuberkulózy jsou lividní papuly velikosti špendlíkové hlavičky s tvorbou drobných vezikul na povrchu. Vezikuly v centru propadají a vytváří centrální umbilikální herniaci, která se pokrývá krustou. Projevy se hojí drobnou bělavou atrofickou jizvou (22).

Tuberculosis gumma

Tuberkulózní gumata se projevují tvorbou podkožních nodulů, které jsou zpočátku tuhé a postupně měknou, nebo jako nepřesně ohraničený edém s náznakem fluktuace. Kůže nad projevem postupně nekrotizuje a vzniká podminovaný vřed s výtokem kaseifikačních hmot. Projevy gumat jsou častěji lokalizovány na končetinách než na trupu (23).

Tuberculosis cutis ulcerosa

Jedná se o postižení kůže v okolí sliznic při tuberkulóze vnitřních orgánů (plíce, trávicí a urogenitální ústrojí). V oblasti periorální, perianální či v oblasti genitálu může vznikat

drobný nodule, který ulceruje. Okraje jsou naválitě a podminované (24).

Tuberkulid

Tuberkulidy představují skupinu poruch, které jsou považovány za imunitní reakce v důsledku hematogenního šíření *M. tuberculosis* nebo jeho antigenů z primárního zdroje u jedince se silnou antituberkulózní buněčnou imunitní reakcí (idová reakce). Jednoznačný průkaz a role TBC je však nadále předmětem řady diskuzí. Vliv *M. tuberculosis* je podpořen pozitivitou tuberkulinové kožní reakce, možné detekce DNA *M. tuberculosis* pomocí PCR v lézích *erythema induratum*, *lichen scrofulosorum* a papulonekrotického tuberkulidu a zlepšení po antituberkulózní terapii (25–27).

Papulonekrotický tuberkulid se nejčastěji vyskytuje u dětí a mladých dospělých. Projevuje se tmavě červenými papulami nebo papulopustulami s tvorbou i drobných defektů. Postižení může být symetrické v oblasti extenzorů končetin a v oblasti hýždí (Obr. 3). Obvykle dochází ke spontánnímu zhojení jednotlivých lézí, často s tvorbou jizev. Projevy mohou exacerbovat i po antituberkulózní terapii. Histologicky je prokázána leukocytoklastická nebo granulomatózní vaskulitida s klínovitou nekrózou v dermis. Může být přítomna i obliterující vaskulopatie (28) (Obr. 4).

Lichen scrofulosorum představuje pevné, perifolikulární, růžové nebo žlutohnědé, drobné papuly. Léze mohou přetrvávat měsíce a poté zmizí bez jizev. Ačkoli se vyskytuje ve všech věkových skupinách, nejčastěji jsou postiženy děti s uzlinovou nebo kostní TBC. Tento typ tuberkulidu byl také hlášen po BCG vakcinaci a může být vyvolán tuberkulinovým testováním u vysoce reaktivních pacientů. Histologické vyšetření prokazuje granulomy (s mírnou kaseifikační nekrózou) kolem folikulů. Pomocí PCR lze prokázat přítomnost DNA z biopsií těchto lézí (29).

Erythema induratum Bazin (nodulární vaskulitida) je neobvyklá forma panikulitidy charakterizovaná erytematózními noduly typicky postihující bérce, které mohou ulcerovat. Souvislost s idovou reakcí (tuberkulidem) potvrzují studie prokazující DNA mykobakterií v kožních biopsiích. Jedná se o lobulární panikulitidu s vaskulitidou středních a malých

Obr. 1. Postižení obličeje při *lupus vulgaris*, horního rtu, levé tváře, splývající papulonoduly, jizvení. Označení místa odběru biopsie pro histologii a kultivaci



Obr. 2. Papulonoduly při *lupus vulgaris* postihující ušní boltce



cév v podkoží (Obr. 5). Onemocnění postihuje převážně ženy průměrně třetího a čtvrtého decennia, samotná incidence je variabilní dle populace a prevalence tuberkulózy. Byly však zdokumentovány případy, kde byly prokázány i jiné patogeny jako jsou *Nocardie*, HBV nebo HCV. Byl prokázán i spouštěcí mechanismus indukovaný léky (propylthiouracil – léčba hyperfunkce štítné žlázy), nebo autoimunitními onemocněními (30). Vzácně je nodulární vaskulitida popsána u adenokarcinomu plic (31) a v některých případech byl spouštěcím mechanismem kožní tuberkulinový test (30). V klinickém obraze dominují bolestivé, erytematózní až lividní noduly a ložiska s typickým postižením dolních končetin, především zadních partií bérců. Projevy mohou ulcerovat až s purulentní sekrecí (Obr. 6). Hojí se jizvou s tendencí k recidivám a posunům pigmentů

tu. U *erythema induratum* spojeného s infekcí *Mycobacterium tuberculosis* mohou být přítomny klinické a rentgenové projevy aktivní, ale i latentní tuberkulózy, pozitivní kožní tuberkulinový test, nebo test Quantiferon (25, 32). V diagnostice se opíráme o provedení hluboké kožní biopsie se zavzetím podkožní tukové tkáně.

Atypické mykobakteriální infekce kůže

Netuberkulózní mykobakteriózy se přenášejí inhalací, požitím nebo perkutánní inokulací, což může vést k onemocnění plic, lymfatických uzlin nebo kůže. Základní postižení závisí na druhu mykobakterií, cestě a míře expozice a především na imunitním stavu hostitele. V posledních desetiletích incidence atypických mykobakteriálních infekcí roste především s častější formou imunosupresivní terapie, rozšířeností biologické terapie, častěj-

šími chirurgickými zákroky, a především i díky rutinně používané PCR diagnostice (7, 33). Přehled kožního postižení ukazuje tabulka 1.

Mycobacterium ulcerans

M. ulcerans je pomalu rostoucí mykobakterie, která typicky infikuje kůži, podkožní tkáň a vytváří indolentní vředy. Celosvětově je *M. ulcerans* po lepre a tuberkulóze třetí nejčastější mykobakteriózou u imunokompetentních pacientů. Postižení se někdy označuje jako „buruli vřed“ podle místa (Buruli v Ugandě) popisu prvních pacientů v roce 1897 Cookem (34). Infekce *M. ulcerans* se primárně vyskytuje v endemických oblastech v blízkosti sladkovodních mokřadů v tropických a subtropických zemích. Ačkoli přesný způsob přenosu není znám, předpokládá se, že určitou roli hraje vystavení vodě nebo bahnu z řek, rybníků nebo bažin. *M. ulcerans* se typicky inokuluje do kůže drobným traumatem a onemocnění se zřídka přenáší z pacienta na pacienta. Děti do 15 let jsou nejčastěji postiženy v západní Africe, ale infekce se může objevit ve všech věkových skupinách. V klinickém obraze z počátku dominuje nebolestivý tuhý podkožní nodul velikosti 1–2 cm. Zpravidla do dvou měsíců dochází k rozpadu projevu a vzniku několika centimetrového defektu, který je nekrotický, podminovaný, s mírnou nebolestivou lymfadenopatií. Většina lézí je na dolních končetinách, ale může být postižen obličej či genitál. Drobnější projevy se mohou zhojit vpáčenou jizvou, nebo splývají do rozsáhlých mutilujících ložisek (35, 36). Biopsie z plně vyvinutých lézí prokazují rozsáhlou nekrózu dermis a podkoží. Granulomatózní reakce je patrna v počátečních projevech (37).

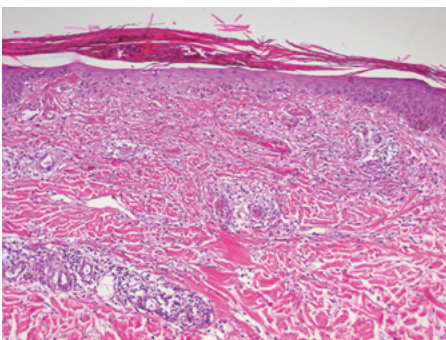
Mycobacterium marinum

M. marinum je volně žijící mykobakterie, která způsobuje onemocnění sladkovodních i mořských ryb a ojedinelě i člověka. K infekci dochází po expozici s kontaminovanou vodou při porušené kožní bariéře. *M. marinum* bylo poprvé izolováno z mořských ryb ve Philadelphia Aquarium v roce 1926. První popis infekce u člověka byl publikován v roce 1951 u pacientů s granulomatózní dermatitidou, kteří se koupali v infikovaném bazénu (pravděpodobná vyšší rezistence *M. marinum* na chlór) (38). V našich podmínkách se se-

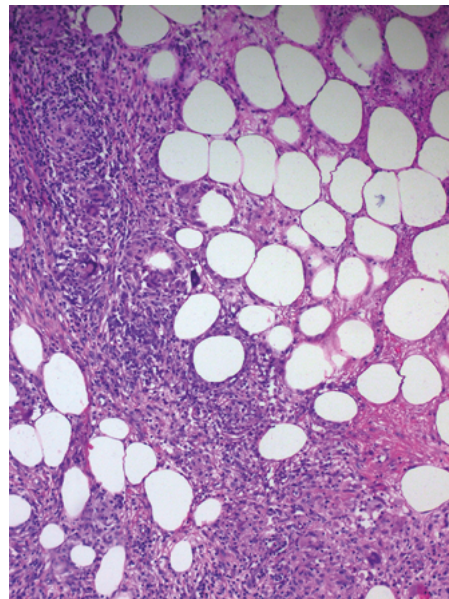
Obr. 3. Papulonekrotický tuberkulid, postižení hýždí, drobné papuly s krustou



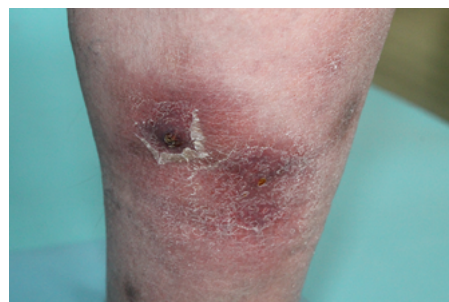
Obr. 4. Obliterující vaskulopatie u papulonekrotického tuberkulidu, zvětšeno 100x



Obr. 5. Lobulární panikulitida s vaskulitidou středních a malých cév při erythema induratum, patrné i mnohojaderné buňky Langhansova typu



Obr. 6. Erythema induratum, postižení zadních partií bérců, projevy typu erythema nodosum, s ulcerací a purulentní sekrecí



tkáváme především s infekcemi u chovatelů akvarijních rybiček či rybářů. K infekci dochází opět přes porušenou kožní bariéru či drobné trauma. Inkubační doba je obvykle 2 týdny, ale může dosahovat až dvou měsíců. V místě inokulace (horní končetiny, ruka) se objevuje zánětlivá lividní nebo erytematózní papula či nodul (Obr. 7). Projev může být relativně nenápadný, ale po několika týdnech až měsících se rozpadá, hnisá a vytváří se drobný absces. Projevy se šíří podél lymfatických cest a vytváří zpravidla nebolestivou regionální lymfadenopatii. Hlubší infekce mohou způsobit tenosynovitidu, artritidu a vzácně i osteomyelitidu. Stejně jako u jiných netuberkulózních mykobakterií se u imunokompromitovaných pacientů, včetně těch, kteří jsou léčeni inhibitory TNF, mohou vyskytnout atypické nebo diseminované léze. Histologické znaky, stejně jako u jiných mykobakteriálních infekcí, se pohybují od akutního a chronického zánětu až po dobře formované tuberkuloidní granulomy, které spíše vzácněji kaseifikují (39–41) (Obr. 8).

Mycobacterium kansasii

M. kansasii bylo poprvé hlášeno v roce 1953 jako „žlutý bacil“. Tato charakteristická pigmentace je způsobena ukládáním krystalů β -karotenu po vystavení světlu (42). Tento organismus se vyskytuje po celém světě, ale více převládá v mírných pásmech, USA, Evropa. Byl izolován z dobytka a prasat, ale přirozeným rezervoárem může být voda. Nejčastěji jsou postiženi muži střední třídy, běloši středního věku městského původu. U *M. kansasii* převládá plicní postižení, kožní infekce se obvykle získává drobným traumatem, jako jsou bodné či řezné rány při zpracování masa, nebo rybolovu. Kožní manifestace byla rozdělena do tří typů: (1) kožní chronická granulomatózní

Obr. 7. Noduly na dorzu ruky, šíření nodulů podél lymfatických cest na předloktí



forma; (2) kožní pyogenní forma; a (3) diseminovaná akutní pyogenní forma, která se vyskytuje u imunokompromitovaných jedinců (43). Histologické znaky jsou stejně variabilní jako klinické projevy. Mohou být pozorovány typické tuberkulózní granulomy nebo může být hustý neutrofilní infiltrát s nebo bez tvorby abscesu a epidermální nekrózy (44).

Mycobacterium fortuitum, *Mycobacterium chelonae* a *Mycobacterium abscessus*

Tato skupina mykobakterií, které se někdy označují jako fortuitum komplex, se nachází ve vodě, půdě, prachu a zvířatech. U imunokompromitovaných pacientů může být spíše střední postižení než kožní, které je spíše raritní. K infekci kůže a podkoží může docházet po traumatu, operaci nebo jiných procedurách, včetně kontaktu s kontaminovanými lékařskými nástroji (např. liposukce, mezoterapie), implantaci prsních implantátů a po aplikaci tetovacího inkoustu nebo akupunkturních jehel. Dalším projevem je postinjekční absces, např. po injekcích botulotoxinu nebo dermálních výplních. Furunkulóza způsobená mykobakteriemi byla popsána i na dolních končetinách po koupelích nohou u zákazníků nehtových salonů. Kožní projevy se pohybují od celulitidy, abscesů a papulopustul až po ulcerace s rozsáhlou podkožní nekrózou s purulentním výtokem (Obr. 8). Z extrakutánní manifestace lze zmínit nekavitární pneumonii, keratitidy, endokarditidy, lymfadenitidy, nebo osteomyelitidu (45–47).

Mycobacterium avium complex

M. avium (mykobakterium ptačí tuberkulózy) a *M. intracellulare* jsou blíže příbuzné a je obtížné je odlišit, takže je běžné

Obr. 8. Postižení paže u pacientky s *M. chelonae*, papuly, papulonoduly, zavádající pustuly



je označovat jako *M. avium complex* (MAC) nebo *M. avium intracellulare* (MAI) (48). MAC je fakultativní patogen, který před epidemií AIDS způsoboval onemocnění lidí zcela výjimečně. U těchto pacientů se stala běžnou oportunní infekcí. Vyskytuje se spíše v terminálním stadiu a způsobuje diseminované onemocnění u 15–40 % těchto pacientů. *M. avium complex* se nachází v životním prostředí, včetně sladké a slané vody, v půdě, ale i v mléčných výrobcích a u domácích zvířat. Mohou se přenášet inhalací do plic, vodou a potravou do gastrointestinálního traktu, bez přenosu z člověka na člověka. Dokonce až z 48 % vzorků normální lidské stolice lze izolovat *M. avium complex* (49). U pacientů s AIDS se diseminované onemocnění projevuje nespecifickými příznaky, jako je horečka, noční pocení, ztráta hmotnosti, bolest kostí, hepatosplenomegalie a lymfadenopatie. Postižení kůže je neobvyklé a nejčastěji se projevuje jako papulopustuly s mnohočetnými hnisavými vředy. Může se také objevit lymfadenopatie s tvorbou abscesů, panikulitida, folikulitida s granulomatózní reakcí. U pacientů s AIDS a infekcí *M. avium complex* byla hlášena i papulonekrotická erupce podobná tuberkulidě v důsledku diseminované infekce (50–52).

Mycobacterium bovis

Z dalších mykobakterií lze zmínit *M. bovis*, které mohou mít vzácně podobné projevy jako kožní TBC, nebo jsou zdrojem postižení jako postvakcinační komplikace. Nespecifické reakce zahrnují tvorbu vředu, abscesu, keloidů, generalizovaný exantém charakteru *erythema multiforme*. Specifické léze zahrnují *lichen scrophulosorum*, *papulonekrotický tuberkulid*, *lichen nitidus*, *lupus vulgaris* a *skrofuloderma* (53). U pacientů s AIDS může docházet k závažné diseminaci (54, 55).

Raritní infekce mohou vyvolávat i *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. haemophilum*, *M. malmoense*, *M. terrae*, *M. genavense* a *M. nonchromogenicum* (56).

Diagnostický postup

Základem diagnostiky je přímý průkaz patogena, což zejména u atypických mykobakte-

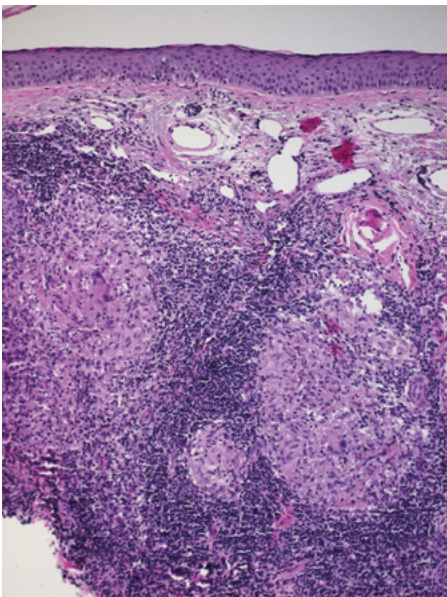
rióz nemusí být jednoduché. U dlouhotrvajících, nehojících se projevů obvykle provádíme diagnostickou kožní biopsii, kterou je nutné provádět hluboko se zavětím podkožního tuky, mimo již nekrotické tkáně. Mikroskopicky je nejběžnější průkaz granulomatózního zánětu, který může ale i nemusí podléhat kaseifikační nekróze (Obr. 9, 10). Granulom je tvořen epitelioidními buňkami, které tvoří radiální lem kolem případné nekrózy. Langhansovy buňky vznikají splynutím více histiocytů, typicky jsou velké kulaté a mnohojaderné. Jádra jsou uspořádána na periférii buňky ve tvaru podkovy otočené do směru nekrózy. V granulomu může být přítomna centrální kaseifikace (Obr. 10), resp. kaseózní nekróza, což je typ koagulační nekrózy, která je charakteristická pomalejším průběhem díky inhibici proteáz mykobakterií. Jádra zůstávají déle zachována, což se projeví bazofilním popraškem jejich fragmentů v jinak eozinofilní hmotě. Centrální nekróza je o něco typičtější pro TBC než atypické mykobakterií. Její absence však nevylučuje ani TBC (57). V histologickém vyšetření lze provádět i rozšířené barvicí techniky, včetně barvení dle *Ziehl-Neelsena*. Barvení na acidorezistenci je určeno pro acidorezistentní bakterie rodu *Mycobacterium* a *Nocardia*. Tyto mikroorganismy se nebarví podle *Gram* kvůli buněčné stěně, která obsahuje lipidy s mykolovými kyselinami. Tyto lipidy špatně absorbují barviva a musejí se proto barvit za horka. Takto absorbovaná barviva se poté nedají vymýt ani odbarvením rozpouštědly s příměsí sil-

ných kyselin (acidorezistence) nebo zásad. Toto barvení nemusí být však u atypických mykobakteriálních infekcí spolehlivé, a navíc neodliší jednotlivé typy mykobakterií. Zcela zásadní je proto provedení cíleného odběru na kultivaci. Vedle provedení běžné kultivace bakteriální a mykologické (ne však pouhým stěrem) provádíme bioptický odběr tkáně, který odesíláme na kultivaci a PCR (52, 58). Tkáň se odebírá do tzv. suché zkumavky, na tampón, který je eventuálně možné zvlhčit fyziologickým roztokem a neprodleně transportovat do laboratoře. V případě podezření na atypické mykobakterie je vhodné předem informovat laboratoř o odběru, tak aby bylo možné připravit adekvátní kultivační prostředí, jelikož např. *Mycobacterium marinum* lze kultivovat pouze za snížené teploty termostatu na 29–31 °C (59). V laboratoři je standardně prováděn otlakový preparát na barvení dle *Ziehl-Neelsena*, případně fluorescenční barvení (většinou jen na *Mycobacterium tuberculosis*) a založení kultivace očkováním na *Löwenstein-Jensenovu* půdu (vaječná) a tekutou Šulovu půdu. Odečet se provádí standardně po 3, 6 a 9 týdnech. Zrychlená kultivace (většinou pouze pro TBC) se provádí na obdobném principu jako u vyšetření hemokultur s odečtem do 5 dní. Většina mikrobiologických laboratoří nabízí i možnost molekulárně genetického vyšetření pomocí PCR, včetně vyšetření atypických mykobakterií. PCR lze provádět i z histologického parafinového bloku. I když díky PCR může být infekce mykobakteriemi potvrzena do 48 hod, je kultivace nadále zlatým diagnostickým standardem. Její role je nezastupitelná především při provedení testu citlivosti na jednotlivá antituberkulotika (58, 60). Některá pracoviště disponují vyšetřováním tkání a vzorků pomocí hmotností spek-

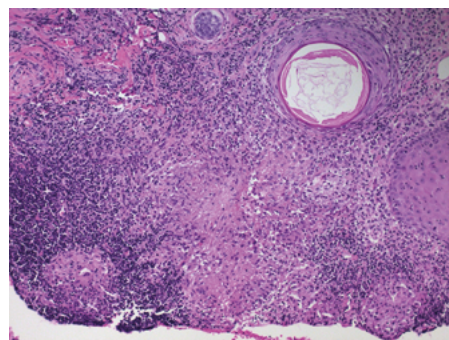
tronomie (MALDI-TOF – Hmotnostní spektrometrie s laserovou desorpcí a ionizací za účasti matrice s průletovým analyzátořem), což umožňuje diagnostiku patogena v poměrně krátké době (61).

Při průkazu mykobakteriální infekce je nezbytné vyloučení systémového postižení. Rutinně provádíme RTG vyšetření hrudníku, případně nativní HRCT (High-resolution CT) vyšetření plic. Při podezření na plicní postižení se dále provádí kultivace sputa a PCR vyšetření. Tuberkulinový test (Mantoux II test či PPD – purified protein derivative) lze využít v diagnostice latentní formy TBC. Jedná se o kožní zkoušku, principem je intradermální aplikace tuberkulinu (nejčastěji do volární strany levého předloktí) a sledování vzniku indurace kůže v místě vpichu po 48–72 hod. V posledních letech se již rutinně provádí i vyšetření tzv. Quantiferonu. Tento test je zařazen mezi tzv. metody IGRA (Interferon Gamma Releasing Assays). QuantiFERON TB Gold Plus (QFT-Plus) je diagnostický test in vitro s použitím směsi proteinů ESAT-6 a CFP-10, které jsou specifické pro patogenní druhy komplexu *Mycobacterium tuberculosis* a nevyskytují se ve vakcinačních kmenech BCG. Z atypických mykobakterií reagují *M. kansasii*, *M. szulgai* a *M. marinum*. Jsou-li u pacienta přítomny aktivované paměťové T lymfocyty, jsou těmito peptidy stimulovány k tvorbě interferonu gama. Jeho koncentrace je poté stanovena imunochemicky metodou ELISA. Některá pracoviště disponují i testem pro detekci latentní infekce *Mycobacterium tuberculosis* T-spot. Jedná se o separaci mononukleárních buněk periferní krve (PBMC) a následný ELISPOT test (58, 62). Tyto testy jsou určeny k identifikaci nemocných s latentní formou infekce *M. tuberculosis* před razantní formou imunopresivní terapie, a především před biologickou terapií anti-TNF- α .

Obr. 9. Granulomy bez nekrózy, zvětšeno 100x



Obr. 10. Granulom s nekrózou, při okraji řezu, zachovaná jaderná barvitelnost, zvětšeno 200x



Léčba

Léky používané k léčbě kožních forem TBC jsou stejné jako u systémové TBC. Přehled léčiv použitelných k léčbě TBC a atypických mykobakteriálních infekcí ukazuje tabulka 2. Základní zásadou antituberkulózní terapie je léčit intenzivně kombinovanou léčbou a dostatečně dlouhou dobu. Základní formát terapie je např. kombinace rifampicin, isonia-

Tab. 2. Souhrn jednotlivých antituberkulotik a antibiotik používaných v terapii těchto infekcí

1. volba	Typ	Charakteristika
Rifampicin	úzkospektré antibiotikum	<i>M. tuberculosis, leprae</i> , omezeně <i>avium</i>
Isoniazid	antituberkulotikum	Zajišťovací terapie, preventivní terapie, baktericidní lék s účinností na extra – i intracelulární mykobakterie
Pyrazinamid	antituberkulotikum	Působí baktericidně na intracelulárně fagocytovaná mykobakterie
Etambutol	antituberkulotikum	Synteticky připravené antituberkulotika s mykobakteriostatickým účinkem
Rifapentin, rifabutin	úzkospektrá antibiotika	Deriváty rifampicinu
2. volba		
Kanamycin, amikacin, streptomycin	širokospektrá antibiotika	Aminoglykosidy, baktericidní antibiotika
Levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin	širokospektrá antibiotika	Chinolony, chemoterapeutika, primárně baktericidní
Ethionamid, prothionamid	antituberkulotika	Thioamidy
Kapreomycin, viomycin	antituberkulotika	Deriváty aminoglykosidů
3. volba		
Amoxicillin/klavulonát	širokospektrá antibiotika	Kombinace kyseliny klavulanové a amoxicilinu
Linezolid	širokospektrá antibiotika	Oxazolidinony představují skupinu antibiotik s bakteriostatickým účinkem
Imipenem	širokospektrá antibiotika	Karbapenemy jsou vysoce účinná baktericidní betalaktamová antibiotika
Thiacetazon	antituberkulotika	Podobný efekt jako izoniazid
Klarithromycin		Makrolidy jsou bakteriostatická antibiotika, na některé kmeny působící i baktericidně.
Klofazimin	antituberkulotika	Používá se u <i>M. leprae</i>

zid, pyrazinamid podávaná 2 měsíce, následo-

vaná 4měsíční kombinací rifampicin, isoniazid.

LITERATURA

- Bañuls AL, Sanou A, Van Anh NT, Godreuil S. Mycobacterium tuberculosis: ecology and evolution of a human bacterium. *J Med Microbiol.* 2015;64(11):1261-9.
- Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature.* 2001;409(6823):1007-11.
- Gopalaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, et al. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. *J Biomed Sci.* 2020;27(1).
- Brito AC de, Oliveira CMM de, Unger DAA, et al. Cutaneous tuberculosis: epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic update. *An Bras Dermatol.* 2022;97(2):129-44.
- Schuster M. Mycobacterial disease: A historical and epidemiologic perspective. *Clin Dermatol.* 1995;13(3):191.
- Bhatt A, Quazi Syed Z, Singh H. Converging Epidemics: A Narrative Review of Tuberculosis (TB) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Coinfection. *Cureus.* 2023;15(10).
- Gopalaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, et al. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. *J Biomed Sci.* 2020;27(1).
- Diatlova A, Linkova N, Lavrova A, et al. Molecular Markers of Early Immune Response in Tuberculosis: Prospects of Application in Predictive Medicine. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17).
- Tebruegge M, Dutta B, Donath S, et al. Mycobacteria-Specific Cytokine Responses Detect Tuberculosis Infection and Distinguish Latent from Active Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(4):485-99.
- Diatlova A, Linkova N, Lavrova A, et al. Molecular Markers of Early Immune Response in Tuberculosis: Prospects of Application in Predictive Medicine. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17).
- Bhatt A, Quazi Syed Z, Singh H. Converging Epidemics: A Narrative Review of Tuberculosis (TB) and Human Immu-

- nodeficiency Virus (HIV) Coinfection. *Cureus.* 2023;15(10).
- Nguyen KH, Alcantara CA, Glassman I, et al. Cutaneous Manifestations of Mycobacterium tuberculosis: A Literature Review. *Pathog (Basel, Switzerland).* 2023;12(7).
- Pino Gil M, Velasco M, Vilata JJ, et al. Primary tuberculous chancre: an unusual kind of skin tuberculosis. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(1):108-9.
- Sehgal VN, Sehgal R, Bajaj P, et al. Tuberculosis verrucosa cutis (TBVC). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(4):319-21.
- Ntavari N, Syrmou V, Tourlakopoulos K, et al. Multifocal Tuberculosis Verrucosa Cutis: Case Report and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(10).
- Foo CCI, Tan HH. A case of tuberculosis verrucosa cutis – Undiagnosed for 44 years and resulting in fixed-flexion deformity of the arm. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(2):149-51.
- Karnan A. Tubercular lymphadenitis with scrofuloderma. *Pan Afr Med J.* 2024;47:78.
- Silva AB da, Nacao AC do AJ. Scrofuloderma: The Neglected Tuberculosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2024;57:e009122024.
- Couppoussamy KI, Shanmugam S, Devanda R, et al. Lupus vulgaris: a narrative review. *Int J Dermatol.* 2024;63(4):431-7.
- Motta A, Feliciani C, De Benedetto A, et al. Lupus vulgaris developing at the site of misdiagnosed scrofuloderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(3):313-5.
- Saritha M, Parveen BA, Anandan V, et al. Atypical forms of lupus vulgaris – A case series. *Int J Dermatol.* 2009;48(2):150-3.
- High WA, Evans CC, Hoang MP. Cutaneous miliary tuberculosis in two patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(5 SUPPL.):110-3.
- Deng LJ, Ye Q, Luo SY, et al. Case Report: Clinical and Pathological Findings of Tuberculous Gumma: A Case Report and Literature Review. *Am J Trop Med Hyg.* 2024;110(4):805-8.
- Yaghoobi R, Khazanee A, Bagherani N, et al. Gastrointes-

Minimální doba léčby má být 6 měsíců (52, 58). Podávání vhodné terapie také pomáhá při prevenci bakteriální rezistence a snížení přenosu *M. tuberculosis*. Kromě nárůstu multirezistentní TBC se objevily také extenzivně rezistentní kmeny TBC, které je ještě obtížnější léčit, proto je nutné i terapii kožní formy tuberkulózy centralizovat na pracoviště, která s touto problematikou má dostatek zkušeností (plicní pracoviště, infekční pracoviště). Pro dermatologa je léčba obtížná již jen z důvodu preskripčního omezení na jednotlivá antituberkulotika (preskripční omezení na odbornost pneumolog, infektolog). U atypických mykobakteriálních infekcí se vedle antituberkulotik o něco více uplatňují i antibiotika, případně možnost i chirurgického debridementu. U těchto infekcí je navíc vhodné vyčkat na test rezistence na antituberkulotika, jelikož se často jedná o rezistentní kmeny a empirická volba terapie nemusí být efektivní. Nevýhodou tohoto postupu je poměrně dlouhá doba kultivace, určení správného typu mykobakterie (určení a potvrzení cestou národní referenční laboratoře) a provedení testu citlivosti může trvat i 2–3 měsíce (63).

- tinal tuberculosis with anal and perianal involvement misdiagnosed as Crohn's disease for 15 years. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(3):348-9.
- Polat AK, Karaali MG, Aksu AEK, et al. A rare cutaneous tuberculosis form, erythema induratum of bazin: 6 years' experience. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat.* 2020;29(3):123-8.
- Dhattarwal N, Ramesh V. Tuberculids: A Narrative Review. *Indian Dermatol Online J.* 2022;14(3):320-9.
- Hallensleben ND, de Vries HJC, Lettinga KD, et al. Tuberculids: cutaneous indicator diseases of Mycobacterium tuberculosis infection in young patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(9):1590-3.
- Kaul S, Kaur I, Mehta S, et al. Cutaneous tuberculosis. Part I: Pathogenesis, classification, and clinical features. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(6):1091-103.
- Molpariya A, Ramesh V. Lichen scrofulosorum: importance of early recognition. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(4):369-73.
- Mascaró JM, Baselga E. Erythema Induratum of Bazin [Internet]. *Dermatologic Clinics.* 2008;(26):439-45.
- Borges AS, Brasileiro A, Apetato M. Nodular vasculitis associated with lung adenocarcinoma [Internet]. *Anais Brasileiros de Dermatologia. Sociedade Brasileira de Dermatologia.* 2018;(93):887-9.
- Doktor V, Hadi A, Hadi A, ET AL. Goodheart H. Erythema elevatum diutinum: a case report and review of literature [Internet]. *International Journal of Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd. 2019;(58):408-15.
- Koh W-J. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. *Microbiol Spectr.* 2017;5(1).

Další literatura u autora
a na www.dermatologiepropraxi.cz

Lokální hyperhidróza – nedostatečně diagnostikovaný problém zatěžující pacienta

MUDr. Petra Trojanová, Ph.D., MBA

Lékařské centrum zdraví a estetické péče, s. r. o., Brno

Primární hyperhidróza je stav nadměrné místní produkce potu, která nezajišťuje termoregulaci daného člověka. Toto onemocnění dostává pacienta do nepříjemných situací jak v pracovním životě, tak i ve volném čase, a zatěžuje jeho psychiku. Každodenní život takto postižených lidí však může zlepšit hned několik možností léčby. Novou možností léčby přináší i první topické anticholinergikum s účinnou látkou glycopyrronium ve formě krému.

Klíčová slova: hyperhidróza, kvalita života, glycopyrronium.

Local hyperhidrosis – an underdiagnosed problem burdening the patient

Primary hyperhidrosis is a condition of excessive local production of sweat that does not ensure thermoregulation of the given person. This disease puts the patient in unpleasant situations both in his working life and in his free time, and burdens his psyche. However, several treatment options can improve the daily life of such affected people. The first topical anticholinergic with the active ingredient glycopyrronium in the form of a cream brings a new treatment option.

Key words: hyperhidrosis, quality of life, glycopyrronium.

Úvod

Primární hyperhidróza je způsobena dysregulací autonomního nervového systému, která vede ke zvýšené sekreci ekrinních potních žláz. Tímto stavem trpí přibližně 4,8 % populace, přičemž významná část zůstává bez diagnózy nebo léčby (1).

Primární hyperhidróza se často objevuje již v dětství nebo na začátku puberty a trvá až do dospělosti. Výskyt může být dědičný.

Stupeň závažnosti nemoci se někdy určuje složitě, protože je ovlivněn především individuálními obtížemi, které pacient pocítuje. Pocení může spouštět například rozrušení nebo určité společenské situace, ale příznaky se mohou vyskytovat i bez souvislosti s jakoukoli psychickou zátěží.

Primární nadměrné pocení může vést ke vzniku emocionálních a sociálních problémů, stejně jako k pracovnímu, fyzickému a psychickému dyskomfortu. Je spojené s dlouhodobým

psychickým stresem a může vést k úzkostem a depresi. Může ovlivňovat pacientovy vztahy, práci nebo koníčky, a vést tak k významnému zhoršení celkové kvality jeho života (2, 3).

Příznaky, které ztěžují běžné životní situace

Lidé s nadměrným pocením si někdy musí během pracovního nebo školního dne převléknout oblečení, které je mokré a snadno se ušpiní. Pacienti se také mohou vyhýbat podání ruky či stání a pracovní úkoly vyžadující suché ruce pro ně mohou být obtížně proveditelné.

Nadměrné pocení může navíc vést k tělesným příznakům, jako je zapaření kůže a s tím spojenému zvýšenému výskytu bakteriálních nebo mykotických infekcí.

Správná diagnostika

Je důležité odlišit primární a sekundární hyperhidrózu, protože sekundární je

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 18th 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(2):74-77

<https://doi.org/10.36290/der.2024.015>

Článek přijat redakcí: 30. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 21. 5. 2024

MUDr. Petra Trojanová, Ph.D., MBA

kpt.trojanovap@seznam.cz

NOVINKA

Nová možnost léčby axilární hyperhidrózy

Rx



AXHIDROX[®]

8 mg/g, krém | glykopyrronium

účinný¹⁻³ • dobře tolerovaný¹⁻³ • jednoduchá aplikace

Reference:

¹ Abels C et al., British Journal of Dermatology 2021; 185(2):315-322.

² Masur C et al., British Journal of Dermatology 2020; 182(1):229-231.

³ Szeimies R-M, et al. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2023;37:823-830.

AXHIDROX[®] – Souhrn údajů o přípravku, datum revize textu 17. 11. 2023.

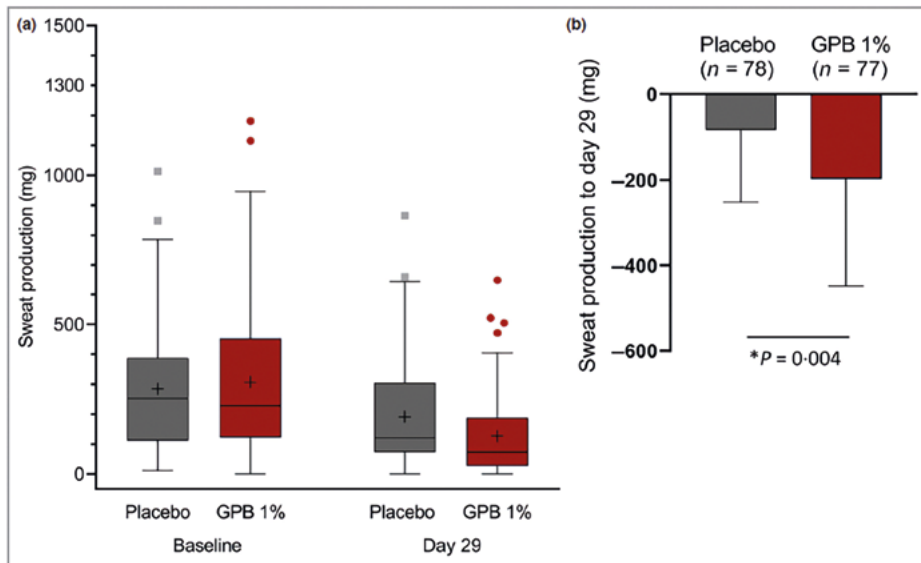
Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než začnete přípravek předepisovat, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Zkrácená informace o přípravku Axhidrox 8 mg/g, krém: Složení: Jeden g krému obsahuje glykopyrronium-bromid odpovídající 8mg glykopyrronia. Jeden stisk pumpičky dodá 270mg krému, který obsahuje glykopyrronium-bromid odpovídající 2,2mg glykopyrronia. Pomocné látky se známým účinkem: Tento léčivý přípravek obsahuje 21,6mg cetylstearylalkoholu, 2,7mg benzylalkoholu a 8,1mg propylenglykolu v dávce získané jedním stiskem pumpičky. **Léková forma:** Krém. **Terapeutické indikace:** Axhidrox je indikován k lokální léčbě těžké primární axilární hyperhidrózy u dospělých. **Dávkování:** Doporučená dávka přípravku Axhidrox jsou dva stisky pumpičky na jedno podpaží (odpovídá 540mg krému nebo 4,4mg glykopyrronia na jedno podpaží). Během prvních 4 týdnů léčby se Axhidrox aplikuje rovnoměrně do každého podpaží, jednou denně, nejlépe večer. Od 5. týdne lze frekvenci aplikace přípravku Axhidrox snížit na dvakrát týdně v závislosti na snížení pocení v podpažích. K udržení účinku je nutná kontinuální léčba primární axilární hyperhidrózy přípravkem Axhidrox. **Způsob podání:** Kožní podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Zdravotní stavy, které mohou být zhoršeny anticholinergním účinkem přípravku Axhidrox (např. glaukom, paralytický ileus, nestabilní kardiovaskulární stav při akutním krvácení, těžká ulcerózní kolitida, toxické megakolon komplikující ulcerózní kolitidu, myasthenia gravis, Sjögrenův syndrom). **Upozornění:** Axhidrox má být používán s opatrností u pacientů s těžkou hyperplazií prostaty, obstrukcí hrdla močového měchýře nebo s retencí moči v anamnéze či v současnosti. Aplikace přípravku Axhidrox do podpaží se má provádět pouze víčkem vícedávkového obalu, nikoliv prsty. Axhidrox se zejména nesmí dostat do očí, protože glykopyrronium může způsobit dočasnou rozšíření zornic a rozmazané vidění. V případě kontaktu s ústy nebo nosem nelze vyloučit snížení

produkce slin nebo nosního sekretu. Pokud se krém dostane do kontaktu s očima, nosem nebo ústy, je třeba tato místa okamžitě vypláchnout velkým množstvím vody, aby se snížilo riziko lokálních nežádoucích účinků. **Těhotenství:** Údaje o podávání glykopyrronium-bromidu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání přípravku Axhidrox v těhotenství lze zvážit, pokud je to nezbytné nutné. **Kojení:** Je třeba zabránit kontaktu kojeného dítěte s krémem nebo kůži ošetřenou přípravkem Axhidrox, proto je nutno na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku Axhidrox. **Fertilita:** Nejsou dostupné žádné údaje o účinku glykopyrronia na lidskou fertilitu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Axhidrox má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po aplikaci přípravku Axhidrox se může vyskytnout rozmazané vidění, únav a závrat. Rozmazané vidění se může vyskytnout zejména v případě, že se přípravek Axhidrox dostane do očí. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 1%) byly reakce v místě aplikace (15,3 %), sucho v ústech (12,3 %), suché oko (3,3 %), bolest hlavy (1,3 %), suchá kůže (1,3 %), suchost v nose (1,5 %), zácpa (1,3%) a rozmazané vidění (1,1 %). Zatímco sucho v ústech mělo při delším používání tendenci se zmírňovat, typ a frekvence všech ostatních nežádoucích účinků byly podobné při používání přípravku Axhidrox po dobu 4 týdnů i po dobu 28, 52 nebo 72 týdnů. Nebylo prokázáno, že by se závažnost nežádoucích účinků v průběhu delší léčby zhoršovala. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Axhidrox se při lokálním podávání pouze do podpaží považuje za nepravděpodobné. V případě závažných nebo život ohrožujících příznaků je třeba zvážit podání kvartérní amoniové anticholinesterázy, jako je neostigmin. **Zvláštní opatření pro uchování:** nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel, Sudbrackstrasse 56, 336 11 Bielefeld, Německo. **Registrační číslo:** 46/392/22-C. **Datum poslední revize textu:** 17. 11. 2023. **Úplné znění SPC naleznete na www.sukl.cz nebo na www.apremeda.cz.**



Obr. 1. Dosažené výsledky ve snížení produkce potu



(a) Absolutní produkce potu (mg) během 5 minut měřená gravimetrií na začátku studie a po 29 dnech. Znáznorněna jsou data od celého analyzovaného vzorku (n = 171). Rámečky představují dolní a horní kvartil; mediány jsou vyznačeny horizontálními čarami, průměrné hodnoty pomocí „+“ a horní a dolní úsečky označují maximální a minimální hodnoty (po vyřazení vybočujících odlehklých hodnot). Vybočující odlehklé hodnoty jsou znázorněny šedými obdélníky (placebo) nebo červenými kolečky (1 % GPB, 1 % glykopyrronium-bromid).

(b) Změna produkce potu od výchozího stavu k 29. dni. Znáznorněna jsou průměrná data od celého analyzovaného vzorku (n = 171 : 84 v placebové skupině a 87 ve skupině s 1 % GPB). *Statistická významnost (hodnota p pro účinnost léčby vychází ze smíšeného modelu za použití absolutní změny logaritmických hodnot produkce potu). Převzato z (5)

obvykle způsobena jiným léčitelným nebo i zhubným onemocněním. Příznaky sekundární hyperhidrózy jsou často generalizované, tj. vyskytují se na velkých plochách těla, a nejčastěji se objevují až v dospělosti.

Příčinou může být velké množství různých onemocnění, která probíhají na pozadí tohoto stavu, jako jsou například metabolické poruchy nebo nemoci endokrinní, neurologické či onemocnění kardiorepirační soustavy. Nadměrné pocení může být také spojeno s infekcemi, nádory či užíváním některých léků.

Diagnóza primární hyperhidrózy je většinou stanovena na základě správně odebrané anamnézy a laboratorního vyšetření (biochemický rozbor, glykemie, štítné žláza) a pečlivého klinického vyšetření. Eventuálně provedení jod-škrobového testu, který má význam hlavně v lokalizaci rozsahu hyperhidrózy. Pokud má pacient ještě jiné příznaky, cíleně podstupuje další nezbytná vyšetření a důležité je také zhodnotit psychický stav.

Primární hyperhidróza může být diagnostikována tehdy, pokud je patologické ohniskové pocení přítomné alespoň šest

měsíců a jsou zároveň přítomny minimálně čtyři z následujících sedmi charakteristik (4):

- primární postižení v oblasti podpažních jamek (axil), dlaní, chodidel nebo hlavy a obličeje,
- bilaterální a relativně symetrický výskyt,
- epizody pocení vyskytující se alespoň jednou týdně,
- absence pocení během spánku,
- nástup před 25. rokem života,
- pozitivní rodinná anamnéza,
- narušení každodenních činností.

Možností léčby je několik – nejnovější z nich je glykopyrroniový krém

Léčebný přístup k primární hyperhidróze je vybírán podle oblasti výskytu příznaků a stupně jejich závažnosti.

Lhká hyperhidróza je léčena lokálně, například přípravky s obsahem solí hliníku, prodejné v lékárně. Ty se mohou používat v podpaží, na chodidlech nebo dlaních. U dospělých lze při silném pocení v podpaží aplikovat emulzní krém obsahující glykopyrronium, který je na předpis.

Jako systémová léčba se používá (řada z nich v off-label indikaci):

- oxybutynin, ačkoli nemá u hyperhidrózy oficiálně schválenou indikaci,
- anticholinergika methantheiumbromid i nornaprinhydrochlorid inhibují účinek acetylcholinu, který je důležitou látkou v nervovém systému,
- beta-blokátory, které se používají pro snížení krevního tlaku a při zúžení věnčitých tepny,
- blokátory kalciových kanálků, které jsou také užívány ke snížení krevního tlaku a zúžené koronární cévy, stejně tak i poruch srdečního rytmu,
- sympatolytika – jsou také předepsány pro snížení krevního tlaku, ale i při léčbě abstinčního syndromu,
- psychotropní léky, jako sedativa, léky proti úzkosti léky a antidepresiva.

Další terapeutické možnosti u závažné lokální hyperhidrózy jsou iontoforéza, aplikace injekcí botulotoxinu, radiofrekvenční, mikrovlnná nebo chirurgická léčba (například toraskopická hrudní sympatektomie nebo laserová vaporizace potních žláz často spojená s liposukcí).

Nejnovějším přístupem je krém obsahující glykopyrronium. Používá se v podpaží každý den po dobu čtyř týdnů a následně v závislosti na odpovědi mohou být intervaly mezi dávkami prodlouženy.

Účinnost glykopyrronia byla prokázána ve čtyřtýdenní, placebem kontrolované klinické studii (5, 6), po které následovalo otevřené, dlouhodobé hodnocení trvající 72 týdnů. Po čtyřech týdnech bylo pozorováno významné snížení průměrné celkové produkce potu o 64 %. Léčba 1% GPB krémem po dobu 72 týdnů významně snižuje produkci potu a zlepšuje kvalitu života u pacientů s těžkou primární axilární hyperhidrózou (PAHH). Jednoprocentní GPB krém je dobře snášen a poskytuje účinnou možnost léčby pro dlouhodobé používání u pacientů s těžkou PAHH.

Závěr

Hyperhidrózu můžeme léčebně ovlivnit komplexním přístupem k problematice, která svým nositelům působí závažné psychosociální problémy. Lokalizované nadměrné pocení (fokální hyperhidrózu) můžeme příznivě ovlivnit

lokálně podanými účinnými látkami, z nichž nejnovějším přístupem je krém obsahující glycopyrronium. Při čtyřtýdenní aplikaci bylo prokázáno výrazné snížení produkce potu. Při

selhání lokální terapie následuje iontoforéza nebo aplikace botulotoxinu typu A nebo chirurgický zákrok. Adekvátní léčbu pacienta se závažnou lokální hyperhidrózou je vhodné

pečlivě konzultovat s dermatologem, který na základě zhodnocení klinické závažnosti a aktuálního zdravotního stavu zvolí nejvhodnější metodu pro konkrétního pacienta.

LITERATURA

1. Doolittle J, Walker P, Mills T, et al. Hyperhidrosis: an update on prevalence and severity in the United States. Archives of dermatological research. 2016;308(10):743-749. doi: 10.1007/s00403-016-1697-9.

2. Kamudoni P, Mueller B, Halford J, et al. The impact of hyperhidrosis on patients' daily life and quality of life: a qualitative investigation. Health and quality of life outcomes. 2017;15 (1):121. doi: 10.1186/s12955-017-0693-x.

3. Bahar R, Zhou P, Liu Y, et al. The prevalence of anxiety and depression in patients with or without hyperhidrosis (HH). J Am Acad Dermatol. 2016;75(6):1126-1133. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.001.

4. Walling HW. Clinical differentiation of primary from secondary hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol. 2011;64(4):690-695. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.013.

5. Abels C, Soeberdt M, Kilic A, et al. A glycopyrronium bromide

1% cream for topical treatment of primary axillary hyperhidrosis: efficacy and safety results from a phase IIIa randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2021;185(2):315-322. doi: 10.1111/bjd.19810.

6. Szeimies RM, Abels Ch, Kilic A, et al. Long-term efficacy and safety of 1% glycopyrronium bromide cream in patients with severe primary axillary hyperhidrosis: Results from a Phase 3 b trial. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2023;37(4):823-830. doi: 10.1111/jdv.18843.

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

+420 602 392 583

Pohlavně přenosné nemoci u dospívajících

MUDr. Martina Skařupová Kubicová

Ambulance praktického lékaře pro děti a dorost, Dětská klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

Pohlavně přenosné nemoci (STD) jsou infekce šířící se pohlavním stykem. Rizikovou skupinou jsou dospívající, kteří předčasně začínají se sexuálním životem, experimentují v sexuální oblasti a nedbají na ochranu svého zdraví. Výskyt těchto nemocí se poslední roky v České republice zvyšuje. Některé z těchto nemocí podléhají povinnému hlášení. Od roku 2011 dochází k postupnému nárůstu gonokokové infekce, která v posledních letech převyšuje i počty nakažených syfilis. U dospívajících se v letech 2020 až 2022 nejčastěji vyskytovala právě gonokoková infekce, na druhém místě byla syfilis. V článku jsou přiblíženy zejména pohlavně přenosné nemoci podléhající povinnému hlášení.

Klíčová slova: pohlavně přenosné nemoci, genitál, terapie.

Sexually transmitted diseases in adolescents

Sexually transmitted diseases (STDs) are infections spread by sexual intercourse. Adolescents who initiate their sexual life early, experiment in sexual activities, and do not care about protecting their health are a risk group. The incidence of STDs has been increasing in the Czech Republic in recent years. Some of these diseases are compulsorily notifiable. Since 2011, there has been a gradual increase in the rates of gonococcal infection that have recently even exceeded those of syphilis infection. Between 2020 and 2022, it was gonococcal infection that had the highest rates in adolescents, followed by syphilis. The article particularly deals with STDs that are compulsorily notifiable.

Key words: sexually transmitted diseases, genitalia, treatment.

Úvod

Pohlavně přenosné nemoci (STD – Sexually Transmitted diseases) jsou nakažlivé infekce, přenášené pohlavním stykem. **Mezi klasické pohlavní nemoci**, které se přenáší prakticky pouze pohlavním stykem, patří syfilis, gonorrhoea, ulcus molle, lymphogranuloma venereum a granuloma inguinale. Tyto nemoci podléhají povinnému hlášení. **K ostatním pohlavně přenosným nemocem** se řadí non-gonoroická uretritida, kandidóza, condylomata acuminata, herpes genitalis, AIDS, scabies aj. Z těchto nemocí podléhají hlášení HIV/AIDS, hepatitis B, scabies, pediculosis.

Podle původce můžeme pohlavně přenosné nemoci rozdělit na bakteriální, virové, parazitární, plísňové a protozoární.

Mezi bakteriální STD patří kapavka, syfilis, chlamydiová infekce, ulcus molle, granuloma inguinale, lymphogranuloma venereum, non-gonoroická uretritida.

Virové STD jsou herpes genitalis, HIV/AIDS, HPV, CMV, hepatitida B, D.

Parazitární STD: veš muška, svrab.

Mezi plísňové STD patří kandidóza a mezi **protozoární** se řadí amebóza, giardióza a trichomoníáza.

K rizikovým faktorům přenosu patří prostituce, promiskuita, nechráněný pohlavní styk, drogová závislost, antikoncepce, městská populace, chudoba.

Příznaky, průběh a léčba pohlavně přenosných nemocí u adolescentů se neliší od příznaků, průběhu a léčby dospělých.

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 18th 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(2):78-85

<https://doi.org/10.36290/der.2024.016>

Článek přijat redakcí: 26. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 29. 4. 2024

MUDr. Martina Skařupová Kubicová

martina.kubicova@seznam.cz

Gonorrhoea – kapavka

Jedná se o akutní hnisavý zánět, který postihuje primárně sliznice urogenitálního traktu. Může způsobit také zánět oční spojivky, rekta a vzácně i sliznice nosu, úst a laryngu. Krevní cestou může dojít k zánětu pohybového systému, endokardu a oční duhovky.

Onemocnění způsobuje *Neisseria gonorrhoeae*, gramnegativní diplokok podobající se zrnku kávy (Obr. 1). **Inkubační doba** je 2–6 dní. Šíří se prakticky pouze pohlavním stykem. Místem primární infekce jsou genitálie, rektum, orofarynx. U novorozence mohou být primárně postiženy oči během porodu.

Výskyt: Od roku 2011 dochází k nárůstu incidence. Téměř 3x častěji se vyskytuje u mužů než u žen. Počet nakažených ve věkové kategorii 10–14 let a 15–19 let ukazuje tabulka 1.

Symptomy: Praktický lékař by měl pamatovat na tuto infekci u všech mladých žen, které mají dysurii, bolesti v podbřišku, metroragie, mezimenstruační krvácení a krvácení po styku, a u mužů s rektálním výtokem a pálením, dále také u tonzilitid, je-li výsledek mikrobiologického vyšetření sterilní (gonokoky na běžných kultivačních půdách nerostou).

Kapavka ženy: Až 50 % žen může být asymptomatických. Nejčastějším projevem je cervicitida s uretritidou, s výtokem a pálením při močení. Může vzniknout i bolestivý absces na labiích. Při ascendentním šíření vzniká endometritida, salpingitida, zánětlivě

onemocnění malé pánve s bolestmi břicha a adnex. Následkem salpingitidy může dojít až k infertilitě, vzniku ektopické gravidity nebo bolestem břicha ze srůstů.

Kapavka u muže: U 25 % mužů se kapavka projeví za 2–6 dní od infekce jako hnisavá uretritida s pálením a řezáním při močení, polakisurií, bíložlutým výtokem (Obr. 2), zarudlým ústím uretry. U dalších 25 % mužů se objeví pouze „ranní kapka“, u 10 % probíhá asymptomaticky. Prvotní příznaky u neléčené akutní kapavky mizí během 3 týdnů, infekce ustupuje do 6 měsíců. Komplikací je zánět až absces periuretrálních žlázek, parauretrálních lakun, bulbouretrálních Cowperových žláz. Ascendentním šířením vzniká prostatitida (teplota, bolesti břicha při defekaci a močení, bolestivé poluce), epidydimitida (jednostranný bolestivý červený otok skrota), spermato-cystitida.

Diagnóza: Kultivační vyšetření je základním vyšetřením se 100% specifitou a možností stanovení citlivosti na antibiotika. Výsledek vyšetření bývá do 48 hod. K odběru vzorku se u žen provádí stěr z cervixu, uretry, rekta, ev. faryngu, u mužů stěr z uretry ráno před močením nebo po několika hodinách bez močení, ev. po masáži prostaty. Vzorek je nutné transportovat do laboratoře ihned po odběru. Mikroskopické vyšetření není ve většině případů diagnostické, kromě symptomatické uretritidy u mužů (senzitivita 95–98 %), senzi-

tivita u žen je pouze 50 %. Přímý průkaz metodou PCR (polymerázová řetězová reakce) má větší senzitivitu i specifitu než kultivace. PCR vyšetření je vhodné i u asymptomatických jedinců, při podezření na chronickou infekci, u sporných mikroskopických a kultivačních nálezů, k průkazu extragenitální kapavky. U diseminované infekce je možné i vyšetření hemokultury.

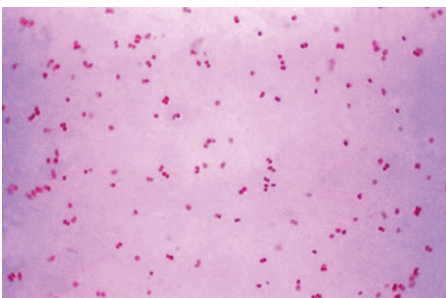
Léčba: V posledních letech narůstá rezistence na peniciliny, tetracykliny, florochinolony i makrolidy. V Evropě i v USA byly případy rezistence i na cefalosporiny (cefixim i ceftriaxon). Léčba kapavky by tak měla být vedena dle aktuální citlivosti na antibiotika s předem provedeným kultivačním vyšetřením, kdy je možné i stanovit citlivost původce k jednotlivým antibiotikům. **Při léčbě nekomplikované gonokokové uretritidy, cervicitidy, proktitidy nebo faryngitidy** je doporučováno podání ceftriaxonu v monoterapii 500–1000 mg i. m. dle váhy pacienta. Tato aplikace bývá značně bolestivá, proto je možné aplikovat po naředění s lidokainem. Při alergii na cefalosporiny se podává azitromycin 2 g p. o. nebo gentamicin 240 mg i. m. jednorázově, případně je možno podat kombinaci těchto antibiotik. V případě, že je již známá citlivost k antibiotikům, je možné podat antibiotika dle citlivosti. Při selhání této empirické terapie se vždy volí antibiotika dle citlivosti – azitromycin 2 g p. o. nebo gentamicin 240 mg i. m. jednorázově, ofloxacin 400 mg nebo ciprofloxacin 500 mg p. o. po dobu jednoho týdne. V případě podezření na multirezistentní kmen je doporučena empiricky kombinace ceftriaxonu 1 g i. m. a azitromycin 2 g p. o. jednorázově. Při rezistenci na cefalosporiny pak kombinace gentamicinu 240 mg i. m. a azitromycinu 2 g p. o. jednorázově.

V graviditě a u kojících lze podávat ceftriaxon 500–1000 mg jednorázově, případně jednorázové podání azitromycinu 2 g p. o.

U konjunktivitidy u dospělých se doporučuje ceftriaxon 1 g denně 3–5 dní i. m. nebo i. v., u novorozenců s konjunktivitidou se podává ceftriaxon 25–30 mg/kg jednorázově i. v. nebo i. m. (do max. dávky 125 mg).

U dětí je lékem volby ceftriaxon 125 mg i. m. jednorázově, u dětí s hmotností nad 45 kg je dávka stejná jako u dospělých.

Obr. 1. *Neisseria gonorrhoeae*

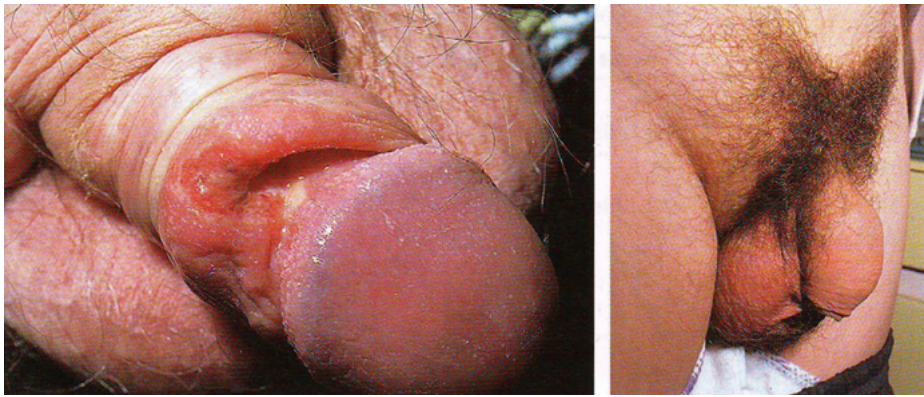


Obr. 2. Gonorea, žlutobělavý výtok z uretry (1)

Tab. 1. Gonokoková infekce

Rok hlášení	Věková skupina (roky)	Hlášená onemocnění (absolutní počty)		
		Gonokoková infekce (A54)		
		celkem	muži	ženy
2022	10–14	2	1	1
	15–19	154	92	62
2021	10–14	3	1	2
	15–19	112	58	54
2020	10–14	6	1	5
	15–19	145	93	52

Obr. 3. *Syphilis primaria – ulcus durum penis s inguinální lymfadenopatií (1)*



Obr. 5. *Condyломata lata (10)*



Léčba kapavky je u HIV pozitivních stejná jako u HIV negativních.

Při diseminované infekci je doporučováno podání ceftriaxonu 1 g co 24 hodin i. v. celkem 7 dní.

Dispensarizace: Po ukončení terapie se provádí za 24–48 hodin první bakteriologické vyšetření, poté ještě dvakrát v týdenních intervalech (u žen jedenkrát během menses). Před léčbou a 3 měsíce po ukončení léčby se provádí sérologické screeningové testy na

syfilis a stanovení anti-HIV protilátek. Při negativním klinickém, laboratorním a sérologickém vyšetření se nemocný vyřazuje z evidence po 3 měsících.

Zároveň je nutné vyhledat a vyšetřit všechny sexuální partnery pacienta 2 měsíce před onemocněním. Zákaz pohlavního styku by měl dodržet každý pacient po dobu léčby až do negativních výsledků kontrolních odběrů po léčbě.

Syfilis (lues)

Syfilis je pohlavně přenosná choroba, která se vyskytuje na celém světě. Je způsobena spirochetou *Treponema pallidum*. Kromě přenosu při pohlavním styku, je možný i přenos transplacentární a transfuzí.

Výskyt u dospívajících: Onemocnění se vyskytuje celosvětově. Postihuje převážně mladé sexuálně aktivní lidi, více muže a zejména muže mající sex s muži. V ČR v letech 2020 až 2022 došlo k nárůstu počtu nakažených syfilis u dospívajících ve věku 15 až 19 let a v roce 2022 se výskyt onemocnění posunul i do nižší věkové kategorie 10–14 let. Přesná absolutní čísla ukazuje tabulka 2.

Syfilis může být vrozená nebo získaná. Má tři stadia:

Primární syfilis se projeví za 1–2 týdny od infekce vznikem **nebolestivého vředu** s jed-

Obr. 4. *Roseola syphilitica maculosa – symetrický makulózní monomorfní exantém (1)*



nostranným nebolestivým zduřením spádových lymfatických uzlin (Obr. 3). Typický je **tvrdý vřed** (*ulcus durum*). Je okrouhlý, do 2 cm, s nepodminovanými indurovanými okraji, má tuhou červenou spodinu se serózní exsudací při kompresi. K netypickým projevům patří neindurovaná eroze na sliznici, masivní edém s jednostrannou indurací labia majora, ev. prepucia či skrota, dále vřed mnohočetný otiskový, nekrotický, bolestivý, s výtokem, recidivující. Vřed může vzniknout i v ústním koutku a v perianální oblasti. Většinou se vřed za 6 týdnů spontánně zhojí i bez léčby, lymfadenopatie mizí do měsíce.

Sekundární syfilis začíná obvykle 9. týden (2–6 měsíců) po infekci. Projeví se vznikem **exantému** (*roseola syphilitica*) (Obr. 4), který většinou nesvědčí, je symetrický, diseminovaný. Jednotlivé makuly jsou oválné 2–4 mm velké. Zvýrazňuje se po koupeli, tělesné námaze (zvýšené prokrvení). Vyskytuje se na bocích trupu a břicha, na flekčních částech končetin. Odeznívá do 2 týdnů.

Typickým projevem jsou **condyломata lata** (Obr. 5). Jsou to ploché, růžové, mírně vyvýšené papuly až ložiska s povlakem, hojně na treponemy. Vyskytují se perianálně a perigenitálně.

U třetiny nemocných se **příznaky** vyskytují **v dutině ústní**. Patří k nim enantém se

Tab. 2. *Hlášená onemocnění syfilis v letech 2020–2021*

Rok hlášení	Věková skupina (roky)	Hlášená onemocnění (absolutní počty)		
		Syfilis (A50–A53)		
		celkem	muži	ženy
2022	10–14	30	14	16
	15–19	101	69	32
2021	10–14	—	—	—
	15–19	32	19	13
2020	10–14	—	—	—
	15–19	25	14	11

žlutobílým povlakem. *Papulae rhagadiformes* v ústních koutcích. *Angina syphilitica* se zduřením a zarudnutím tonzil s bolestivým polykáním, později se tvoří šedavé povlaky, projevy jsou jednostranné. *Pharyngitis et laryngitis syphilitica* s chrapotem.

Dalšími projevy může být výsev makulopapulóz na čele, ve vlasech, na dlaních a ploskách. *Alopecia syphilitica* (9. týden po začátku sekundárního stadia), *diffusa* nebo *areolaris*. Alopecie se upravuje spontánně. *Leucoderma syphiliticum*, oblast depigmentace, zejména na postranních částech krku, ve výstřihu, u přední axilární řasy („Venušin náhrdelník“).

K **systémovým příznakům** patří teplota, nechutenství, únavnost, možné jsou lehké meningéální příznaky (časná neurolyse), artralgie, myalgie, bolesti dlouhých kostí, vzácně známky hepatitidy (typicky bývá výrazná elevace alkalické fosfatázy v kontrastu s jen mírnou elevací transamináz a minimálním zvýšením bilirubinu), glomerulonefritidy, uveitidy.

Po 2 letech od infekce nastává fáze **syphilis latens**. Pacienti jsou asymptomaticí, nejsou infekční, onemocnění lze detekovat pouze sérologickým vyšetřením (specifické treponemové testy) a k přenosu může dojít pouze transplacentárně.

Terciární syfilis vzniká po 3–7 letech od sekundární syfilidy u třetiny neléčených pacientů. Projevuje se vznikem tzv. **gumat**. Pacient v této fázi nemoci není infekční.

Tzv. guma je na počátku nebolestivý červenofialový nodul, který postupně nekrotizuje, vznikají píštěle nebo vředy, ze kterého vytéká vazká žlutá tekutina (připomíná arabskou gumu). Hojí se během několika týdnů až měsíců jizvou s hyperpigmentovaným lemem.

Při vzniku gumat v dutině ústní může dojít k destrukci a deformaci měkkého i tvrdého patra, nosní přepážky, jazyka, tonzil, uvuly. Dále mohou být postiženy kosti (osteomyelitida, periostitida, aj.), svaly, kardiovaskulární systém (u 10 % pacientů, jde zejména o postižení vzestupné aorty se vznikem aneurysmat), játra a další orgány.

Neurosyphilis se vyskytuje zhruba u 7 % pacientů. Vzniká za 5–35 let po infekci. Má několik forem: Meningéální neurosyphilis s příznaky meningitidy. Meningovaskulární

neurosyphilis se symptomy mozkové mrtvice. Parenchymatózní neurosyphilis (5 % pacientů) vzniká za 15–20 let od sekundární syfilidy a má dvě formy. *Paralysis progresiva* s psychiatrickými příznaky (změny osobnosti, psychotické změny, postupující demence) a s neurologickými příznaky (progredující až úplná paralýza vedoucí do 2,5 let ke smrti). *Tabes dorsalis (ataxia locomotora)* vzniká při postižení zadních provazců a kořenů míšních. Zpočátku se projevuje atakami vystřelujících bodavých viscerálních bolestí a parestezií, později ataxií s chůzí „parádního marše“ a dalšími neurologickými příznaky. Končí těžkou invaliditou.

Vrozená syfilis (syphilis congenita) je vzácná forma, vznikající transplacentárním přenosem. Do ukončení prvního trimestru (dotvoření placenty) je riziko infekce plodu minimální. Je-li matka v tomto období léčena, dítě se narodí zdravé. Není-li léčena, může dojít k potratu, předčasnému porodu, narození nemocného dítěte. Rozlišují se dvě formy.

Syphilis congenita recens (praecox) se projevuje u novorozenců. Vznikají papulo-pustulo-krustózní exantémy, difúzní infiltráty chodidel, dlaní, okolí anu a úst. Dále jsou postiženy kosti (až spontánní fraktury). Objevuje se hydrocefalus, nízká porodní váha, anémie, bílá pneumonie, intersticiální hepatitida se žloutenkou, splenomegalie, lymfadenopatie. Bez léčby polovina dětí umírá.

Druhou formou je *syphilis congenita tarda*. Podobá se terciární syfilidě. Projevuje se po 2. roce věku, většinou v období puberty. Časným příznakem je Hutchinsonova triáda – Hutchinsonovy zuby (horní střední řezáky jsou dále od sebe, kratší, soudkovité, zužují se k poloměsíčitě vykrojené řezné hraně), intersticiální keratitida (až slepota), hluchota (postižení VIII. hlavového nervu). Při postižení kosti vidíme sedlovitý nos, perforaci patra, šavlovité tibie, caput quadratum.

Diagnóza syfilidy

Ke stanovení diagnózy se používá kombinace přímého průkazu *Treponema pallidum* a nepřímého průkazu nemoci detekcí protilátek tvořených lidským organismem.

Přímý průkaz *Treponema pallidum* se provádí ze stěru ze spodiny lézí, z plné nesrážlivé krve, likvoru, plodové vody nebo postižené tkáně. Využívá se mikroskopické vyšetření a PCR.

Při **nepřímém průkazu** se detekují protilátky tvořené lidským organismem, je možné je stanovit mezi 4. a 6. týdnem od infekce. Protilátky jsou dvojí – antikardiolipinové (netreponemové) a antitreponemové, kdy nejcitlivější je stanovení kombinace jednoho netreponemového (VDRL, RPR, RRR) a jednoho treponemového testu (TPP, TPHA, IgM a IgG protilátky).

Specifické (antitreponemové) testy detekují protilátky proti specifickým antigenům treponemat (lipoproteinům) ve třídě IgG a IgM. Nástup positivity je individuální i v závislosti na použité metodě, většinou za 3–4 týdny po infekci.

Nespecifické (netreponemové) testy stanovují kardiolipin uvolňovaný z mitochondrií při destrukci tkáně, jsou pozitivní za 5–6 týdnů po infekci. Tyto testy odráží aktivitu onemocnění, proto se používají k posouzení recentnosti procesu, úspěšnosti léčby, relapsu nebo reinfekce a k sérologickému odlišení syphilis congenita.

Terapie syfilidy

Lékem první volby u všech stadií onemocnění jsou parenterálně podávaná penicilinová antibiotika (prokain penicilin G nebo depotní benzathin-penicilin G). Lékem druhé volby je ceftriaxon i. v. a doxycyklin p. o.

Léčba primární, sekundární a časné latentní syfilis:

- 1. volba benzathin-penicilin G 2,4 MIU i. m. jednorázově
- 2. volba prokain penicilin G 1,5 MIU i. m. 1× denně celkem 14 dní
- 3. volba doxycyklin 100 mg p. o. 2× denně celkem 14 dní – při alergii na penicilin

Léčba pozdní latentní, gumózní a kardiovaskulární syfilis:

- 1. volba benzathin-penicilin G 2,4 MIU i. m. 1., 8. a 15. den
- 2. volba prokain penicilin G 1,5 MIU i. m. 1× denně celkem 21 dní

- 3. volba doxycyklin 100 mg p. o. 2× denně celkem 21 dní při alergii na penicilin

Léčba neurosyfilis nebo při postižení očí a sluchového aparátu:

- 1. volba benzyl-penicilin 20–24 MIU/den i. v. ve 4–6 dávkách celkem 14 dní
- 2. volba ceftriaxon 1–2 g 1× denně i. v. celkem 14 dní

Léčba může být komplikována Jarischovou-Herxheimerovou reakcí. Vzniká během prvních 24 hodin terapie, kdy se z rozpadajících se těl treponem uvolňují toxické látky vyvolávající imunitní reakci. Projevuje se horečkou s třesavkami, zvýšením enantému, cefaleou, myalgiemi, tachykardií a hypotenzí. Zvýšené riziko je u pacientů s očním, neurologickým nebo kardiálním postižením (ruptura aortálního oblouku) nebo při léčbě novorozenců a těhotných (tíseň plodu, předčasný porod). V případě zvýšeného rizika je vhodné léčení zahájit nižší dávkou antibiotika. Při vzniku reakce se aplikuje antipyretikum, případně systémové kortikoidy.

Současně během léčby se provádí zjišťování kontaktů pacienta. U primární syfilidy za dobu 3 měsíců, u sekundární 8–12 měsíců, u latentní 24 měsíců.

Pacienti s primárním a sekundárním stadiem nemoci jsou povinně léčeni na dermatovenerologickém oddělení.

Dispenzarizace: Pacienti se získanou syfilis se po ukončení léčby sledují v pravidelných intervalech dle dynamiky poklesu protilátek

(pacienti bez klinických potíží a s dlouhodobě negativními titry netreponemových protilátek v 5letých intervalech) až do 65 let věku.

Ulcus molle (měkký vřed, Chancroid)

Měkký vřed postihuje anogenitální oblast. Původcem je *Haemophilus Ducreyi*, gramnegativní anaerobní tyčka.

Inkubační doba je 3–7 dní (2–10). Prvním projevem je měkká papula s erytémem, která se mění rychle v pustulu. Následně vzniká bolestivý vřed 1–2 mm, který má navalité okraje, žlutou spodinu, v okolí je erytém (Obr. 6). Po 1–2 týdnech vzniká bolestivá spádová lymfadenitida (bubo) s erytémem na povrchu. Může dojít k její perforaci a vzniku píštěle s hemoragickým exsudátem. V okolí mohou vznikat další vředy.

Onemocnění se může kombinovat s infekcí *Treponema pallidum* jako **ulcus mixtum**.

Výskyt: Onemocnění se vyskytuje celosvětově, především v tropech a subtropích (Afrika, JV Asie, Jižní Americká, Karibik). Ženy tvoří jen 10 % případů, mohou být asymptomatickými přenašečkami. V ČR bylo onemocnění poprvé diagnostikováno v roce 2017. Nejčastěji se vyskytuje u osob ve věku 21–30 let. U dospívajících ve věku 10–19 let nebyl v letech 2020–2022 v ČR zaznamenán žádný případ ulcus molle.

Diagnóza: Odebírají se vzorky ze spodiny okrajů vředu k mikroskopickému vyšetření. K přímému průkazu původce se provádí kultivace (vzorek se odebírá kličkou nebo va-

rovým tamponem z podminovaného okraje vředu nebo perforovaného lymfatického uzlu) a PCR. Sérologické metody nejsou komerčně dostupné.

Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit vředy syfilitické (*ulcus durum* – izolovaný, nebolestivý, bez perforující lymfadenitidy) a vředy způsobené *herpes simplex*, *lymphogranuloma inguinale* (v endemických oblastech), nevenerické ulcerace (*balanoposthitis erosiva circinata*, šankriformní pyodermie, *ulcus vulvae acutum Lupschütz*, ulcerózní projevy *erythema exsudativum multiformae*, *morbus Behcet*, fixní lékové reakce, nádorová onemocnění).

Terapie: Bez léčby dochází k progresi a vzniku anogenitálních deformací. V terapii se užívá azitromycin (1 g p. o. jednorázově), ceftriaxon (250 mg i. m. jednorázově), erytromycin (3× denně 500 mg p. o. na 7 dní, v ČR nedostupný), ciprofloxacín (2× denně 500 mg p. o. na 3 dny). Lokálně pak antiseptické koupele a obklady.

Po ukončení léčby by měli být pacienti znovu vyšetřeni za 3–7 dní. Definitivní zhojení lézí může nastat až po dvou týdnech. Zároveň jen nutné vyšetřit sexuální partnery 10 dní před objevením se klinických příznaků.

Granuloma inguinale – donovanóza

Je onemocnění genitálu, které způsobuje gramnegativní *Klebsiella granulomatis* (dřívější název *Calymmatobacterium granulomatis*). Vyskytuje se v tropech a subtropích. Inkubační doba je 1 až 12 týdnů.

První projevy jsou malé, nebolestivé noduly, nejčastěji na těle penisu, labiích, perineu, v perianální oblasti, vzácně na stěně pochvy a cervixu. Postupně se z nodulů tvoří jeden nebo více vředů, které se spojují, praskají, šíří se, krvácejí a výrazně destrukují tkáň. Současně dochází k hojení vazivovými jizvami.

V terapii se užívá azitromycin (1 g p. o. 1× týdně nebo 500 mg p. o. 1× denně alespoň 3 týdny a dokud se všechny léze kompletně nezhojí).

Alternativou je terapie doxycyklinem (100 mg p. o. 2× denně), ciprofloxacínem (750 mg p. o. 2× denně), erytromycinem (500 mg p. o. 4× denně, v ČR nedostupný), trimetropim-sulfamethoxazolem

Obr. 6. *Ulcus molle na penisu (10)*



(160 mg/800 mg, 2× denně p. o.), alespoň 3 týdny a do úplného zhojení lézí.

Pokud nedojde ke zhojení lézí je možná ještě terapie gentamycinem 1 mg/kg hmotnosti i. v. až 8 hodin.

Lokálně pak možno aplikovat antiseptické koupele a obklady. U jizevnatých striktur a deformací je možná chirurgická léčba.

Pacienti se sledují do zhojení všech lézí. Zároveň by měli být pacienti testováni na ostatní STI včetně HIV. Vyšetření a léčení by měli být sexuální partneři pacienta 60 dní před objevením se jeho symptomů.

V ČR dosud tato infekce nebyla diagnostikována.

Chlamydiové infekce

Lymphogranuloma venereum

Jedná se o pohlavně přenosnou chlamydiovou infekci, kterou vyvolává *Chlamydia trachomatis* typ L 1–3 (v Evropě nejčastěji varianta L2b), způsobující **vznik vředu a lymfadenopatii**. Vyskytuje se zejména v tropech a subtropích (Afrika, Asie, Jižní Amerika). V západní Evropě počty onemocnění narůstají od roku 2000. V ČR byl první případ zaznamenán v roce 2010, od té doby počty případů stoupají na desítky ročně.

Inkubační doba je průměrně 14 dní (3–30 dní). Nejdříve vznikne malá nebolestivá papula až vřídek (často bez povšimnutí, brzy se spontánně zhojí), za 2–6 týdnů výrazně zduří spádové uzliny (tríselná jednostranná bolestivá lymfadenopatie). Zduřelé uzliny postupně splývají, kolikují, až se provalí do píštěle s hnisavým výpotkem. Hojí se vtaženými jizvami.

V případě vzniku infekce v rektu, proximální polovině pochvy nebo cervixu, lymfadenopatie nebývá viditelná – tyto oblasti jsou drénovány do hlubokých ilických nebo perirektálních lymfatických uzlin.

Anorektální syndrom – proktokolitida s možným vznikem abscesů, fistul, striktur nebo stenóz rektu. Pacient má bolesti při defekaci, hlenovitý výtok z rektu, průjmy a tenesmy, váhový úbytek při delším trvání nemoci.

K celkovým příznakům patří subfebrilie, zimnice, myalgie, artralgie, nespecifické exantémy, event. postižení CNS, jater aj. Následkem vznikajících jizev dochází k poruše lymfatic-

kého oběhu, vzniká anogenitální lymfedém (esthioméne).

Výskyt u dospívajících udává tabulka č. 3.

Diagnóza: Anamnéza, klinický obraz, PCR (detekce specifického biovaru L1-L3, vzorek z ulcerativní léze, anorektálního stěru nebo aspirátu z lymfatické uzliny). Magnetická rezonance nebo ultrazvuk slouží k zjištění rozsahu lymfadenopatie.

Diferenciální diagnostika: U primárního stadia odlišit ulcus durum, mechanické trauma, chancroid, herpes genitalis. V případě tríselné lymfadenopatie odlišit syfilis, genitální herpes, lymfom, tríselnou kýlu, tularemii. Při proktitidě odlišit gonokokovou či jinou pohlavně přenosnou proktitidu, nespecifický střevní zánět.

Při léčbě se jako první volba užívá doxycyklin (100 mg 2× denně celkem 21 dní). Při alergii na tetracyklyny nebo v graviditě lze podávat klarithromycin (500 mg 4× denně celkem 21 dní). V případě podávání azithromycinu je nutné podávat 1 g 1× týdně celkem 3 týdny (u jednorázového podání nebyla prokázána účinnost). Chirurgická léčba případných abscesů nebo striktur.

Ostatní chlamydiové infekce

K dalším chlamydiovým infekcím přenášeným pohlavním stykem patří **infekce urogenitálního ústrojí**, které způsobuje *Chlamydia trachomatis* typ D–K, tyto infekce **nepodléhají v ČR povinnému hlášení**, a proto není známá jejich prevalence. Urogenitální infekce *Chlamydia trachomatis* typ D–K však patří k nejčastějším pohlavně přenášeným infekcím.

Klinické projevy: U žen se infekce projevuje dysuriemi, purulentním nebo mukopurulentním výtokem z cervixu. Může se objevit dysmenorea, bolesti v podbříšku a kostrče. Při ascendentním šíření infekce může dojít ke vzniku pánevní zánětlivé nemoci (zánět

endometria, vejcovodů, vaječnicků) a k následným komplikacím (adheze, sterilita, chronická pánevní bolest, mimoděložní těhotenství). U nakažených matek je 60–70 % riziko nákazy novorozence. U těchto novorozenců se ve 20–50 % infekce projeví jako konjunktivitida, u 10–20 % jako pneumonie v pozdějším období (4.–7. týden).

U mužů se onemocnění projevuje 7–14 dní dysuriemi, malým výtokem z uretry. Většina mužů je asymptomatických. Onemocnění probíhá většinou pod obrazem nekomplikované uretritidy. K podezření na non-gonokokovou uretritidu přispívá leukocyturie v první ranní moči bez kultivačního nálezu *N. gonorrhoeae*. Ke komplikacím patří epididimitida, projevující se jednostranným otokem nadvarlete nebo varlete nebo obojího, mohou být febrilie, třesavka, dysurie.

Diagnóza se stanovuje zejména dle klinických projevů. Z vyšetřovacích metod se v současnosti nejvíce využívá metoda PCR, která má vysokou specifitu (99%) i senzitivitu (u mužů 99%, u žen 75–99%). Odběr se provádí z uretry, cervixu, faryngu, spojivky, rekta (z místa sexuálního kontaktu). Při podezření na chlamydiovou uretritidu je možné jako vzorek použít první porci ranní moče (z jednoho vzorku pak lze stanovit také PCR *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* nebo *Ureaplasma urealyticum*).

Kultivační vyšetření se běžně neprovádí, i když má vysokou specifitu (téměř 100 %), má však nízkou senzitivitu (40–60 %). Sérologické vyšetření u běžných infekcí *Chlamydia trachomatis* není indikováno, má nízkou specifitu, často nekoreluje s akutně probíhající infekcí. V případě pozitivitu je nutné porovnat s klinickým obrazem a provedeným PCR z místa sexuálního kontaktu.

Kontrolní vyšetření se provádí za 4–6 týdnů po léčbě pomocí PCR z místa infekce.

Tab. 3. Lymphogranuloma venereum

Rok hlášení	Věková skupina (roky)	Hlášená onemocnění (absolutní počty)		
		Lymphogranuloma venereum (A55)		
		celkem	muži	ženy
2022	10–14	—	—	—
	15–19	5	—	5
2021	10–14	—	—	—
	15–19	6	4	2
2020	10–14	—	—	—
	15–19	1	—	1

U gravidních žen a dívek před zahájením sexuálního života provádí odběry gynekolog.

Terapie: V léčbě uretritidy, cervicitidy, konjunktivitidy a faryngitidy se jako první volba užívá doxycyklin 200 mg 2× denně p. o. celkem 7 dní a azitromycin 1 g p. o. jednorázově. K léčbě proktitidy je preferovaný doxycyklin. V graviditě je lékem první volby azitromycin 1 g p. o. jednorázově, erytromycin není v ČR dostupný a chinolony i doxycyklin jsou v graviditě kontraindikovány.

Doporučené postupy léčby dle IUSTI (The International Union against Sexually Transmitted Infection) a CDC (Centers for Disease Control and Prevention) jsou uvedeny v tabulkách 4 a 5.

Infekce HIV

Infekce je způsobena retrovirem HIV napadající imunitní systém. HIV-1 virus se vyskytuje v Severní Americe a Evropě, HIV-2 v západní Africe. Přenos se děje pohlavním stykem, prostřednictvím injekčních jehel u drogově závislých, perinatálně (zejména během porodu). Malé riziko je při aplikaci krevních derivátů. V infekčním množství se vyskytuje virus v krvi, genitálních sekretech a mateřském mléce. Virus infikuje CD4+ T-lymfocyty a antigen prezentující buňky. V rámci imunitní odpovědi vznikají cytotoxické T-lymfocyty ničící CD4+ T-lymfocyty, jejichž množství se tak postupně snižuje.

Výskyt v ČR: V roce 2022 bylo hlášeno celkem 4366 případů HIV pozitivních osob, z toho 9 případů u dětí ve věku 0–4 roky (5 dívků, 4 chlapci), 9 případů u dětí ve věku 5–9 let (1 dívka, 3 chlapci), 9 případů u dospívajících ve věku 10–14 let (2 dívky, 7 chlapců), 99 pří-

padů u dospívajících ve věku 15–19 let (31 žen, 68 mužů).

Klinické projevy: Infekce probíhá v několika stádiích. Akutní retrovirový syndrom má inkubační dobu 3–6 týdnů. Objevují se příznaky „virózy“ (teplota, noční pocení, malátnost, myalgie, artralgie, strnulá šije, fotofobie, nauzea, bolesti v krku). Odeznívají do 1 měsíce. Může vzniknout perzistující generalizovaná lymfadenopatie, makulopapulózní exantém na trupu, dlaních a ploskách, enantém, vředy na genitálu, slizniční kandidóza. Během asymptomatického období dochází k dalšímu poklesu CD4+ T-lymfocytů. V časně symptomatické fázi se objevují opět celkové příznaky „virózy“. V pozdní symptomatické fázi a v následné pokročilé fázi (AIDS) dochází k těžké imunopresi. Nemocný trpí oportunistickými infekcemi a neoplazmi (kandidózy, kryptokokózy, aspergilózy, infekce CMV, retinitis, Herpes simplex – vřed trvající déle než 1 měsíc, bronchitidy, pneumonie, ezofagitidy, infekce herpes zoster, EBV, Kaposiho sarkom, lymfomy, agresivní bazaliom a bazaliom, v dutině ústní ulcerující gingivitida, recidivující aftózní stomatitida aj.).

Diagnóza: Screeningový test protilátek ELISA metodou (anti-HIV protilátky jsou pozitivní až za 3–4 měsíce od infekce). Při jeho pozitivitě je nutné potvrzení metodou Western blot. Přířímým průkazem HIV infekce je p24 antigen test, PCR, kultivace HIV, elektronová mikroskopie.

Terapie: V léčbě se užívají zejména inhibitory reverzní transkriptázy a inhibitory virových proteáz. Dále se užívají látky, které brání adhezii a vstupu viru blokadou receptorů T-lymfocytů, a látky blokující integraci viru do DNA hostitelské buňky. Léčba je velmi nákladná. Podle klinického obrazu a počtu

CD4+ T-lymfocytů se podává protiinfekční profylaktická léčba.

Prognóza: Před zavedením antiretrovirové terapie umírala polovina nakažených do 10 let. Nemocní nakažení při intravenózní aplikaci drog umírají 4× častěji než nakažení pohlavním stykem.

Hepatitis B

Jedná se o onemocnění způsobené virem hepatitidy B, který patří mezi Hepadnaviridae. Přenáší se krví a tělními tekutinami (sperma, poševní sekret, sliny). Rizikovými skupinami jsou mladí lidé mezi 15. a 24. rokem, cestovatelé, intravenózní uživatelé drog, promiskuitní lidé, zdravotníci, novorozenci infikované matky, tetování, nositelé piercingu.

Inkubační doba je od 4 týdnů do 6 měsíců. Infekce může proběhnout asymptomaticky nebo jen s mírnými „chřipkovými“ příznaky.

Nejčastějšími projevy akutní fáze jsou únava, slabost, nechutenství, nevolnost, kožní vyrážka, žloutenka, tmavá moč a světlá stolice. U dětí a starších lidí hrozí přechod do chronického stadia, kdy dochází k destrukci hepatocytů s možným rozvojem cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu. **Průkaz** viru se provádí sérologicky stanovením protilátek v krvi. **Léčba** je podpůrná. Důležitý je klid na lůžku, dieta, alkoholová abstinence. Je možné užívat hepatoprotektiva. U chronické formy je možné aplikovat interferony i. v. a antivirotika.

Proti hepatitidě B je v České republice k dispozici samostatná očkovací látka Engerix B a kombinovaná vakcína proti hepatitidě A + B Twinrix adult (pro osoby od 16 let věku). V současné době jsou děti v ČR očkovány proti hepatitidě B v rámci povinného očkování hexavakcínou (Infanrix hexa, Hexacima), které se zahajuje od 9. týdne věku.

Pediculosis pubis

Jedná se o parazitární svědivé onemocnění ochlupené kůže způsobené vší muškou (*Phthirus pubis*), která klade hnídy na silnější chlupy (zejména mons pubis, méně axily, obočí, vousy, řasy). **Inkubační doba** je asi 30 dní. Šíří se téměř výhradně při pohlavním styku. Vyskytuje se asi 5× častěji než syfilis. **Projevuje** se svěděním. **Diagnóza:** Mušky i hnídy jsou viditelné pouhým okem, lépe lupou. **Terapie** spočívá v likvidaci parazita

Tab. 4. Doporučený postup léčby dle IUSTI (The International Union against Sexually Transmitted Infection)

1. volba	doxycyklin 100 mg tbl. p. o. 2× denně 7 dní
	azitromycin 1 g p. o. jednorázově
2. volba	klarithromycin 500 mg tbl. p. o. 2× denně 7 dní
	levofloxacin 500 mg p. o. 1× denně 7 dní
	ofloxacin 200 mg p. o. 2× denně 7 dní
3. volba	josamycin 500 mg tbl. p. o. 3× denně 7 dní
	josamycin 1000 mg tbl. p. o. 2× denně 7 dní

zdroj: Hercogová J, et al. Klinická dermatovenerologie. Praha: Mladá fronta; 2019.

Tab. 5. Doporučený postup léčby dle CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

1. volba	doxycyklin 100 mg tbl. p. o. 2× denně 7 dní
	azitromycin 1 g p. o. jednorázově
2. volba	erythromycin 500 mg tbl. p. o. 4× denně 7 dní
	levofloxacin 500 mg p. o. 1× denně 7 dní
	ofloxacin 300 mg p. o. 2× denně 7 dní

zdroj: Hercogová J, et al. Klinická dermatovenerologie. Praha: Mladá fronta; 2019.

a hnid. Stejně jako u pediculosis capitis se používají insekticidní mýdla a šampóny s obsahem 1% malathionu nebo 1–5% permethrinu. Přípravky se aplikují na celý kožní povrch, protože se veš může přemístit na jiná ochlupená místa těla. Lokální externa je doporučováno aplikovat opakovaně za 6–12 týdnů. Hnidy je možné odstranit mechanicky vyčesáním.

Svrab (Scabies)

Je poměrně časté parazitární onemocnění, které se přenáší pohlavním stykem, nepřímo prádlem, pokrývkami v hotelích a ubytovnách. Původcem je *Sarcoptes scabiei*. Samička vytváří chodbičky v rohové vrstvě kůže. Svrab **podléhá hlášení** infekčního onemocnění.

Inkubační doba je 14–21 dní.

Výskyt: Od roku 2007 docházelo k mírnému nárůstu počtu případů svrabu v ČR. V roce 2019 byl celkový počet hlášených případů 3 570, během prvního covidového roku 2020 došlo k poklesu počtu případů na 2 382. Od roku 2021 počet hlášených onemocnění za rok opět roste (celkem 3 306), v roce 2022 se celkový počet onemocnění zvýšil na 5 276 a v roce 2023 na 9 167 za rok. Věkové rozložení onemocnění u dětí a dospívajících v daných letech ukazuje tabulka č. 6.

Klinické projevy: Onemocnění se projevuje dvěma drobnými světlečervenými papulkami blízko u sebe v oblasti tenké kůže

Tab. 6. Počty hlášených onemocnění svrabu u dětí a dospívajících

Rok	Věkové skupiny				
	0	1–4 roky	4–9 let	10–14 let	15–19 let
2018	40	202	278	265	300
2019	59	224	339	342	305
2020	34	133	178	233	293
2021	48	178	276	307	428
2022	70	307	415	548	796
2023	108	529	926	1038	1571

Zdroj: Výskyt vybraných hlášených infekcí podle věkových skupin v České republice v letech 2018–2023

Zdroj: ISIN 2018–2023 – dle data vykazání

<https://szu.cz/publikace-szu/data/infekce-v-cr/rok-2023/>

že (meziprstí, předloktí, přední axilární řasy, okolí bradavek a pupku, hýždě, penis, labia). Chodbičky jsou viditelné málo. Intenzivně svědí, zejména po zahřátí v posteli. Při škrábání dochází k sekundární impetiginizaci.

Diagnostika: Klinický obraz. Mikroskopické vyšetření ze vzorku seškrábnutého povrchu kůže skalpelem. Dermatoskopické vyšetření nebo kožní biopsie k identifikaci roztoče. Odpověď na léčbu.

Terapie: Užívá se sirná mast (sulphur praecipitatus) – u dospělých 10–20% sirná vazelína, u dětí 2,5–5%. Aplikuje se 1x za 24 hodin, tři po sobě následující dny, poté se kúra ukončuje koupelí. Sirná mast je nejbezpečnější pro novorozence a těhotné. Novější léčbou je permethrin (InfectoScab 5% mast). Po koupeli se mast aplikuje na celé tělo od hlavy směrem dolů (u dětí mladších 5 let se neaplikuje na hlavu pro riziko iritace), nechá se působit 8 ho-

din, poté následuje opět koupel. Doporučuje se opakovat aplikaci masti ještě jednou po týdnu (zejména při zasažení dlaní a plosek). Mast je možné užívat u dětí od 2 měsíců věku. Při aplikaci sirné masti i permethrinu se klade důraz na aplikaci do oblasti mezi prsty, kožních záhybů, třísel, hýždí, pupku a hlavy.

K celkové léčbě se užívá antihelmintikum ivermektin, který není však v ČR registrován. Užívá se při epidemiích ve zdravotnických a sociálních zařízeních a u scabies norvegica. Dávkování jen 200 µg/kg p. o. 1. a 8. den. Je kontraindikován u dětí do pěti let, těhotných a kojících žen.

Léčí se všechny osoby, které přišly do styku s nemocným. Nezbytná je asanace prostředí. Oblečení a ložní prádlo je nutné vyvařit a přezehlit. Ostatní pokrývky, matrace aj., které nelze vyvařit, je nutné nechat projít mrazem 48 hod.

LITERATURA

- Štokr J, et al. Dermatovenerologie. Praha: Galén; 2008.
- Vosmík F, et al. Dermatovenerologie. Praha: Karolinum; 1999.
- Jirásková M, et al. Dermatovenerologie. Praha: Karolinum; 2003.
- Resl V, Voltr J, Pizinger K. Venerologie. Praha: Karolinum; 1993.
- Pohlavní nemoci 2012. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2013.
- Infekční nemoci 2012. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2013.
- Parazitární kožní choroby a jejich léčba. Dermatol. praxi. 2010;4(4):192-194.

- Galský J, Hobstová J. Chlamydiové infekce – diagnostika a léčba. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Available from: <https://infektologie.cz/DopChlam12.htm>.
- Sexually transmitted infections in Europe 1990–2010. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm; June 2012.
- Available from: www.venerologie.cz.
- Available from: sc.wikipedia.org.
- Available from: www.szu.cz/tema/prevence/chlamydi-ove-infekce-v-kostce.
- Jana Hercogová, et al. Klinická dermatovenerologie. Pra-

ha: Mladá fronta, a.s.; 2019.

- Výskyt vybraných hlášených infekcí podle věkových skupin v České republice v letech 2018–2023. Zdroj: ISIN 2018–2023 – dle data vykazání. Available from: <https://szu.cz/publikace-szu/data/infekce-v-cr/rok-2023/>.
- Výroční zpráva o výskytu a šíření HIV/AIDS v ČR v roce 2022. Available from: <https://szu.cz/publikace-szu/data/vyskyt-a-sireni-hiv-aids/zpravy-o-vyskytu-a-sireni-hiv-aids-za-rok-2022/>.
- Statistická data výskytu onemocnění gonorrhoea, syphilis, ulcus molle, chlamydiových infekcí v posledních letech. SZÚ (na vyžádání).

Kožní nežádoucí účinky systémové terapie metastazujícího maligního melanomu

MUDr. Tereza Marušíaková

Kožní oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Systémová terapie maligního melanomu prošla v posledních deseti letech velkým vývojem způsobeným objevením nových léčiv ze skupin imunoterapeutik a cílených léků. Tyto látky významně zvyšují četnost remisí a prodlužují celkové přežití pacientů s metastazujícím melanomem. Vedle prokázaného protinádorového efektu ale mají řadu specifických nežádoucích účinků, které mohou ovlivnit průběh a účinnost onkologické léčby, a mohou být pro pacienta potenciálně život ohrožující. Tyto vedlejší reakce se velmi často projeví na kůži. Kožní toxicita je zpravidla méně závažná a ve většině případů nevyžaduje přerušování léčby. Nicméně může mít významný vliv na kvalitu života pacientů a tím i na jejich adherenci k léčbě. V případě imunoterapie se jedná především o vznik nespecifického makulopapulózního exantému, vitiliga a pruritu, u cílené léčby pak o rozvoj fotosenzitivity, vznik spinaliomů či o tvorbu bolestivých hyperkeratóz. Cílem článku je podat stručný přehled o kožních nežádoucích účincích systémové léčby spolu s nástinem základních možností jejich terapeutického ovlivnění.

Klíčová slova: maligní melanom, imunoterapie, cílená léčba.

Cutaneous adverse effects of systemic therapy for metastatic malignant melanoma

The systemic therapy of malignant melanoma has undergone great development in the last ten years due to the discovery of new drugs from the groups of immunotherapeutics and targeted drugs. These substances significantly increase the frequency of remissions and prolong the overall survival of patients with metastatic melanoma. In addition to the proven anti-tumor effect, however, they have a number of specific side effects that can affect the course and effectiveness of oncological treatment, and can be potentially life-threatening for the patient. These side effects are very often manifested on the skin. Skin toxicity is usually less severe and in most cases does not require treatment interruption. However, it can have a significant impact on patients' quality of life and thus on their adherence to treatment. In the case of immunotherapy, it is primarily the development of a non-specific maculopapular exanthema, vitiligo and pruritus, while with targeted treatment, the development of photosensitivity, the development of squamous cell carcinoma or the formation of painful hyperkeratoses. The aim of the article is a brief overview of the skin side effects of systemic treatment together with an outline of the basic possibilities of their therapeutic influence.

Key words: malignant melanoma, immunotherapy, targeted treatment.

Maligní melanom je nejzdrobnějším kožním nádorem. Jeho incidence meziročně stoupá a stále častěji se vyskytuje i u mladších věkových skupin (1). Metastazující me-

lanom byl do roku 2010 nádorem s infaustní prognózou. Doba dožití se pohybovala v horizontu 3–6 měsíců. S nástupem moderní léčby došlo k výraznému zlepšení prognózy

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 18th 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(2):86-89

<https://doi.org/10.36290/der.2024.017>

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 25. 4. 2024

MUDr. Tereza Marušíaková

tereza.marusiakova@nemlib.cz

pacientů. Díky cílené léčbě a imunoterapii se signifikantně prodloužilo přežití pacientů bez progresu onemocnění a současně se prodloužilo i celkové přežití pacientů (1). Pětileté celkové přežití pacientů s metastazujícím melanomem v roce 2010 bylo 6 %, zatímco v roce 2023 se zvýšilo na 60 %, tedy desetinásobně oproti výchozímu stavu. Jsme tak svědky významného pokroku v terapii melanomu. Nicméně tato „nová“ léčiva s sebou přinášejí vedle svého prokázaného protinádorového efektu spektrum specifických nežádoucích účinků, které mohou postihovat řadu orgánů, přičemž nejčastěji bývá postižena kůže (2). Kožní reakce jsou zpravidla méně závažné, terapeuticky dobře zvladatelné a nevyžadují přerušování protinádorové léčby. Na základě provedených studií se dokonce ukazuje, že existence některých typů kožní toxicity je spojena s lepší odpovědí na léčbu, a tedy s příznivější prognózou (1). Na druhé straně pro pacienty znamenají kožní projevy řadu nepříjemností, které negativně ovlivňují kvalitu jejich života. Mohou mít dopad na adherenci k onkologické léčbě, čímž je ohrožena její úspěšnost a tím i prognóza pacientů. Proto je nutná znalost kožních nežádoucích účinků pro možnost včasné diagnostiky a terapeutického ovlivnění.

Tab. 1. Přehled systémové léčby maligního melanomu

Imunoterapie	
anti-CTLA-4	ipilimumab
anti-PD-1	nivolumab, pembrolizumab
anti-LAG-3	relatlimab
Cílená terapie	
BRAF inhibitor	dabrafenib, vemurafenib, encorafenib
MEK inhibitor	trametinib, cobimetinib, binimetinib

Tab. 2. Hodnocení závažnosti nežádoucích účinků (4)

Grade	Charakteristika
1	Asymptomatické makuly a papuly, pokrývající méně než 10 % tělesného povrchu. Umožňuje pokračovat v imunoterapii bez přerušování.
2	Makuly a papuly, pokrývající 10–30 % tělesného povrchu, které mohou být asymptomatické i symptomatické (pruritus, pálení, napětí), omezující běžné denní aktivity. Zpravidla umožňuje pokračovat v imunoterapii bez přerušování.
3	Makuly a papuly, pokrývající více než 30 % tělesného povrchu, s příznaky (pruritus, pálení, napětí) nebo bez nich, omezující běžné denní aktivity + schopnost se o sebe postarat. Nutné přerušování imunoterapie a nasazení systémových kortikosteroidů, při zlepšení lze imunoterapii opětovně nasadit.
4	Nejzávažnější život ohrožující kožní reakce (SJS/TEN, bulózní dermatózy), zasahující více než 30 % tělesného povrchu, klinicky přítomny puchýře, exfoliace, horečka, slizniční ulcerace, edém obličeje, Nikolského fenomén. Vyžaduje trvalé přerušování imunoterapie a zahájení intenzivní péče.

Systémová léčba maligního melanomu se opírá o dvě základní ramena – o imunoterapii a cílenou léčbu. Účinnost těchto léků byla potvrzena v adjuvantní terapii nemocných po operaci pokročilého melanomu i v léčbě metastazujícího melanomu.

Principem imunoterapie je ovlivnění kontrolních bodů imunitního systému (T buněčné check-pointy), které regulují v různých fázích imunitní reakce délku a úroveň odpovědi T lymfocytů. Jako první byla objevena monoklonální protilátka ipilimumab namířená proti inhibičnímu receptoru CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4), který je exprimován na povrchu T buněk. Zablokováním receptoru protilátkou se aktivují cytotoxické T lymfocyty, čímž se zvýší efektivita vlastního imunitního systému proti nádorovým buňkám (1). Mezi další check-point inhibitory patří monoklonální protilátky nivolumab a pembrolizumab, které jsou namířené proti inhibičnímu receptoru PD-1 (Programed Cell Death 1) na T lymfocytech. Za normálních okolností vazba tohoto receptoru na jeho ligand na nádorové buňce vede k inhibici funkce T lymfocytů. Při blokaci receptoru PD-1 protilátkou je tento inhibiční signál přerušován, a tím je imunitní reakce potencionována (1). V porovnání toxicity anti PD-1 a anti CTLA-4 protilátek je spektrum nežádoucích účinků podobné, ale frekvence a závažnost jsou výrazně vyšší u anti CTLA-4 protilátek (ipilimumabu). Mezi nejnovější preparáty patří monoklonální protilátka relatlimab namířená proti receptoru LAG-3 na povrchu tumor infiltrujících lymfocytů.

Druhou skupinou léčiv jsou cílené léky, kam patří inhibitory mutované BRAF kinázy a inhibitory MEK kinázy. Obě kinázy jsou dů-

ležitou součástí signální cesty RAS-RAF-MEK-ERK. Přibližně 50 % melanomů nese mutaci genu pro kinázu BRAF, což má za následek setrvalou proliferativní aktivitu této signální dráhy. Zablokování mutované kinázy BRAF inhibitory vede k regresi nádorové hmoty. Během měsíců často dochází ke vzniku sekundární rezistence vedoucí k relapsu onemocnění. Přidáním MEK inhibitoru do kombinace je signální dráha blokována na dvou místech, a tím je docíleno trvalejšího efektu (1).

Kožní toxicita imunoterapie

Změny v imunitním systému vyvolané monoklonálními protilátkami namířenými proti antigenům CTLA-4 a PD-1 mohou vést k řadě specifických nežádoucích účinků, které se díky jejich imunitnímu podkladu označují jako irAEs (= immune-related Adverse Events, s imunitou související nežádoucí účinky) (3). Jsou založeny na aktivaci přirozené imunity (především cytotoxických CD4+ a CD8+ T lymfocytů). V různé podobě se s nimi setká více než 60 % pacientů léčených imunoterapií (3). Zpravidla mají časný nástup s rozvojem v prvních třech měsících po zahájení léčby, ale v některých případech se objevují i měsíce po skončení léčby. Vedlejší účinky mohou postihnout prakticky všechny orgány (kůže, štítná žláza, nadledviny, hypofýza, střevo, játra, plíce). Kožní toxicita je nejčastější, vyskytuje se u více jak 1/3 léčených pacientů. Její nástup je velmi časný, zpravidla mezi 2.–5. týdnem léčby, a patří tak k nejdříve nastupujícím nežádoucím účinkům (3). Jedná se především o nespecifický makulopapulózní exantém, psoriaziformní a lichenoidní erupce, pruritus, depigmentace podobné vitiligu, bulózní onemocnění, alopecii a Stevens-Johnsonův syndrom/toxickou epidermální nekrolýzu. Na základě závažnosti můžeme kožní irAEs rozdělit do čtyř stupňů (grade 1–4). Pro zařazení do příslušného stupně je rozhodující především rozsah postižení tělesného povrchu (procento BSA = Body surface area) a míra dopadu na schopnost vykonávat každodenní aktivity v běžném životě.

Převážná většina kožních nežádoucích reakcí je méně závažných (grade 1 a 2). Těžké projevy (grade 3 a více) se vyskytují ve 2 % případů, a je třeba na ně myslet v případě postižení sliznic (ústa, genitál, spojivky), při

projevech na dlaních a na ploskách a při přítomnosti puchýřnatých projevů (3).

Mezi tři nejčastější kožní irAEs patří nespecifický makulopapulózní exantém, pruritus a vitiligo.

Makulopapulózní exantém je vůbec nejčastějším kožním irAEs (4). Celková incidence je při monoterapii ipilimumabem – 24,3 %, pembrolizumabem – 16,7 % a nivolumabem – 14,3 % (3). Objevuje se brzy po zahájení léčby, zpravidla v rozmezí 2.–5. týdne léčby. Ještě dřívější nástup bývá při kombinované léčbě (anti-CTLA-4 + anti-PD-1). Každý další cyklus imunoterapie může vést ke zhoršení exantému (3). Klinicky se projevuje jako světlé erytematózní makuly a ploché papuly splývající do větších ložisek, lokalizované převážně na trupu a extenzorech končetin. Zevní trauma (exkoriace) může vést ke vzniku nových lézí na podkladě Koebnerova fenoménu. Většinou se jedná o mírné formy postižení (stupeň 1 a 2), dobře zvladatelné lokální terapií topickými kortikosteroidy a emoliencii. Tyto stavy nevyžadují přerušování imunoterapie. U závažnějších forem (stupeň 3) se k topické léčbě přidává kúra systémovými kortikosteroidy (prednisonem v úvodní dávce 1 mg/kg/den s postupnou redukcí) (4). Při nasazení systémových kortikoidů je nutné přechodné přerušování imunoterapie, kterou lze opět zahájit při dávce prednisonu 10 mg/den. Použití systémových kortikoidů by nemělo vést k potlačení imunitní protinádorové léčebné odpovědi. U 4. stupně musí

být imunoterapie ukončena a pacienti jsou léčeni methylprednisolonem v dávce 2 mg/kg/den (2).

V malém procentu případů může být makulopapulózní exantém iniciálním projevem závažných kožních irAEs, jako je Stevens-Johnsonův syndrom či toxická epidermální nekrolýza. Pacienti by proto měli být pečlivě sledováni kvůli případnému vývoji rizikových změn (tvorba puchýřů, pozitivní Nikolského fenomén, projevy na sliznicích, vznik systémových příznaků – horečka, lymfadenopatie) několik dní až týden po nástupu exantému.

Druhým nejrozšířenějším projevem kožní toxicity check-point inhibitorů je pruritus. Vyskytuje se u 13–20 % pacientů, přičemž častěji je při léčbě ipilimumabem (4). Příznaky jsou obvykle nižších stupňů závažnosti (grade 1 a 2) (2). Nejčastěji se jedná o lokalizovaný pruritus na trupu a pokožce hlavy, zatímco obličej bývá ušetřen. V terapii se uplatňují především emoliencia, někdy v kombinaci s topickými kortikosteroidy, a antihistaminika. V případě vyššího stupně závažnosti (grade 3) svědění významně ovlivňuje kvalitu života pacientů a vyžaduje přerušování imunoterapie (2, 4).

Dalším poměrně častým nežádoucím účinkem imunoterapie je vitiligo, které se objevuje až po delší době léčby. Klinickým obrazem jsou mnohočetné symetrické makulózní depigmentace, zprvu skvrnitě, které se postupně vyvíjejí do velkých ploch. Podstatou je ztráta funkce melanocytů v epidermis na

podkladě autoimunitní reakce (2). S rozvojem vitiliga se setkáváme zejména u pacientů s melanomem. U jiných typů nádorů léčených imunoterapií je výskyt vitiliga méně častý.

Ze studií vyplynulo, že vznik depigmentace během léčby melanomu check-point inhibitory je významně spojen s dobrou léčebnou odpovědí a je považován za prognosticky příznivý znak (3). Terapeuticky jde o obtížně ovlivnitelné onemocnění, které přetrvává i po ukončení imunoterapie. Základem léčby jsou fotoprotektivní opatření a případně maskování krycími krémy k omezení psychosociálního dopadu (2). Opětovná repigmentace projevů vitiliga může být asociována s progresí metastatického melanomu (3).

Závažné kožní lékové erupce, kam patří Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN), jsou při léčbě check-point inhibitory vzácné. Jde o život ohrožující stavy s vysokou mortalitou vyžadující intenzivní léčbu (2, 3). Latence od počátku léčby do jejich nástupu je 1–20 týdnů (2). Na kůži a sliznicích se tvoří puchýře až buly s rychlou progresí do nekrózy a následnou exfoliací kůže, které se v nejtěžších případech může až cárovitě odlučovat. V rámci léčby je nutná okamžitá hospitalizace pacienta, trvalé ukončení imunoterapie a zahájení komplexní intenzivní terapie, která zahrnuje analgoterapii, péči o výživu a hydrataci, péči o kožní povrch (často ve spolupráci s centrem popáleninové medicíny), profylaxi a léčbu bakteriálních superinfekcí a v neposlední řadě nasazení systémové terapie (vysokodávkované parenterální kortikosteroidy, cyklosporin, anti TNF alfa preparáty) (3). V poslední době podle některých pracovišť nejsou celkové kortikosteroidy v terapii těchto stavů dopo-

Tab. 3. Časová osa rozvoje kožních nežádoucích účinků imunoterapie (2)

2.–5. týden léčby	6.–12. týden léčby	13.–15. týden léčby
Makulopapulózní exantém	Lichenoidní erupce	Bulózní pemfigoid
Pruritus	Vitiligo	Alopecie
	SJS	
	TEN	

Tab. 4. Léčebný management nejčastějších nežádoucích účinků imunoterapie (2)

Grade	Makulopapulózní exantém	Lichenoidní erupce	SJS/TEN	Pruritus	Vitiligo
1	■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně	■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně	—	■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně	■ Fotoprotekce léčby
2	■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně nebo systémové kortikosteroidy (prednison 1 mg/kg/den)	■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně nebo systémové kortikosteroidy (prednison 1 mg/kg/den)	—	■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně	■ Fotoprotekce léčby
3+	■ Přerušování imunoterapie ■ Systémové kortikosteroidy (prednison 1–2 mg/kg/den) nebo biologika (infliximab)	■ Přerušování imunoterapie ■ Systémové kortikosteroidy (prednison 1–2 mg/kg/den) nebo biologika (infliximab)	■ Ukončení imunoterapie ■ Hospitalizace ■ Kortikosteroidy i. v. ■ Cyklosporin ■ Intenzivní monitorace	■ Přerušování imunoterapie ■ Antihistaminika ■ Omalizumab, dupilumab	—

ručovány, protože zvyšují morbiditu (riziko infekce a rozvoje sepse, negativní vliv na hojení) i mortalitu.

Lichenoidní reakce vznikají později než nespecifické makulopapulózní exantémy, zpravidla po týdnech až měsících po zahájení imunoterapie. Jejich výskyt je častější u pacientů léčených anti PD-1 protilátkami. V klinickém obraze dominují červené až fialové svědivé ploché papuly nebo plaky s lesklým povrchem lokalizované převážně na hrudi a zádech, vzácně mohou postihovat končetiny, dlaně a plosky, ústní sliznici (3). V terapii se používají lokální kortikosteroidy, inhibitory kalcineurinu a emoliencia. Těžké stavy vyžadují systémovou léčbu – nejčastěji kortikosteroidy, retinoidy či methotrexát. Projevy obvykle umožňují pokračování v onkologické léčbě a mohou přetrvávat i měsíce od jejího ukončení.

U pacientů léčených monoklonálními protilátkami proti PD1 antigenům se zejména v průběhu zimních měsíců setkáváme s xerózou kůže a s projevy charakteru ekzému. Jedná se o svědivé špatně ohraničené erytematózní makuly a papuly, které se spojují do plaků a skvrn. Na obličej se objevují léze připomínající seboroickou dermatitidu. V terapii se doporučuje pravidelné promazávání kůže emoliencii, případně v kombinaci s lokálními kortikoidy a inhibitory kalcineurinu.

Mezi další irAEs patří projevy psoriázy (ve většině případů jde o zhoršení již stávající psoriázy, ale je možný i vznik psoriázy de novo), dále rozvoj Groverovy nemoci, alopecie či projevů bulózního pemphigoidu (4).

Kožní toxicita cílené léčby

Základní mechanismus protinádorového účinku cílené léčby je blokáda signálních drah, které jsou zodpovědné za nádorový růst. Tyto dráhy jsou ale přítomné i ve zdravých buňkách, což podmiňuje rozvoj vedlejších účinků této léčby. V případě dermatologických nežádoucích účinků se většinou nejedná o závažné nežádoucí účinky, ale vzhledem k jejich viditelnosti mohou pacienta stigmatizovat a vést k psychické újmě.

U pacientů léčených BRAF inhibitory (zejména vemurafenibem) dochází k tvorbě benigních hyperkeratotických lézí na dlaních a chodidlech, které mohou být bolestivé a mohou tak ovlivňovat kvalitu života a schopnost chůze. Incidence se překvapivě snižuje při přidání MEK inhibitoru do kombinace. V terapii se používají keratolytika (kys. salicylová, urea) a doporučuje se ošetření podologem. Dalším typickým nežádoucím projevem léčby je pilární keratóza. Jedná se o výsev folikulárně vázaných drsných papul na obličej, končetinách a případně i na trupu. K ošetření se doporučují keratolytika a emoliencia.

Vemurafenib způsobuje zvýšenou fotosenzitivitu kůže, především na UVA složku slunečního záření (1, 5). Pacienti by proto měli být edukováni o důsledné fotoprotekci – používání opalovacích krémů s UVB i UVA ochranným faktorem a informováni o riziku spálení nechráněné kůže i v interiérech či v autě (UVA záření prochází sklem). Po ukončení léčby fotosenzitivita mizí.

U některých inhibitorů MEK kináz (trameetinib, cobimetinib) dochází k rozvoji akneiformního exantému, který je jinak typický pro

pacienty léčené inhibitory receptoru EGF (epidermal growth factor) (5). Exantém se objevuje krátce po zahájení léčby, zpravidla do 1 měsíce od počátku léčby, někdy již v prvních dnech terapie. Má tendenci k pozvolnému ústupu i přes pokračující léčbu. Predilekčními oblastmi výsevu jsou obličej, hrudník a krk. Klinickým obrazem jsou folikulárně vázané papulopustuly, které často svědí. Komedony na rozdíl od klasického akné nebývají. V terapii se uplatňují stejné lokální přípravky jako pro léčbu klasického akné, někdy mohou přinést úlevu lokální kortikosteroidy. Projevem kožní toxicity může být v některých případech změna kvality vlasů – především jejich kudrnacení (1).

Mezi závažnější vedlejší účinky cílené léčby patří zvýšené riziko vzniku kožních nádorů, hlavně keratoakantomů a dlaždicobuněčných karcinomů. Pacienti by proto měli být pravidelně sledováni kožním lékařem a suspektní léze včas excidovány a histologicky ověřeny.

Závěr

S příchodem nových léčiv ze skupiny imunoterapeutik a cílených léků se významně ovlivnila prognóza pacientů s metastazujícím maligním melanomem. Nicméně je třeba počítat s nežádoucími účinky těchto látek, které mohou ovlivnit průběh léčby a být i potenciálně život ohrožující. Tyto vedlejší reakce se velmi často projeví na kůži. Kožní toxicita je zpravidla méně závažná a ve většině případů nevyžaduje přerušování onkologické léčby. Pacient by měl být o těchto projevech srozumitelně edukován. Jejich včasným rozpoznáním a terapií je možné většinu z nich efektivně ovlivnit.

LITERATURA

- Důra M. Současné možnosti nechirurgické léčby melanomu v praxi. *Dermatol. praxi.* 2021;(2)15: 78-82.
- Amaris N, Geisler BS, Phillips GS. Immune checkpoint inhibitor – related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020;1255-1268.
- Pásek M. Nežádoucí účinky imunoterapie (irAE) na kůži [online kurz na portálu euni.cz].
- Wanatabe T, Yamaguchi Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol.* 2023 Feb 20;14:1071983. doi: 10.3389/fimmu.2023.1071983. PMID: 36891313; PMCID: PMC9986601.
- Důra M. Kožní nežádoucí účinky protinádorové léčby. *Onkologie.* 2020;14(Suppl. C):30-34.
- Bajčiová V. Maligní melanom a nové možnosti jeho léčby. *Onkologie.* 2016;10(6):256-262.
- Důra M. Kožní komplikace u onkologických pacientů. *Onkologie.* 2021;15(1):25-29.
- Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, et al. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Oct;83(4):1130-1143. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.105. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360716; PMCID: PMC7492441.
- Harapátová E. Maligní melanom s BRAF mutací a možnosti jeho léčby. *Klinická farmakologie a farmacie.* 2015;29(2):65-68.
- Krajsová I. Imunoterapie a molekulárně cílená léčba u maligního melanomu. *Onkologická revue.* 2022;03.
- Krajsová I. Diagnostika melanomu a současná doporučení pro léčbu a sledování. *Česko-slovenská dermatologie.* 2018;1:4-16.
- Lacouture M, Sibaud V. Toxic side effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair and Nails. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2018;19:31-39.

Možnosti terapie kožních nádorů BCC a SCC, nádorů z Merkelových buněk a DFSP

MUDr. Michaela Fridrichová, MUDr. Karolína Votavová

Ústav radiační onkologie, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

Nemelanomové kožní nádory se hojně vyskytují především ve starší populaci. Přestože úmrtnost na tuto skupinu diagnóz je ve srovnání s incidencí velmi malá, jedná se o onemocnění, jež je třeba řešit včas. Terapií první volby je chirurgické odstranění nádoru. U pokročilých onemocnění a tam, kde chirurgické řešení není možné bez mutilace pacienta, se využívá systémová léčba, radioterapie, a především u BCC se v přesně vymezených indikacích aplikuje také brachyterapie. Článek přináší přehled nejčastějších typů nemelanomových kožních nádorů a možností jejich terapie.

Klíčová slova: nemelanomové kožní nádory, bazocelulární karcinom (BCC), skvamocelulární karcinom (SCC), dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), nádory z Merkelových buněk (MCC), brachyterapie, radioterapie, systémová léčba.

Therapeutic options for skin cancers: BCC, SCC, MCC and DFSP

Non-melanoma skin cancers frequently occur in elderly population. Despite their frequent occurrence, these diagnoses exhibit low mortality. The timely treatment is important for prognosis of the disease. The first choice therapy is surgical removal of the tumor. Systemic therapy and/or radiotherapy applies in the advanced disease and in cases where surgery would mutilate the patient. Brachytherapy can be beneficial in well-defined indications especially with BCC. This article brings an overview of the most frequent non-melanoma skin cancers and their therapeutic options.

Key words: non-melanoma skin cancers, basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC), dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), Merkel cell carcinoma (MCC), brachytherapy, external radiotherapy; systemic therapy.

Úvod

Mezi nejčastější nádory vyskytující se v dospělé populaci patří kožní nádory. Maligní melanom je samostatná jednotka a do této práce ji nebudeme zahrnovat.

Kožní nádory se vyskytují v rozmezí věku 30+ až 85+ let. Maximum výskytu je 70+ a 80+ let. Podle statistických údajů bylo v roce 2021 hlášeno nejvíce těchto nádorů, celkem 106 971, v kategorii lidí 70–79 let (Graf 1). Při přepočtu na 100 tisíc obyvatel ve věkové kategorii 80–90 let je číslo výskytu velmi vysoké, 1027,62; v předchozích věkových kategoriích je mnohem nižší, 576,87/100 tis. u lidí ve věku 70–74 let a 791,19 ve věku 75–80.

Z grafu 2 je patrné, že tato diagnóza je velmi početná, ale počty úmrtí na ni jsou minimální. Neléčena dokáže způsobit velmi výrazné změny kožního povrchu.

Primární léčba je chirurgická, nutné kompletní odstranění tumoru a posouzení okrajů řezu technikou dle Mohse. Je nutné přihlídnout k zachování funkčnosti a také kosmetickému výsledku operace a k přání pacienta. Ne všechny typy a lokalizace kožních nádorů jsou vhodné k chirurgickému řešení – to bývá někdy velmi obtížné a vyžaduje spolupráci řady odborníků (dermatolog, chirurg, plastický chirurg). V případech, kdy by chirurgické řešení způsobilo zjevnou

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 18th 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(2):90-96

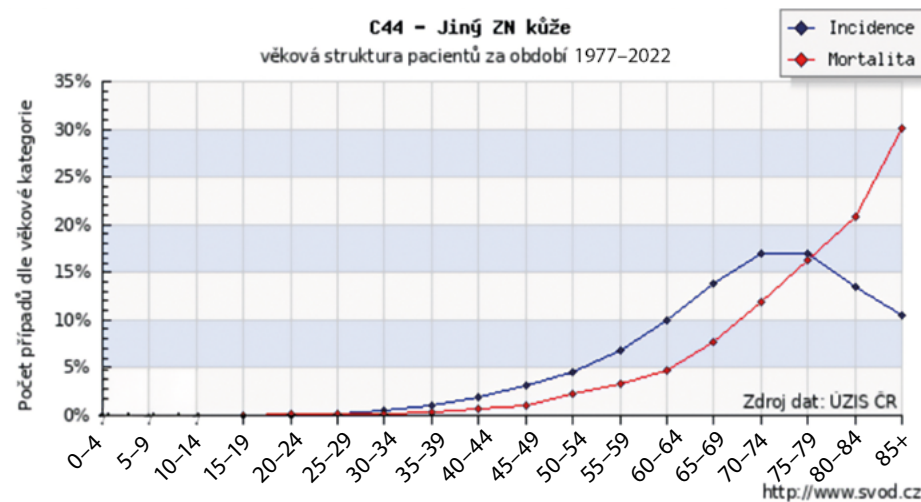
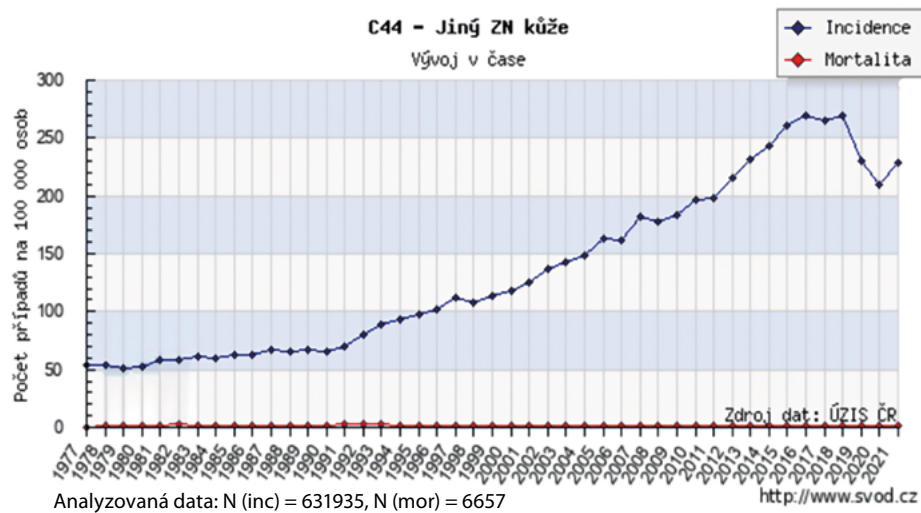
<https://doi.org/10.36290/der.2024.018>

Článek přijat redakcí: 25. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 6. 5. 2024

MUDr. Michaela Fridrichová

fridrichova.michaela@seznam.cz

Graf 1. Incidence a mortalita u nemelanomových ZN kůže**Graf 2.** Časový vývoj incidence nemelanomových kožních ZN a mortality na tuto diagnózu, přepočteno na 100 000 osob

mutilaci nemocného, lze využít další možnosti:

1. radioterapii ať již ve formě zevního ozáření rozsáhlé léze nebo brachyterapii pro určité, přesně vymezené typy lézí,
2. lokální terapii/imiquimod nebo 5-FU formou unguenta,
3. systémovou léčbu.

U pacientů s primárně vysokým rizikem vzniku mnohočetných bazaliomů (susp. Gorlinův syndrom, xeroderma pigmentosum) je vhodné genetické vyšetření.

Bazocelulární karcinom (BCC)

Pro určení optimální terapie dělíme BCC podle rizika recidivy do skupin s nízkým a vysokým rizikem recidivy (1, 2).

Low risk: nádor menší než 2 cm v oblasti trupu a končetin, nodulární nebo superficiální, primární výskyt nikoli recidiva, dobře definované okraje, bez předchozí RT, bez imunosupresivní terapie, bez perineurální propagace.

High risk: tumor větší než 2 cm s lokalizací trup, končetiny, hlava – obličejová část, především okolí očí, brady, uší – tzv. H zóna (3); krk, ruce, nohy, bérce, anogenitální oblast (jakákoliv velikost); nádor rostoucí infiltrativně; bazocelulární typ se skvamózními rysy má prognózu jako SCC; mikronodulární; s karcinosarkomatoidními rysy.

Poměrně často se setkáváme s lézemi destrujícími kožní kryt a podkoží, léze mohou invadovat do hlubších vrstev (svaly, fas-

cie, tuková tkáň, kost, postihovat lymfatické uzliny). To jsou samozřejmě mezní situace, ale je běžné setkat se s rozsáhlou destrukcí kůže a podkoží nebo lokalizací lézí v obličejí (léze solitární nebo vícečetné), které neumožňují chirurgický výkon bez mutilace obličeje.

V těchto případech má radioterapie nezastupitelné místo a tam, kde tato možnost není schůdná pro blízkost kritických orgánů, je možné zvolit systémovou léčbu, stejně jako u metastatického onemocnění.

Radioterapie může být aplikována formou brachyterapie pro přesně definované léze, blíže v další části článku.

Zevní radioterapii můžeme užít jako definitivní terapii chirurgicky neřešitelných nádorů nebo u pacientů s četnými komorbiditami, kde se vyhneme úskalí lékových interakcí.

Jsou možné frakcionace denně 2 Gy na frakci v době 5–7 týdnů nebo jiná frakcionační schémata podle toho, zda léčíme inoperabilní lokální recidivu nebo primární tumor. Dávkové rozpětí je 60–85+ Gy podle cíle léčby v 5–7 týdnech. Tuto léčbu řídí zkušený radioterapeut.

Z dalších možností, kromě paliativní chemoterapie, jejíž možnosti jsou omezené věkem a komorbiditami pacienta, jsou v našem spektru terapeutických možností další poměrně nová léčiva (4). Několik let vyzkoušené hedgehog inhibitory vismodegibu (5) a sonidegibu jsou indikovány pro bazocelulární karcinom; monoklonální protilátka cemiplimab (6) je určena primárně pro terapii spinocelulárního karcinomu a pro II. linii léčby bazocelulárního karcinomu po selhání terapie hedgehog preparátem. Pro tyto preparáty platí podávání do progresu nebo netolerovatelné toxicity. Terapie probíhá po schválení úhrady revizním lékařem plátce péče.

Příklad využití vismodegibu u velké léze BCC v H zóně obličeje

47letý pacient s 6–8letou anamnézou vývoje léze L tváře, histologicky bazocelulární karcinom. Nález lokálně pokročilý, inoperabilní. Po prvním cyklu vismodegibu patrné zlepšení – obr. 1a), po 2 cyklech terapie vismodegibem obr. 1b) a c), po třetím cyklu obr. 1d).

Obr. 1. a) Pacient po 1. cyklu vismodegibu; b) a c) po 2. cyklu vismodegibu; d) po 3. cyklu vismodegibu



Příklad léčby pacienta s extrémně rozsáhlým BCC zad – vismodegib

Pacient se několik let odhodlával vyhledat pomoc a BCC narostl do extrémních rozměrů, destruoval značnou část kožního krytu pacientových zad. Dlouhodobě se nehojící defekt úspěšně zareagoval na léčbu vismodegibem, bohužel při každém přerušení terapie dochází k rychlým

relapsům (Obr. 2). Terapie doposud pokračuje, po jejím selhání bude další volbou terapie cemiplimabem nebo zvážení možností radioterapie.

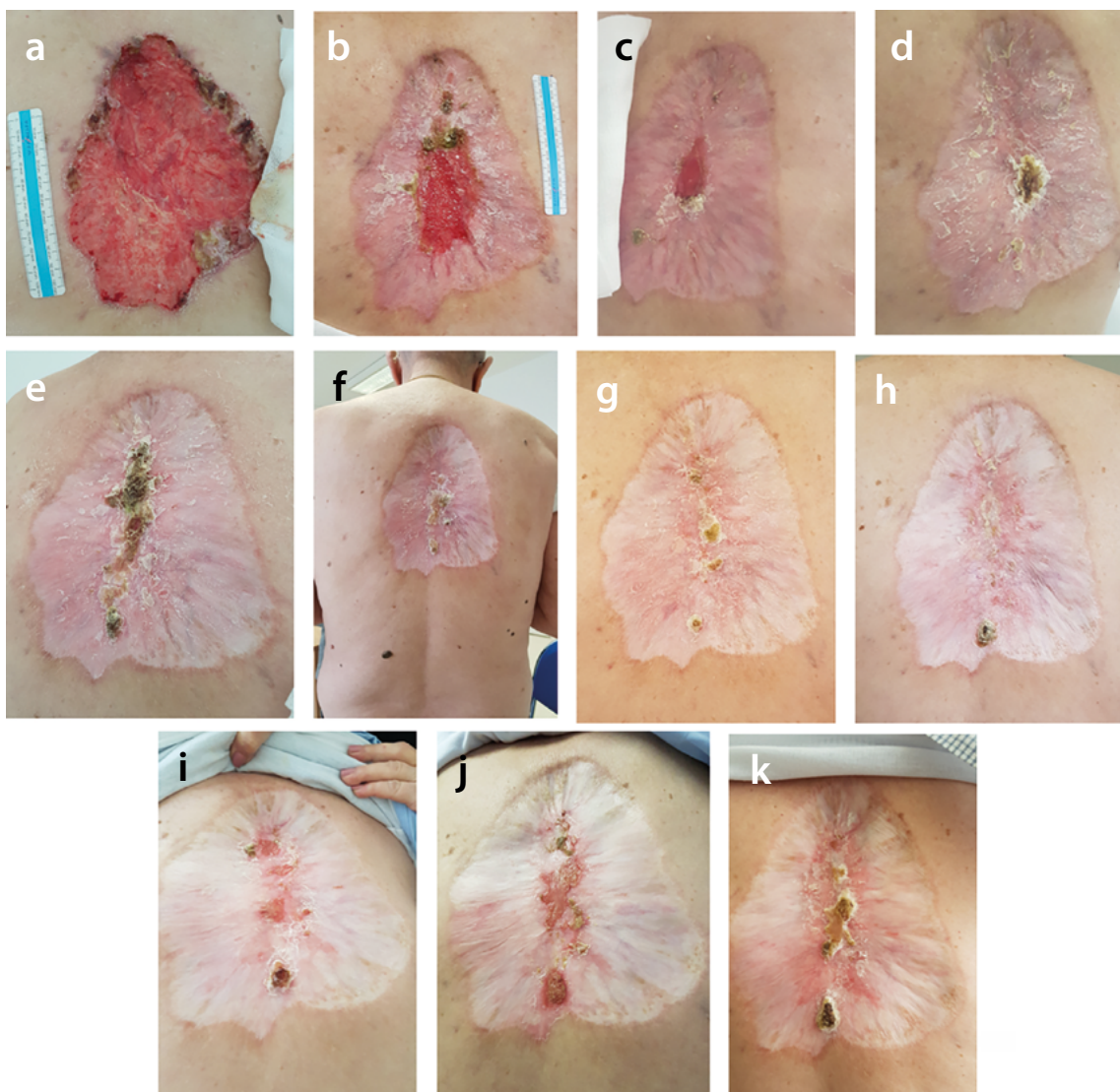
Skvamocelulární karcinom (SCC)

Histologicky jde o karcinom kůže vzniklý maligní proliferací epidermálních keratinocytů.

Rozlišuje se karcinoma in situ (Bowenova choroba) a invazivní karcinom.

Invazivní cSCC je pravděpodobně důsledkem dlouhodobě se vyvíjející intraepidermální dysplazie. cSCC je dále rozlišován jako primární a pokročilý. Primární cSCC lze dále klasifikovat jako nízkorizikový a vysokorizikový, v závislosti na schopnosti recidivovat.

Obr. 2. Rozsáhlý defekt zad, bazocelulární karcinom, a) před léčbou 2/2022; b) po 4 měsících léčby 8/2022; c) 11/2022; d) 12/2022; e) relaps po 2 měsících od přerušení léčby pro nežádoucí účinky – 2/2023; f) měsíc po obnově léčby – 3/2023; g) při léčbě 4/2023; h) 8/2023; i) 4 měsíce po opětovném přerušení léčby pro projevy toxicity – 12/2023; j) progresi při přerušené léčbě – 1/2024; k) měsíc po obnově léčby – 2/2024



Pokročilý cSCC je klasifikován jako lokálně pokročilý (lacSCC) a metastatický (mcSCC). LacSCC je definován jako tumor invadující měkké tkáně či kosti, šíří se podél nervových vláken a je již obtížně chirurgicky řešitelný. Odpovídá dle 8. vydání AJCC klasifikace nerezekovatelnému T3/T4.

Dělení do rizikových skupin je podobné jako u BCC.

Nízké riziko: nádor menší než 2 cm v oblasti trupu a končetin, dobře diferencovaný nebo s diferenciací blízkou původní tkáni (low grade), primární výskyt nikoli recidiva, bez předchozí RT, bez imunopresivní terapie, bez perineurální propagace, bez známek chronického zánětu, tloušťka do 2 mm, bez invaze do okolního tuku.

Vysoké riziko: lokalizace – trup, končetiny; velikost 2–4 cm; špatně diferencovaný; výskyt – hlava (zejména oblast boltce, rtu – H zóna), krk, ruce, nohy, bérce, anogenitální oblast (jakákoliv velikost); recidiva v místě předchozí radioterapie nebo v chronickém zánětu kůže; rychle rostoucí; se symptomy perineurálního šíření.

Velmi vysoké riziko: tumor nad 4 cm, hloubka invaze více než 6 mm, prorůstání do okolní tukové tkáně, rychle rostoucí.

Zvláštní skupina pacientů, která je ohrožena vznikem mnohočetných SCC, jsou pacienti po orgánové transplantaci, jiní imunoprimovaní pacienti (NHL, CLL, HIV), genetické syndromy predisponující k SCC.

Individuální rizikové faktory: vícečetně vznikající kožní nádory, frekvence jejich vzni-

ku, invaze do okolí, perineurální šíření, špatně diferencovaný tumor.

Primární léčba je chirurgické řešení léze, v případě mnohočetných tumorů nebo k chirurgické léčbě nevhodné lokalizaci nálezu s jistotou nekompletního odstranění nálezu jsou ke zvážení jiné modalit.

U vysoce rizikových nádorů s velmi rychlým růstem, s in-transit metastázami, lymfovaskulární invazí, které jsou hraničně resekalibilní nebo neresekabilní, je možno zvážít podání neoadjuvantní terapie cemiplimabem.

Recidivující lacSCC nebo inoperabilní nádor je indikován k radioterapii a podle posouzení multidisciplinárního týmu ke zvážení systémové terapie.

Pro nově vzniklé onemocnění po kompletní resekci není indikována adjuvantní terapie, kromě studie.

Pro inoperabilní nebo inkompletně resekované onemocnění je indikována RT+/- systémová léčba nebo systémová léčba, pokud kurativní RT není možné indikovat.

U metastatického onemocnění je indikována systémová léčba podle celkového stavu pacienta.

Systémová léčba pro užití ke konkomitanci s RT jsou léky na bázi cisDDP nebo CBDCA v kombinaci s 5-FU (7), paclitaxelem, cetuximabem nebo EGFR inhibitory.

Systémová léčba samostatná – pokud RT nebo chirurgický výkon nejsou indikovány pro inoperabilní nebo metastatický nálezu, je indikována léčba cemiplimabem nebo pembrolizumab (8).

Pokud není pacient schopný terapie těmito preparáty nebo nálezu progreduje v průběhu léčby checkpoint inhibitory, je indikována terapie cisDDP+ paclitaxel (9). U primárních nově vzniklých lézí je indikována neoadjuvantní terapie cemiplimabem; pokud je pacient neschopen léčby cemiplimabem nebo progreduje v průběhu terapie, je možno užít capecitabin (10), 5-FU nebo cisDDP.

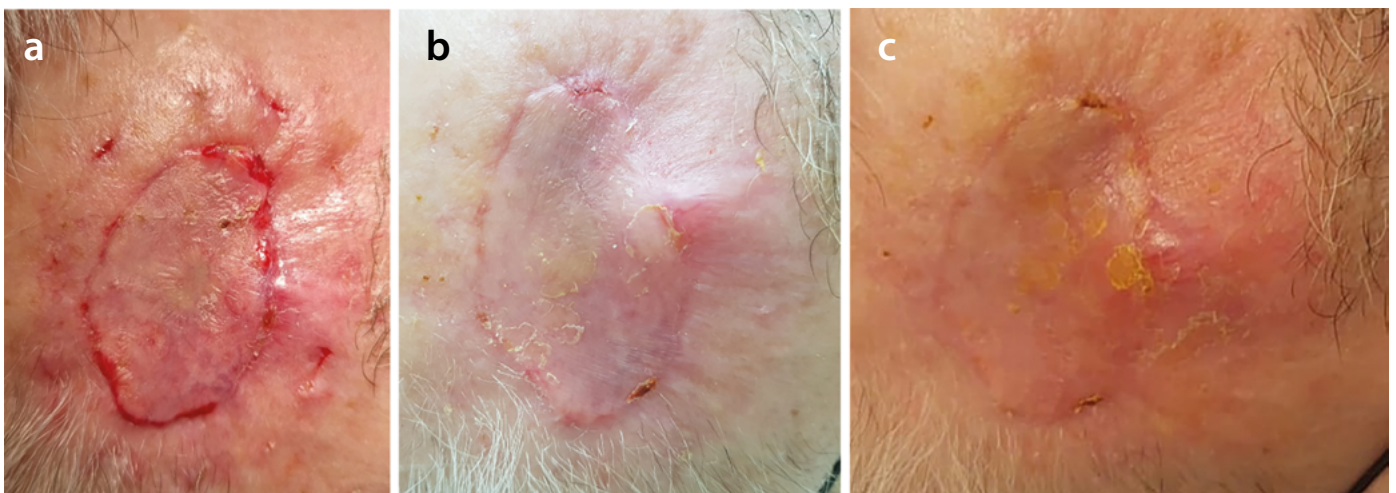
Příklad terapie pacienta s velmi rychle rostoucím SCC

Starší pacient s rychle rostoucím spinocelulárním karcinomem (SCC) temporálně vpravo (Obr. 3) – navzdory úspěšné excizi nádoru s dostatečnými negativními okraji se již týden po odstranění stehů objevuje lokální recidiva, vykazující progresi během několika dnů. Objevuje se počínající postižení spádových lymfatických uzlin. Pacient je indikován k radioterapii s následnou systémovou léčbou.

Brachyterapie nemelanomových kožních nádorů

Léčba nemelanomových kožních nádorů je nejčastěji chirurgická, fotodynamická nebo pomocí kryoterapie s velmi dobrými výsledky. U některých pacientů s opakovaně resekovanými ložisky ve stejné lokalitě nebo v oblastech v blízkosti očí, nosu nebo na ušních boltcích však může být mutilující, zejména v případě většího rozsahu nádoru. V tomto případě je brachyterapie (BRT) jednou z alternativních možností terapie (11, 12).

Obr. 3. Pacient s rychle rostoucím SCC temporálně vpravo: a) situace po odstranění stehů po excizi; b) po týdnu po odstranění stehů – zjevná lokální recidiva; c) za dalších 5 dnů značná progresie lokální recidivy



Tab. 1. Přehled indikací a kontraindikací brachyterapie

Indikace	Kontraindikace
Bazocelulární a spinocelulární karcinomy	Maligní melanom
T1-T2 N0 M0	Invaze do kosti
T2-3 N0-1 jako boost k zevní radioterapii	Metastatické postižení
Při neradikálním výkonu	Exofyticky rostoucí kožní léze

HDR (high dose rate) brachyterapie disponuje některými dozimetrickými výhodami oproti zevní radioterapii, je snadno aplikovatelná a dobře tolerovaná.

Základem úspěchu léčby je správná **indikace** (tabulka 1). Každé ložisko indikované k brachyterapii by mělo být biopticky ověřeno, jeho rozsah by měl být pečlivě zakreslen, ideálně ve spolupráci s dermatologem pod kontrolou dermatoskopu a zhodnocena hloubka invaze například pomocí ultrazvuku. Pro léze s invazí více než 5 mm není povrchová brachyterapie vhodná, zde je možné zvážit aplikaci intersticiální pomocí jehel. Brachyterapii lze využít i jako tzv. boost k zevní radioterapii při lokálně pokročilých nádorech nebo při nedostatečné radikalitě výkonu. Naopak **nehodnými k BRT** jsou maligní melanom, léze s invazí do kosti, postihující horní víčko nebo výrazně exofyticky rostoucí nádory.

Technika a provedení

Cílovým ozařováním objemem je ložisko nádoru s bezpečnostním lemem, v případě bazocelulárního karcinomu (**BCC**) obvykle **5 mm** a v případě spinocelulárního karcinomu (**SCC**) obvykle **10 mm**.

U **povrchových lézí** do 5 mm hloubky se využívá tzv. **povrchová nebo kontaktní brachyterapie** pomocí speciálních aplikátorů (flapy, mouldy, Leipzig aplikátor, termoplastické masky nebo jiné individuální formy aplikátorů – obrázek 4a). V případě **hlubších nádorů** pak **aplikace intersticiální** pomocí jehel. Zdrojem záření je **radioaktivní izotop**, v ČR nejčastěji ¹⁹²Ir (Iridium 192).

Podstatou provedení je přiložení a fixace zvoleného aplikátoru na kůži pacienta. V případě flapy jsou již předem definovány otvory pro zavedení vodičů nebo jsou vodiče našity na masku individuálně. Následně dojde k připojení vodičů ke zdroji ozařování a dle daného ozařovacího plánu zdroj zajíždí pomocí vodičů do jednotlivých poloh, kde setrvá takovou dobu, aby došlo k dopravení požadované dávky do cílového objemu. Samotné ozařování

trvá několik minut, pacient je sám ve stíněné místnosti a po celou dobu sledován kamerou. Aplikace je pro pacienta zcela nebolestivá, vyžaduje pouze, aby se pacient po dobu záření nehýbal. Po dokončení ozařování se zdroj vrací zpět do speciálního přístroje (obr. 4b), tím je zajištěna bezpečnost pro personál.

Mohou být zvolena různá **frakcionační schémata** s ozařováním **denně či obden**. Nejčastější dávka na jednotlivé ozáření se pohybuje mezi **3–5 Gy** v počtu **10–17 ozáření obden či denně**. V případě rozsáhlé plochy nebo více rizikových lokalit (oči, chrupavka) je vhodné zvolit spíše nižší dávku (13) na jednotlivou frakci k dosažení lepšího kosmetického výsledku.

Z nejčastějších **nežádoucích účinků** se vyskytuje kožní toxicita. Již v průběhu radioterapie (Obr. 5) může být na kůži patrný **erytém** s maximem kožní toxicity v **třetím týdnu** po dokončení ozařování. V tomto období je důležitá lokální péče, denní oplachy a v případě **vlhké deskvace** i speciální krytí vhodné k vlhkému hojení. Ke **zhojení** poradiační reakce obvykle dochází do **5–6 týdnů po ukončení léčby**. **Pozdní nežádoucí účinky** jsou velmi vzácné, nejčastěji se vyskytuje **změna**

pigmentace, teleangiektázie nebo **alopecie** v ozařované oblasti. **Lokální kontrola** je dle dostupných studií dosažena v **90–97 % pacientů**.

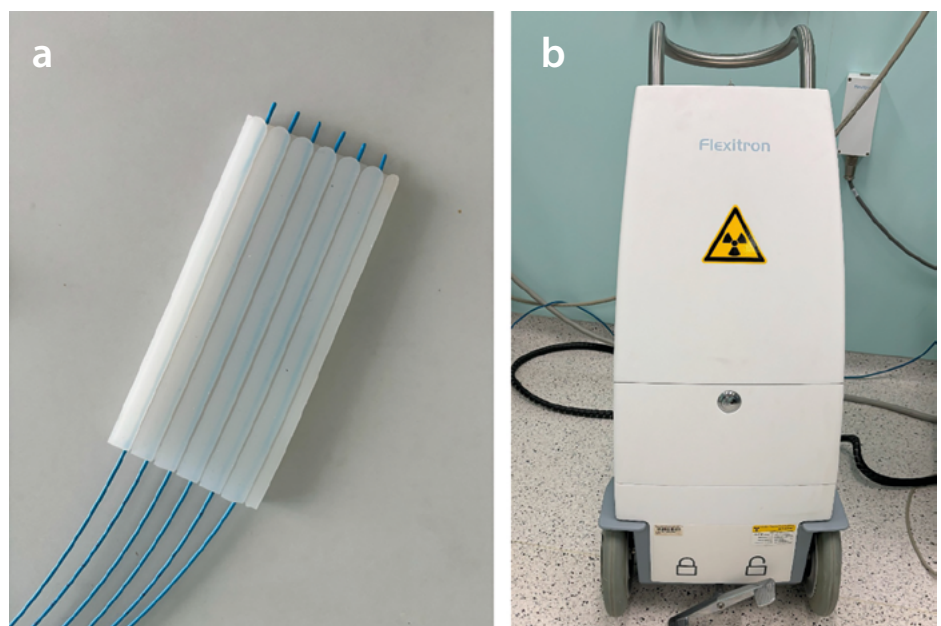
Závěrem lze říci, že brachyterapie je jednou z alternativ léčby nemelanomových kožních nádorů v případech, kdy není vhodná chirurgická léčba, ať už z důvodu rozsahu nebo lokality nádoru nebo riziku podstoupení celkové anestezie, zejména u starších komorbidních pacientů.

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

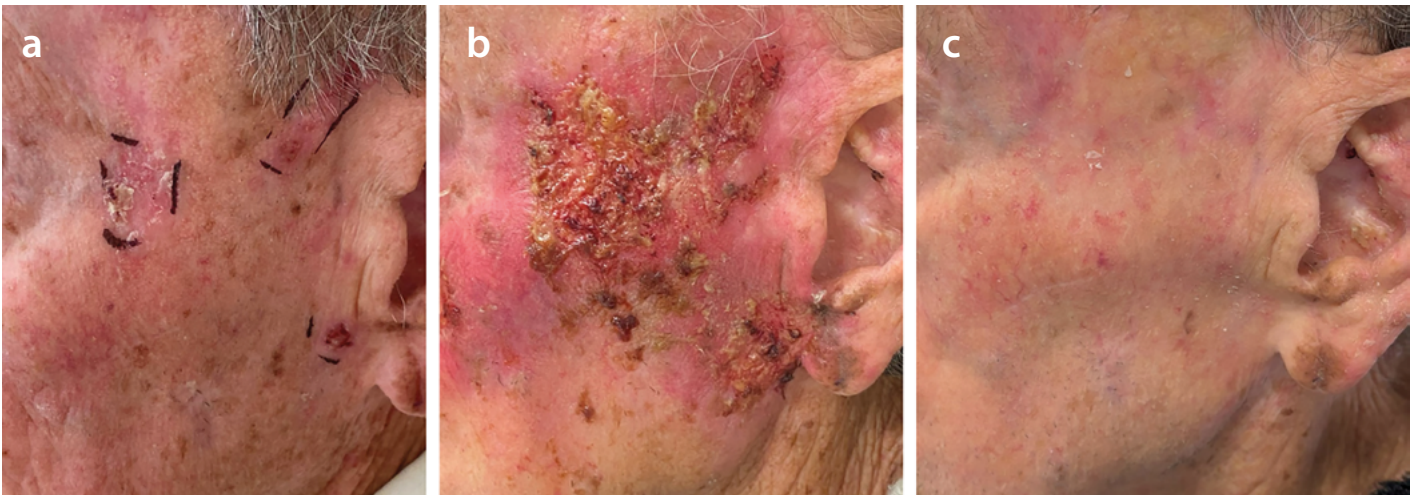
Poměrně málo četný, pomalu rostoucí nádor, patřící mezi nádory postihující mladší věkové skupiny. Maximum výskytu mezi 30.–50. rokem. Výskyt v americké populaci je 0,8–4,5 případů na 1 milion/rok. Důvod vzniku je nejasný, udává se výskyt v jizvách, piercingu, tetováží. Představují 1–6 % měkkotkáňových sarkomů. Pigmentová varianta tumoru se označuje jako Bednářův tumor. Imunohistochemicky jde o nádory CD 34+. U fibrosarkomatózní varianty tumoru nemusí být CD34+ prokázáno (14). Průkaz CD34+ je rozlišením mezi DFSP a maligním fibrózním histiocytem (15).

Léze postihuje kůži trupu, podkoží, tukovou tkáň, výjimečně fascii a svalovou tkáň. Jde o nádor vznikající chromozomální translokací t(17;22) (q22;q13) se vznikem fúzního proteinu COL1A1-PDGFB, který podporuje růst tumoru

Obr. 4. a) Flap s katétrý b) Přístroj Flexitron (zdroj ¹⁹²Ir uvnitř)



Obr. 5. Vícečetný BCC obličeje u staršího pacienta, chirurgicky neřešitelný. Užití brachyterapie ^{192}Ir Flexitron: a) před terapií; b) kožní toxicita ve 2. týdnu po dokončení radioterapie; c) kůže po zhojení reakce



nadměrnou produkcí PDGF. Verifikace procesu je bioptická, následuje široká excize s volnými okraji 2–4 cm, někdy je užívána Mohsova technika s kompletním vyšetřováním okrajů.

Léčba (16) spočívá v chirurgickém řešení, bez adjuvantní RT pokud jsou okraje řezu bez nádorových struktur a dostatečně široké. V případě pozitivních okrajů nebo spodiny je indikovaná reexcize nebo radioterapie. Lokální recidivy jsou poměrně časté, s největším výskytem do 3 let. Terapií lokální recidivy je exstirpace, v případě nemožnosti operačního řešení je indikována léčba imatinib mesylátem s odpovědí asi 65 %. Je možné využít RT inoperabilního procesu. Metastazování je vzácné.

Fibrosarkomatózní varianta vede k častější generalizaci.

V případě terapie recidivy je možné adjuvantní podání imatinib mesylátu stejně jako k terapii generalizovaného onemocnění.

Principy radioterapie: po chirurgickém výkonu s pozitivními okraji bez možnosti reexcize je indikovaná radioterapie (RT) dávkou 50–66 Gy s frakcivací 2 Gy/d, s polem zahrnujícím celé operační pole rozšířené o 3–5 cm, pokud je to technicky možné.

Příklad terapie mladého pacienta s DFSP

Šestatřicetiletý pacient přišel na kliniku plastické chirurgie s mnohožiskovým DFSP ve vlasaté části hlavy temporo-okcipitálně. Celá postižená plocha byla chirurgicky odstraněna s následnou plastikou, volné okraje bez nádorů, dosažen výborný kosmetický efekt.

Následně ozářený. Pacient dispenzarizován, bez obtíží, kontroly sporadické, posléze několik let bez kontrol. Dostavil se s novým nálezem lokální recidivy temporálně vlevo po 6 letech od primární operace (Obr. 6). Opět široké odstranění lézí a plastika defektu s dobrým kosmetickým efektem. Po roce od operace byl pacient zcela bez obtíží a přestal docházet na kontroly. (V dané situaci bylo možno zvažovat ještě podání imatinib mesylátu.) Otázka je, jak dlouhé bude období do další recidivy.

Nádory z Merkelových buněk (MCC)

Jde o vzácný neuroendokrinní tumor, který je registrován v Evropském registru vzácných nádorů. Pro Evropu byla nejvyšší incidence udávaná ve studii v UK 2004–2013: 1,78/100 tis. obyvatel, naproti tomu Austrálie udávala v období 2012–2016 2,5 případů na 100 tis. obyvatel.

Známý rizikový faktor je UV záření, průkaz MCPyV, imunosuprese v anamnéze (HIV, transplantace, hematologické malignity), bílá

populace, rezavé vlasy, v anamnéze expozice arzenu, chronické zánětlivé onemocnění. Medián věku výskytu je 76 let, 2× častější u mužů.

Diagnóza je bioptická. Terapie: chirurgická se širokou excizí s exstirpací snLU a adjuvantní radioterapií operačního pole.

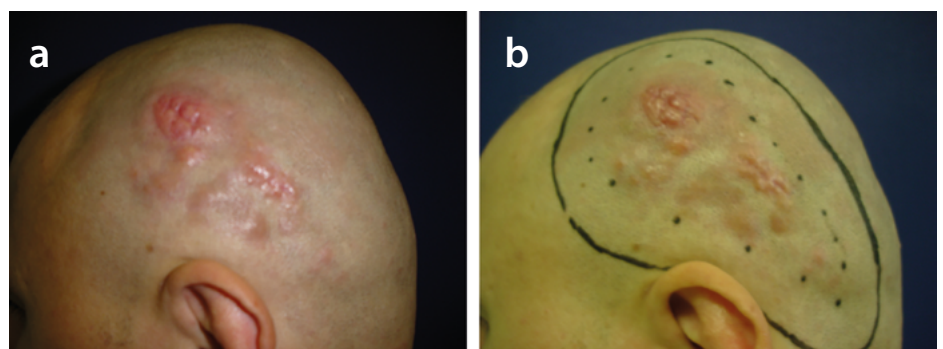
V případě lokálně pokročilého MCC s indikací kurativní radioterapie je možné zvážit neoadjuvantní podání antiPD-1 nebo anti PD-L1 preparátu podle rozhodnutí multidisciplinárního týmu s následnou RT (17).

Operace s 1–2 cm volnými okraji, možno-li, kontrola okrajů Mohsovou technikou.

Imunohistochemicky: CK20+, TTF-1-, AE1/3keratin +, synaptofyzin, chromogranin, CD56, NSE, +/- Merkel-cell polyoma virus MCPyV.

Radioterapie: Pooperační radioterapie je zařazována po zhojení operační rány. Frakcionace 2 Gy/d u všech indikací. Adjuvantní RT u negativních okrajů: doporučené dávkování 50–56 Gy. U mikroskopicky pozitivních okrajů je doporučené dávkování 56–60 Gy. U pozitivních okrajů bez možnos-

Obr. 6. Mladý pacient s recidivou DFSP po několika letech od první léčby a) nový nález; b) plánování chirurgického výkonu k odstranění recidivy



ti re-resekcje je indikovaná dávka 60–66 Gy. V případech, kdy chirurgickou léčbu nelze vůbec zařadit pro velikost, lokalizaci nádoru nebo kvůli odmítnutí resekce pacientem je indikovaná dávka 66 Gy. V případě paliativní RT je možné zkrátit frakcionační schéma a podat 3 Gy v 10 frakcích nebo 20 Gy v 5 frakcích nebo 1 frakci s 8 Gy. Pooperační RT spádových LU závisí na histologickém vyšetření uzliny. Při negativním nálezu v uzlině není RT indikována, u pozitivní snLU je indikovaná dávka 50–56 Gy. U mnohočetného postižení LU je indikována dávka 60–66 Gy. Totéž u zvětšených uzlin s evidentním postižením bez disekce.

Systémová léčba: Pro primárně resekaibilní onemocnění není systémová terapie doporučena. Pokud jde o lokálně pokročilé onemocnění a není indikovaná chirurgická léčba a není možná radioterapie, je preferovaný režim avelumab nebo pembrolizumab a je možné zvažovat neoadjuvantní podání

nivolumabu. Z nových preparátů je retifanlimab. Kromě užití avelumabu je nutno žádat o úhradu RL a terapie probíhá na pracovištích s možností podávat centrovou léčbu.

Pro recidivující onemocnění s lokoregionálním postižením je možné užití CHT na bázi cisplatiny/karboplatiny a etoposidu, eventuálně nivolumab. V případě nemožnosti použít RT nebo chirurgické řešení je doporučená terapie v rámci studie nebo pembrolizumab, avelumab nebo retifanlimab (17).

Pro generalizované onemocnění je možné použít identické preparáty, pokud nedošlo ke generalizaci po léčbě anti PD-1 nebo anti-PD-L1, doplněné o chemoterapii CAV, IPI+Nivo, topotecan, somatostatin po testu somatostatinových receptorů, pazopanib, talimogene laherparepvec. U imunosuprimovaných pacientů je možné zvážit TK inhibitory a somatostatinová analogá (17).

Prognóza u tohoto onemocnění je závislá na stadiu onemocnění. U lokálního onemocnění se pětileté přežití pohybuje v rozmezí 60–87 %, u onemocnění s uzlinovým postižením od 39–62 % nemocných a u generalizovaného onemocnění jen 11–20 % léčených pacientů.

Závěr

Pokusily jsme se o přehled terapeutických modalit nemelanomových ZN kůže, jejich chirurgických řešení, brachyterapie jakožto elektivního způsobu řešení nálezu a možností systémové léčby, event. doplněné o radioterapii inoperabilních nálezů.

Poděkování

Za zapůjčení snímků předoperačního a pooperačního nálezu společného pacienta děkujeme MUDr. Janě Matějovské z Kliniky plastické chirurgie FN Bulovka v Praze.

LITERATURA

1. Work Group; Invited Reviewers, Kim JYS, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:540-559.
2. Morgan FC, Ruiz ES, Karia PS, et al. Brigham and Women's Hospital tumor classification system for basal cell carcinoma identifies patients with risk of metastasis and death. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 85:582-587.
3. Stein JM, Hrabovsky S, Schuller DE, et al. Mohs micrographic surgery and the otolaryngologist. *Am J Otolaryngol.* 2004; 25(6):385-93.
4. ASTRO guidelines for RT skin tumors. Available from: <https://www.astro.org/patient-care-and-research/clinical-practice-statements/skin-cancer-guideline> [17. 4. 2024].
5. Dreno B, Basset-Seguín N, Caro I, et al. Clinical benefit assessment of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma. *Oncologist.* 2014;19:790-796.
6. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:848-857.

7. Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer.* 1991;67:2030-2032.
8. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): *Ann Oncol.* 2021;32:1276-1285.
9. Tahara M, Kiyota N, Yokota T, et al. Phase II trial of combination treatment with paclitaxel, carboplatin and cetuximab (PCE) as first-line treatment in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CSPOR-HN02). *Ann Oncol.* 2018;29:1004-1009.
10. Martínez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer.* 2010; 102(12):1687-91.
11. The GEC – ESTRO handbook of brachytherapy. Available from: www.estro.org [cited 17. 4. 2024].
12. Gauden R, Pracy M, Avery AM, et al. HDR brachytherapy

- for superficial non-melanoma skin cancers. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2013; 57:212-17.
13. Arenas M, Arguis M, Díez-Presa L, et al. Hypofractionated high-dose rate plesiotherapy in non melanoma skin cancer treatment. *Brachytherapy.* 2015;14:859-865.
14. Hodgson A, Dickson B. Soft-tissue fibroblastic/myofibroblastic DFSP. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumornonmelanocyticdfsp.html> [11. 5. 2024]. Access
15. Kutzner H. Expression of the human progenitor cell antigen CD34 (HPCA-1) distinguishes dermatofibrosarcoma protuberans from fibrous histiocytoma in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28(4):613-7.
16. Jennifer Brooks; Michael L. Ramsey. Bookshelf ID: NBK513305PMID: 30020677. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513305/> [cited 17. 4. 2024].
17. NCCN Guidelines, Version 1.2024, Merkel Cell Carcinoma. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1444>. [cited 11. 5. 2024].

Dermatologie pro praxi

www.dermatologiepropraxi.cz



Farmakologická léčba hyperpigmentace

MUDr. Elizabeth Pavlíčková, Ph.D.

Elizabeth Beauty Clinic, Praha

Kožní pigmentace závisí na syntéze a ukládání melaninu produkovaného melanocyty v epidermis. Aktivita melanocytů spolu s typem a rozložením melaninů je hlavním faktorem, který ovlivňuje rozmanitost kožní pigmentace. Tmavý melanin působí jako ochrana před škodlivými účinky ultrafialového (UV) záření tím, že je absorbuje a chrání buňky před poškozením způsobným slunečním světlem. UV záření aktivuje kožní melanocyty k vyvolání další pigmentace (tj. „cesta opálením“). Dobře charakterizovaná dráha MSH/MC1R-cAMP-MITF reguluje melanogenezi vyvolanou UV zářením. Farmakologická aktivace této dráhy (tzn. „opalování bez slunce“) představuje potenciální strategii prevence rakoviny kůže, zejména u osob se světlou kůží nebo fototypem I, které se po vystavení UV záření špatně opalují v důsledku inaktivujících polymorfismů MC1R. K hyperpigmentaci kůže může docházet také v důsledku zánětlivých procesů a dermatologických poruch, např. melasma či pozánětlivé pigmentace.

Poruchy hyperpigmentace, pozánětlivé pigmentové změny mohou představovat pro osoby různých etnik významné kosmetické problémy. Přírodní složky získávají na popularitě jako alternativní, bezpečné a účinné lokální depigmentační prostředky. V tomto článku se zabýváme melanogenezí a látkami, které na tuto cestu cílí.

Klíčová slova: kožní pigmentace, melanin, melanocyty, epidermis, UV-záření, melasma, hyperpigmentace, depigmentační prostředky.

Pharmacological treatment of hyperpigmentation

Skin pigmentation is the result of melanin produced by melanocytes in the epidermis. The activity of melanocytes, together with the type and distribution of melanin, is a major factor influencing the diversity of skin pigmentation. Dark melanin acts as protection against the harmful effects of ultraviolet (UV) radiation, including photoaging and skin cancer. UV radiation, in turn, activates skin melanocytes to induce further pigmentation (i.e., the „tanning pathway“). The well-characterized MSH/MC1R-cAMP-MITF pathway regulates UV-induced melanogenesis. Pharmacological activation of this pathway (i.e. „sunless tanning“) represents a potential strategy for skin cancer prevention, especially in light-skinned or phototype I individuals who tan poorly after UV exposure due to inactivating MC1R polymorphisms. Hyperpigmentation can also occur due to inflammatory processes and dermatological disorders such as melasma. Hyperpigmentation disorders such as melasma, post-inflammatory pigmentary changes and lentigo are significant cosmetic problems for people of different ethnicities. Natural ingredients are gaining popularity as alternative, safe and effective topical depigmenting agents. In this article, we discuss melanogenesis and agents that target this pathway.

Key words: skin pigmentation, melanin, melanocytes, epidermis, UV radiation, melasma, hyperpigmentation, depigmenting agents.

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 18th 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(2):97-104

<https://doi.org/10.36290/der.2024.019>

Článek přijat redakcí: 21. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 27. 5. 2024

MUDr. Elizabeth Pavlíčková, Ph.D.

pavlickova@elizabethclinic.cz

Úvod

Pigmentace kůže způsobená UV zářením (opálování): ultrafialové (UV) záření je jedním z nejlépe charakterizovaných faktorů ovlivňujících pigmentaci kůže. Vystavení UV záření vede k syntéze melaninových pigmentů (1). V lidské kůži se využívá jeden melanocyt dendritické struktury ke kontaktu s přibližně 36 keratinocyty, čímž tvoří epidermální melaninovou jednotku (2). V melanocytech je melanin syntetizován v melanosomech, což jsou specializované organely vázané na membránu, které jsou přenášeny na okolní keratinocyty za účelem navození homogenní pigmentace a částečné ochrany před poškozením DNA.

Bylo prokázáno, že produkci melaninu ovlivňuje mnoho signálních drah, jak podrobně rozebírají Lin a Fisher (3). Klíčovými molekulami v dráze opálení závislými na UV záření jsou melanocyty stimulující hormon (MSH) a adrenokortikotropní hormon (ACTH), vycházející z proopiomelanokortinu (POMC) v keratinocytech, a odpovídající G-proteinem spřažený melanokortinový receptor 1 (MC1R) na melanocytech. Hypomorfní varianty MC1R se častěji vyskytují u jedinců se světlejším odstínem pleti a/nebo zrzavými vlasy, často evropského/kavkazského původu a jsou spojeny se špatnou reakcí na opálování (4–6). Pozorování, že jedinci se zrzavými vlasy mají slabé reakce na opálování, vedlo ke zjištění, že UV záření intenzivně vyvolává indukci POMC/ α -MSH tumor supresorovým proteinem p53 v epidermálních keratinocytech (> 30násobně) (7, 8). Poškození DNA po expozici UV záření v keratinocytech vede k upregulaci exprese POMC pomocí p53. POMC je následně v keratinocytech enzymaticky štěpen za vzniku α -MSH. α -MSH se poté uvolňuje a váže MC1R na melanocytech, což vyvolává zvýšení hladiny cyklického AMP (cAMP). Zvýšená hladina cAMP v melanocytech aktivuje proteinkinázu A (PKA), která fosforyluje protein CREB (cAMP-responsive element-binding protein). To má následně za následek zvýšenou transkripci transkripčního faktoru spojeného s mikroftaliemi (MITF), který slouží jako hlavní regulátor přežívání melanocytů a produkce pigmentu. Cílové geny MITF zahrnují regulátory syntézy melaninu, jako je tyrozináza, a také další melanosomální komponenty a dokonce

i mechanismus pro export melanosomů, což v konečném důsledku vede ke zvýšené produkci melaninu a jeho exportu do okolních keratinocytů v epidermis, kde se nachází většina epidermálního melaninu (9, 10).

Teorie a etiopatogeneze

Příčiny hyperpigmentace kůže

Epidermální hyperpigmentace

Získaná hyperpigmentace kůže je často spojena s epidermální hyperpigmentací, která je histologicky charakterizována normálním nebo zvýšeným počtem melanocytů v bazální vrstvě, zvýšenou aktivací melanocytů a zvýšeným množstvím epidermálního melaninu ve všech vrstvách. Hyperpigmentované léze mohou být výsledkem kombinace epidermálních a dermálních procesů. Celkově jsou tyto změny pravděpodobně způsobeny patologickou aktivací taninové dráhy. To bylo nejlépe prokázáno u melasma, kde byla v rámci aktivních lézí zaznamenána zvýšená regulace α -MSH (11, 12). Ke zvýšené aktivaci melanocytů však mohou přispívat i jiné změny – například epigenetické změny v keratinocytech nebo melanocytech. Mezi další klinické příklady patří léze café-au-lait a lentigo solaris (13). Vyšetření pomocí Woodovy lampy (320–400 nm) odhaluje tmavší hnědou barvu v rámci lézí epidermální hyperpigmentace ve srovnání s procesy zahrnujícími hlubší hyperpigmentaci. Většina látek pro zesvětlení kůže se zaměřuje na epidermální pigmentaci buď na úrovni působení tyrozinázy, nebo na jiných místech cesty opálení.

Dermální hyperpigmentace

Stavy, jako je melasma a pozánětlivá hyperpigmentace, jsou spojeny se zvýšenou epidermální pigmentací, ale různě se na nich podílí i dermální hyperpigmentace (14). Dermální hyperpigmentace je spojena s přítomností melanofágů v povrchové dermis spolu s infiltrátem lymfocytů kolem cév a v dermálních papilách. Melanofágy jsou makrofágy myeloidního původu, které na rozdíl od ostatních dermálních makrofágů regulují geny související s metabolismem glutathionu a zráním fagocytů (15, 16). Mezi další klinické příklady patří fixní léková erupce

a ashy dermatóza. Tyto léze často nabývají modravého odstínu v důsledku Tyndallova efektu, protože krátké vlnové délky světla modrého barevného spektra se rozptýlí a odráží více než delší vlnové délky. Proto zatímco povrchnější melanin v epidermis se může jevit jako černý, hlubší pigment nabývá modrošedé barvy a pigment v hluboké retikulární dermis (jak je vidět u modrých névů) se jeví jako modrý (17).

Další příčiny hyperpigmentace a hypopigmentace kůže

Tento přehled se zaměřuje na cestu opálování, která vede k produkci melaninu v melanocytech a na terapeutické strategie, které jsou na tuto cestu zaměřeny. Aktivace této dráhy poskytuje možnosti pro opálování bez slunce a prevenci rakoviny kůže, zatímco antagonizace této dráhy může nabídnout možnosti léčby běžných poruch pigmentace, jako je melasma a pozánětlivá hyperpigmentace.

Mezi další mechanismy vzniku kožní hyperpigmentace patří kožní melanocytóza v důsledku lokálního zvýšení počtu kožních melanocytů. Některé léky mohou rovněž vyvolat hyperpigmentaci prostřednictvím ukládání pigmentu v dermálních makrofázích. V závislosti na působící látce může být pigment tvořen hemosiderinem (dermatitida při žilné stáze), komplexy léků (např. minociklin) a lipofuscinem.

Vybraná terapie u melasma

Terapie melasmy se zdá být velmi obtížná vzhledem k její komplexní, multifaktoriální a víceúrovňové etiologii, rezistenci na léčbu a vysoké míře recidiv. Dříve byla terapeutická léčba založena na lokální léčbě, která neeliminovala recidivy a exacerbace onemocnění. Při léčbě melasmy je třeba brát v úvahu hormonální nerovnováhu. Zásadním faktorem je fotoprotekce a dalším důležitým krokem je použití kombinovaného multimodálního přístupu s vhodnou udržovací léčbou. Hlavními principy terapie dyskolorace u melasmy jsou: inhibice cest syntézy melaninu, pokles přenosu melanosomů z melanocytů do keratinocytů a podpora cest odstraňování melaninu. Ideální terapeutický přístup by měl zahrnovat různé patogenetické mechanismy, aby bylo dosaženo co nejlepších výsledků. Základem

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

č. **1** ZNAČKA FOTOPROTEKCE
DOPORUČOVANÁ DERMATOLOGY
V ČESKÉ REPUBLICE*

ANTHELIOS 100 KA+ MED KRÉM



PREVENCE VZNIKU AKTINICKÉ KERATÓZY (KA)
A NEMELANOMOVÉ RAKOVINY KŮŽE (NMSC)
A OCHRANA VYSOCE FOTOSENZITIVNÍ POKOŽKY.

VELMI VYSOKÁ OCHRANA PŘED UVB A UVA ZÁŘENÍM

OBOHACENÝ O NIACINAMID A PANTENOL

ZDRAVOTNICKÝ PROSTŘEDEK – KRÉM BEZ PARFEMACE

*Studie provedená společností IQVIA, listopad–prosinec 2023, Česká republika.
90 dermatologů odpovídalo na otázku: Kterou dermokosmetickou značku
doporučujete nebo předepisujete nejvíce na: fotoprotekce?

je celoroční fotoprotekce pomocí širokopásmových filtrů s velmi vysokým ochranným faktorem (SPF 50+ a PPD+++ nebo PPD++++) (18), stejně jako ochrana před slunečním zářením v podobě ochranného oděvu a zamezení špičkové expozice záření. Tradičně se melasma léčí lokálními přípravky, včetně hydrochinonu (HQ) (inhibitor tyrozinázy), tretinoinu, glukokortikosteroidů a různých přípravků. HQ byl po dlouhou dobu lékem první volby, ale obavy z jeho vedlejších účinků vedly k používání potenciálně bezpečnějších alternativ a k jeho stažení v mnoha zemích. Současný přístup zahrnuje lokální aplikaci různých látek, chemický peeling, laserové a světelné ošetření, mezoterapii a mikroehličkování nebo použití systémové terapie (19, 20).

Látky působící proti hyperpigmentaci

Hydrochinon

Hydrochinon je jednou z nejčastěji používaných léčebných metod hyperpigmentace kůže. V EU je zakázán, zatímco ve Spojených státech je k dispozici ve formě volně prodejných „bělicích krémů“. Hydrochinon je malá (MW 110,1) hydrofilní molekula, která účinně proniká do lidské kůže, přičemž až 43 % se dostává do krevního oběhu (21). Hydrochinon působí inhibicí enzymatické oxidace tyrosinu na 4-dihydroxyfenylalanin (DOPA) a potlačením dalších metabolických procesů melanocytů (tj. cytotoxicitou) (22–24).

První klinická studie prokazující účinnost hydrochinonu byla publikována v roce 1961 a následné klinické studie tyto poznatky dále potvrdily (25). Hydrochinon lze také použít v kombinaci s dalšími sloučeninami k modulaci jeho účinku. Konjugace hydrochinonu s kyselinou azelaovou zvyšuje absorpci kůže a zlepšuje dermální dodávku obou sloučenin. Koléčivo syntetizované spojením hydrochinonu a kyseliny salicylové vykazuje lepší retenci v kůži při snesitelném podráždění (26). Navíc konjugace hydrochinonu s tranexamovými kyselinami (TXA) vede ke zvýšené kožní depozici obou léčiv, což má za následek lepší zacílení na kůži snížením transdermální penetrace (27).

Existují další sloučeniny strukturně příbuzné hydrochinonu, včetně arbutinu (hydrochinon β-D-glukopyranosid) a mechinolu

(hydrochinon monomethylether), u nichž bylo prokázáno, že inhibují tyrozinázu podobným mechanismem jako hydrochinon, ačkoli byly navrženy i jiné cesty (28–30). Tyto produkty lze také běžně nalézt ve volně prodejných přípravcích na zesvětlení pleti.

Kyselina azelaová

Kyselina azelaová (dikarboxylová kyselina) je nasycená dikarboxylová kyselina se středně dlouhým řetězcem, která má zesvětlující účinky na pokožku. Je zajímavé, že bylo zjištěno, že dikarboxylové kyseliny jsou produkovány kulturami *Pityrosporum* a že jsou příčinou hypopigmentace pozorované u *tinea versicolor* (31). Dikarboxylové kyseliny, včetně kyseliny azelaové, byly sice identifikovány jako inhibitory tyrosinázy, ale s relativně nízkou afinitou a k prokázání inhibice *in vivo* bylo třeba cytotoxických dávek (32). Na rozdíl od jiných látek zesvětlujících kůži, jako je hydrochinon, není *in vivo* ani *in vitro* znám žádný melanocidní nebo depigmentační účinek (32). Kyselina azelaová má také protizánětlivou aktivitu a má schválené indikace FDA pro léčbu *acne vulgaris* a *rosacea*. Tato protizánětlivá vlastnost kyseliny azelaové může hrát velkou roli i v její účinnosti při pozánětlivé hyperpigmentaci a melasma. Ukázalo se, že off-label použití kyseliny azelaové u melasma je účinnější než 2% hydrochinon a rovnocenné 4% hydrochinonu předepsanému na lékařský předpis (33–35).

Cílení na dráhu cAMP: α-viniferin a cyklohexylester kyseliny diacetylkoferinové (DACE)

Opalovací dráha je ústředním prvkem mnoha pigmentových procesů, jako je melasma a lentigo, ačkoli přesná patogeneze ještě nebyla prokázána. O novém prostředku pro cílení ovlivnění dráhy MSH/cAMP/MITF nedávno informovali Cheong Yong et al. a ukázali, že lokální podávání přírodní sloučeniny α-viniferinu může snížit produkci melaninu *in vivo* i *in vitro*, aniž by narušilo životaschopnost nebo proliferaci melanocytů (36). α-Viniferin je aktivní oligostilbenová složka *Caragana sinica*, rostliny z čeledi Leguminosae. Ošetření buněčných linií myšího melanomu a melanocytů α-viniferinem inhibovalo produkci melaninu, aniž by ovlivnilo jejich životaschopnost.

Autoři také provedli malou klinickou studii s 23 pacienty s melasmou a eflorescencemi na obličeji oboustranně. Lokální léčba krémem C. sinica na jednu stranu obličeje po dobu 8 po sobě jdoucích týdnů vedla k významnému snížení melaninového indexu a zvýšení indexu zesvětlení ve srovnání s kontrolní léčbou kontralaterálního obličeje vehikulem. Všichni pacienti dokončili studii bez stížností na svědění nebo jiné nežádoucí účinky. Důležité je, že autoři také prokázali, že ačkoli bylo dříve hlášeno, že inhibuje tyrozinázu, α-viniferin působí především na urychlení zpětnovazebního ukončení signalizace cAMP/PKA tím, že se zaměřuje na PAK (36, 37).

V novější studii stejní autoři studovali účinky cyklohexylesteru kyseliny diacetylkoferinové (DACE), derivátu kyseliny kofeinové, u kterého bylo již dříve prokázáno, že inhibuje produkci melaninu v buňkách myšího melanomu aktivovaných α-MSH (38–41). Lokální ošetření dorzální kůže morčat pomocí DACE zabránilo hyperpigmentaci kůže po vystavení UV záření a zároveň prokázalo snížení MITF a jeho cílové tyrozinázy (40). *In vitro* DACE také inhiboval produkci melaninu u α-MSH stimulovaných lidských epidermálních melanocytů a melanomových buněčných linií. Pro pochopení antimelanogenního mechanismu DACE autoři prokázali, že DACE přímo blokuje jaderný import CRT1 v melanocytech.

Souhrnně tyto studie ukázaly, že cílené ovlivnění cAMP dráhy buď inhibicí PKA, nebo jaderné lokalizace CRT1 by mohlo být cennou léčbou poruch hyperpigmentace. Je však třeba poznamenat, že tyto molekuly mají pravděpodobně další proteinové cíle, a proto by měly být provedeny další studie k vyhodnocení bezpečnosti.

Další látky

Kyselina tranexamová

Kyselina tranexamová (TA) je antifibrinolytická látka se schválenými indikacemi FDA pro menoregii a stomatologické zákroky u pacientů s hemofilii. Existuje také řada off-label indikací pro léčbu krvácení a prevenci chirurgických krevních ztrát. V roce 1979 bylo poprvé zaznamenáno, že u pacientů užívajících kyselinu tranexamovou došlo ke zlepšení melasmy. Následné studie, včetně nedávných retrospek-

tivních a randomizovaných kontrolních studií, tato zjištění potvrdila (41, 42). Ačkoli TA může být podávána lokálně a intradermální injekcí, většina studií používala perorální podání TA. Dávky pro melasma jsou výrazně nižší než dávky používané pro hematologické indikace. Perorální dávkování u melasy je v průměru 250 mg dvakrát denně ve srovnání s 3 900 mg denně u krvácivých diatéz. Zdá se, že perorální TA má velmi příznivý profil nežádoucích účinků bez hlášených tromboembolických příhod, ačkoli před zahájením léčby je nutné pečlivé vyšetření k vyloučení osob s rizikovými faktory, jako je tromboembolie, užívání perorální antikoncepce, mozková mrtvice nebo srdeční onemocnění. Předpokládá se, že TA působí tak, že blokuje přeměnu plazminogenu na plazmin v keratinocytech; to může snížit volnou kyselinu arachidonovou a následně snížit produkci prostaglandinů, a tím snížit melanogenezi.

Kyselina tranexamová se používá k léčbě hyperpigmentací a nejvýhodnějším způsobem jejího podání je lokální cesta. Kyselina tranexamová snižuje plazmin a tyrozinázu, což snižuje melanin a hyperpigmentaci kůže. Nízká penetrace přes vnější vrstvu kůže a nízká dostupnost v cílových melanocytárních buňkách omezují lokální podání kyseliny tranexamové. Překonat tato omezení mohou pomoci různé nové systémy podávání, jako jsou liposomy, mikroehly, topické kuličky a mikročástice.

Největší retrospektivní studie léčby TA byla provedena v Singapuru. Autoři přezkoumali údaje od 561 pacientů s melasmatem, kteří byli léčeni TA, a zlepšení bylo zaznamenáno u 90 % pacientů. Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 40 pacientů (7,1 %) a většina nežádoucích účinků byla mírná. U jednoho pacienta se však objevila hluboká žilní trombóza a později byl u něj zjištěn familiární nedostatek proteinu S. V osobní anamnéze byl zaznamenán spontánní potrat a v rodinné anamnéze tromboembolické problémy u dvou sourozenců (43).

Vzhledem k náchylnosti TA k vyvolávání tromboembolických jevů přetrvávají obecné obavy ohledně bezpečnostního profilu. Proto je TA kontraindikována u pacientů s poruchami srážlivosti krve nebo s tromboembolií v anamnéze. Závažné nežádoucí účinky

v klinických studiích melasy jsou hlášeny zřídka. Mezi další nežádoucí účinky spojené s užíváním TA patří mírné gastrointestinální potíže, hypomenorea, alergické kožní vyrážky, alopecie a mírné zvýšení hladiny alanin-transaminázy. Perorální TA je třeba předepisovat s opatrností a obezřetností. U každého pacienta by měla být odebrána podrobná anamnéza, aby se vyloučili jedinci s rizikem nežádoucích komplikací.

V samostatné studii s rozděleným obličejem byla na jednu stranu obličeje aplikována 3% suspenze TA a na opačnou stranu suspenze s 2 % hydrochinonem, 0,01 % dexametazonem a vitamínem C. Oba přípravky vykázaly významné zlepšení, což naznačuje podobnou lokální účinnost přípravků na bázi hydrochinonu (43). Topické nežádoucí účinky zahrnovaly erytém, šupinatění, podráždění a suchost.

Kyselina kojová

Kojová kyselina je chelatační látka, která byla poprvé identifikována jako produkt rodu *Aspergillus*. Působí tak, že vychytává měď v aktivním místě tyrozinázy a blokuje přeměnu tyrozinu na melanin (44). Bylo prokázáno, že kyselina kojová je účinná při léčbě melasy (45–48).

Tretinoin a další retinoidy

Retinoidy vykazují depigmentační účinek prostřednictvím zvýšení obratu keratinocytů a snížení přenosu melanosomů do keratinocytů. Retinoidy se používají samostatně nebo v kombinaci s dalšími léčebnými postupy při léčbě melasy, pozánětlivé hyperpigmentace a dalších poruch pigmentace. Kromě toho má tretinoin schválenou indikaci FDA pro fotostárnutí kůže a četné studie prokázaly, že jeho účinek proti stárnutí zahrnuje normalizaci pigmentace u chronicky fotonarušené kůže (49–52).

Další slibnou látkou je thiamidol, inhibitor tyrozinázy, který účinně zabraňuje pigmentovým změnám způsobeným UVB zářením (53). Lima et al. porovnávali krém s 0,2% thiamidolem s krémem se 4% HQ v zaslepené randomizované klinické studii, jejíž výsledky byly velmi překvapivé, neboť zlepšení po 90 dnech používání výše uvedených přípravků se v obou skupinách nelišilo (54). Thiamidol lze považovat za vhodnou terapeutickou možnost pro

pacienty s melasmatem, u nichž dochází ke špatné toleranci léčby nebo k selhání léčby pomocí HQ (55–56).

Další přípravky, které se ve studiích běžně podávaly perorálně a aplikovaly na kůži, však byly antioxidanty, jako je kyselina askorbová a zinek (57, 58). Kyselina askorbová je inhibitorem melanogeneze díky svému antioxidačnímu účinku a interakci s ionty mědi v aktivním místě tyrozinázy (59). Při lokální aplikaci vitamínu C i zinku došlo u studovaných pacientů ke zlepšení kožních lézí s relativně malými vedlejšími účinky (60, 61). Pozitivní výsledky údajně přineslo i používání přírodních antioxidantů.

Vitamin C (AA) syntetizují všechny rostliny a většina živočichů (59). Pro člověka je to esenciální vitamin, protože gen pro gulonolaktónoxidázu, koncový enzym v cestě syntézy AA, prošel mutacemi, které ho činí u člověka nefunkčním (60). Proto člověk získává tento vitamin ze stravy a/nebo vitaminových doplňků (61). Je nezbytnou živinou pro biosyntézu kolagenu, L-karnitinu a přeměnu dopaminu na noradrenalin (62).

Za fyziologických podmínek hraje vitamin C roli ve fotoprotekci, posilování kůže, imunomodulaci a terapii rakoviny a používá se k odstraňování hyperpigmentovaných skvrn. Je také silným antioxidantem (61).

Vitamin C interaguje s ionty mědi (Cu) v aktivním místě tyrozinázy a inhibuje působení enzymu tyrozinázy, čímž snižuje tvorbu melaninu. Působí také na perifolikulární pigment. Jedná se však o nestabilní sloučeninu. Proto se v dermatologii k depigmentaci používá v kombinaci se sójou a lékořicí.

Vitamin C se používá jako léčebná modalita při depigmentaci hyperpigmentovaných skvrn na kůži. Lze jej použít lokálně, transdermálně i intravenózně. Je to ve vodě rozpustný antioxidant a pro buňky nezbytná živina. Navzdory jeho obrovskému významu si lidé tento vitamin nedokážou syntetizovat kvůli mutaci genu potřebného pro jeho syntézu (63).

Hraje také významnou roli při syntéze kolagenu, poskytuje fotoprotekci a snižuje tvorbu melaninu, vychytává volné radikály a imunomoduluje (64).

Bylo zjištěno, že vitamin C je účinný při depigmentaci v důsledku svého přímého účinku na melanogenezi. Melanin je údajně

zásobárnou reaktivních forem kyslíku (ROS), Cu a vápníku (Ca) v buňkách. Po vstupu do cílové tkáně se vážou na melanin. To způsobuje nedostatek ROS, Cu a Ca, což vede ke snížení produkce melaninu (64).

Bylo prokázáno, že kombinace tyrosinu, zinku a vitamínu C zvyšuje biologickou dostupnost vitamínu C 20× oproti použití pouze vitamínu C.

Při perorální léčbě hyperpigmentací je vhodné zvážit doplnění systémově aplikovaných antioxidantů ke snížení oxidačního stresu, např. pycnogenolu. Tato látka je standardizovaný rostlinný extrakt z kůry borovice *Pinus pinaster*. Extrakt se skládá z prokyanidinů, polyfenolů, fenolových a skořicových kyselin a jejich glykosidů. Jeho hlavní výhodou je vysoká biologická dostupnost, synergické působení složek a nízký výskyt nežádoucích účinků při perorálním podávání. Ve studiích bylo u pacientů s melasmatem zaznamenáno snížení hyperpigmentace již po měsíci léčby pycnogenolem (65–67).

Další cílovou cestou při léčbě melasmy je interakce mezi keratinocyty a melanocyty. K dispozici je několik kosmetických přípravků, například niacinamid a sója, které se vážou na proteázou aktivovaný receptor 2 (PAR-2) a zastavují přenos melanosomů do okolních keratinocytů (70). Tento proces ovlivňují také inhibitory serinových proteáz, lektiny a neoglykoproteiny (71).

Dalším velmi zajímavým a slibným zjištěním je použití metforminu na kůži; tento antidiabetický lék působí tak, že snižuje hladinu cAMP, a tím snižuje obsah melaninu v melanocytech inhibicí dalších cest syntézy (68). Výzkumníci také aplikovali na odbarvenou kůži další perorální lék, inhibitor protonové pumpy (PPI) omeprazol, který může rovněž inhibovat tvorbu pigmentu. Předpokládá se, že IPP interferují s ATP7A tím, že blokují vychytávání mědi tyrosinázou, což vede k její degradaci, a tím snižují melanogenezi (69).

Chemický peeling

Při léčbě hyperpigmentací se často používají chemické peelings; jejich hlavní výhodou je škála látek a hloubka jejich průniku, kterou lze vhodně upravit podle potřeb pacienta.

U melasmy používáme povrchové nebo středně hluboké peelings, především v synergii s lokální léčbou v ordinaci a fotoprotekcí. Hlavní nevýhodou této metody je výskyt komplikací, jako je PIH, která se nejčastěji vyskytuje u pacientů asijského původu s typem pleti Fitzpatrick III–IV (72). Hlubkový peeling se u melasmy obecně nepoužívá, protože je spojen s možnými komplikacemi, včetně PIH a hyperpigmentace, jizvení, sekundárních infekcí poškozené kůže, přetrvávajícího pozánětlivého erytému, tvorby milia nebo abnormálního hojení.

Chemické látky používané v peelingu, alfa a beta hydroxykyseliny, jako jsou glykolová, salicylová, lipohydroxy, pyrohroznová, mléčná, mandlová, Jessnerova formule, azelaová a trichloroctová kyselina (TCA), se v medicíně vyskytují již desítky let a jejich účinnost při léčbě rezistentní melasmy byla podrobně zkoumána (73–75).

Sarkar et al, (72) porovnávali terapeutickou účinnost a toleranci 35% kyseliny glykolové (GA) (skupina A) s kyselinou salicylovou v kombinaci s kyselinou mandlovou (20% kyselina salicylová a 10% kyselina mandlová) (skupina B) a s kyselinou fytoovou (skupina C) u indických pacientů s melasmou. Každá skupina byla 4 týdny před zákrokem připravována 4% HQ a 0,05% tretinoinem. Chemický peeling byl prováděn každých 14 dní až do 12. týdne studie. Zlepšení bylo pozorováno ve všech 3 skupinách, ale bylo statisticky významné ve skupině A ve srovnání se skupinou C a ve skupině B ve srovnání se skupinou C, ale mezi skupinami A a B nebyl statisticky významný rozdíl.

Sahu et al. (76) zkoumali rozdíly v účinnosti peelingu s použitím 15% TCA, 30% GA a 92% kyseliny mléčné. Ukázali, že 15 % TCA je stejně účinné jako 30 % GA, zatímco obě převyšovaly účinnost 92 % kyseliny mléčné. GA však byla pacienty lépe snášena, proto lze podle výzkumníků po zohlednění profilu pacienta použít v klinické praxi kterýkoli z těchto peelingu. Autoři naznačují, že 30 % peeling GA je ze všech tří peelingu nejlepší; u stárnoucí, tenké a citlivé pleti však lze dát přednost kyselině mléčné.

Další látkou, která se v poslední době používá k léčbě melasmy, je kyselina kojová, která působí jako inhibitor tyrosinázy prostřednictvím chelatace mědi. Při léčbě melasmy se nejlepších výsledků dosahuje v kombinaci s dalšími látkami, včetně HQ, které zesilují její účinek (76). Ve dvojité zaslepené studii Lima et al. prokázali, že 2% kyselina kojová v kombinaci s 2% HQ a 10% GA vykazuje lepší účinnost než kombinace 2% HQ s 10% GA (77). Vzhledem k vysoké účinnosti lze kyselinu kojovou použít u pacientů s intolerancí na léčbu první volby.

Kyselina retinová byla také použita ve formě peelingu ve vyšší koncentraci než při denní lokální léčbě. Účinky tretinoinového peelingu byly srovnatelné s účinky při použití 70% GA (78). Látka byla použita také ve formě masek ve vysoké koncentraci (10 %), což vedlo k velmi dobrým výsledkům a významnému klinickému zlepšení.

Lze shrnout, že chemické peelings používané samostatně i v kombinaci s lokální léčbou a laserovou terapií dosahují dobrých terapeutických účinků i v případě rezistentní melasmy a tyto účinky urychlují. Měly by se však používat s opatrností, zejména u osob s tmavší pletí, kvůli možným vedlejším účinkům a pozánětlivým změnám barvy.

Závěr

Farmakologická léčba hyperpigmentací se stále vyvíjí a přináší nové možnosti pro pacienty trpící těmito kosmetickými problémy. V poslední době se zvýšil zájem o přírodní složky a jejich účinnost při depigmentaci kůže. Mezi látky, které se ukázaly jako slibné a efektivní, patří například kyselina tranexamová, vitamin C a niacinamid.

Použití nových molekul v kombinaci s již známými látkami ve farmakologické léčbě hyperpigmentací je podporováno vědeckými studiemi a klinickými zkouškami. Tyto kombinace představují slibnou strategii pro redukci nadměrné pigmentace a zlepšení estetického vzhledu kůže. Je však důležité věnovat pozornost správnému dávkování, aplikaci a sledování případných vedlejších účinků při jejich použití.

LITERATURA

1. Fitzpatrick TB, Breathnach AS. The Epidermal Melanin Unit System. *Dermatol Wochenschr.* 1963;147:481-489.
2. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, et al. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev.* 2004;84:11551-2228.
3. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* 2007;445:843-850.
4. Valverde P, Healy E, Jackson I, et al. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. 1995 Nov;11(3):328-30. doi: 10.1038/ng1195-328.
5. Robbins LS, Nadeau JH, Johnson KR, et al. Pigmentation phenotypes of variant extension locus alleles result from point mutations that alter MSH receptor function. *Cell.* 1993;72:827-834.
6. Rana BK, Hewett-Emmett D, Jin L, et al. High polymorphism at the human melanocortin 1 receptor locus. *Genetics.* 1999;151:1547-1557.
7. D'Orazio JA, Nobuhisa T, Cui R, et al. Topical drug rescue strategy and skin protection based on the role of MC1r in UV-induced tanning. *Nature.* 2006;443:340-344.
8. Cui R, Widlund HR, Feige E, et al. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell.* 2007;128:853-864.
9. Bertolotto C, Abbe P, Hemesath TJ, et al. Microphthalmia gene product as a signal transducer in cAMP-induced differentiation of melanocytes. *J Cell Biol.* 1998;148:827-835.
10. Price ER, Horstmann MA, Wells AG, et al. Alpha-Melanocyte-stimulating hormone signaling regulates expression of microphthalmia, a gene deficient in Waardenburg syndrome. *J Biol Chem.* 1998;273:33042-33047.
11. Esposito ACC, Brianezi G, de Souza NP, et al. Exploring pathways for sustained melanogenesis in facial melasma: an immunofluorescence study. *Int J Cosmet Sci.* 2018;40:420-424.
12. Im S, Kim J, On WY, et al. Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol.* 2002;146:165-167.
13. Miot LD, Miot HA, Poletini J, et al. Morphologic changes and the expression of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparative study. *Am J Dermatopathol.* 2010;32:676-682.
14. Ortonne JP, Bissett DL. Latest insights into skin hyperpigmentation. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2008;13:10-14.
15. Park JY, Park JH, Kim SJ, et al. Two histopathological patterns of postinflammatory hyperpigmentation: epidermal and dermal. *J Cutan Pathol.* 2017;44:118-124.
16. Baranska A, Shavket A, Jouve M, et al. Unveiling skin macrophage dynamics explains both tattoo persistence and strenuous removal. *J Exp Med.* 2018;215:1115-1133.
17. Weiss JS, James WD, Cooper KD. Melanophages in inflammatory skin disease demonstrate the surface phenotype of OKM5+ antigen-presenting cells and activated macrophages. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:633-641.
18. Weismann K, Lorentzen HF. Dermoscopic color perspective. *Arch Dermatol.* 2006;142:1250.
19. Praetorius C, Sturm RA, Steingrimsson E. Sun-induced freckling: ephelides and solar lentigines. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:339-350.
20. Gilchrist BA, Blog FB, Szabo G. Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin. *J Invest Dermatol.* 1979;73:141-143.
21. Wester RC, Melendres J, Hui X, et al. Human in vivo and in vitro hydroquinone topical bioavailability, metabolism, and disposition. *J Toxicol Environ Health A.* 1998;54:301-317.
22. Kerscher M, Buntrock H. Topische Behandlung von Pigmentstörungen mit kosmetischen und pharmazeutischen Wirkstoffen [Topical treatment of pigmentation disorders with cosmetic and pharmaceutical agents]. *Hautarzt.* 2020 Dec;71(12):944-949. German. doi: 10.1007/s00105-020-04719-8. PMID: 33146766.
23. Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G, et al. Mechanism of inhibition of melanogenesis by hydroquinone. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1073:85-90.
24. Sakuma K, Ogawa M, Sugibayashi K, et al. Relationship between tyrosinase inhibitory action and oxidation-reduction potential of cosmetic whitening ingredients and phenol derivatives. *Arch Pharm Res.* 1999;22:335-339.
25. Stratford MR, Ramsden CA, Riley PA. The influence of hydroquinone on tyrosinase kinetics. *Bioorg Med Chem.* 2012;20:4364-4370.
26. Smith CJ, O'Hare KB, Allen JC. Selective cytotoxicity of hydroquinone for melanocyte-derived cells is mediated by tyrosinase activity but independent of melanin content. *Pigment Cell Res.* 1988;1:386-389.
27. Jimbow K, Obata H, Pathak MA, et al. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J Invest Dermatol.* 1974;62:436-449.
28. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, et al. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:1048-1065.
29. Hsieh PW, Al-Suwayeh SA, Fang CL, et al. The co-drug of conjugated hydroquinone and azelaic acid to enhance topical skin targeting and decrease penetration through the skin. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;81:369-378.
30. Hsieh PW, Aljuffali IA, Fang CL, et al. Hydroquinone-salicylic acid conjugates as novel anti-melasma actives show superior skin targeting compared to the parent drugs. *J Dermatol Sci.* 2014;76:120-131.
31. Hsieh PW, Chen WY, Aljuffali IA, et al. Co-drug strategy for promoting skin targeting and minimizing the transdermal diffusion of hydroquinone and tranexamic acid. *Curr Med Chem.* 2013;20:4080-4092.
32. Maeda K, Fukuda M. Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;276:765-769.
33. Chawla S, deLong MA, Visscher MO, et al. Mechanism of tyrosinase inhibition by deoxyArbutin and its second-generation derivatives. *Br J Dermatol.* 2008;159:1267-1274.
34. Nakajima M, Shinoda I, Fukuwatari Y, et al. Arbutin increases the pigmentation of cultured human melanocytes through mechanisms other than the induction of tyrosinase activity. *Pigment Cell Res.* 1998 Feb;11(1):12-7. doi: 10.1111/j.1600-0749.1998.tb00705.x. PMID: 9523330.
35. Schallreuter KU, Wood JW. A possible mechanism of action for azelaic acid in the human epidermis. *Arch Dermatol Res.* 1990;282:168-171.
36. Breathnach AS. Melanin hyperpigmentation of skin: melasma, topical treatment with azelaic acid, and other therapies. *Cutis.* 1996;57:36-45.
37. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, et al. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989;143:58-61.
38. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol.* 1991;30:893-895.
39. Yun CY, Mi Ko S, Pyo Choi Y, et al. Alpha-Viniferin Improves Facial Hyperpigmentation via Accelerating Feedback Termination of cAMP/PKA-Signaled Phosphorylation Circuit in Facultative Melanogenesis. *Theranostics.* 2018;8:2031-2043.
40. Lee KT, Kim BJ, Kim JH, et al. Biological screening of 100 plant extracts for cosmetic use (I): inhibitory activities of tyrosinase and DOPA auto-oxidation. *Int J Cosmet Sci.* 1997;19:291-298.
41. Jo H, Choi M, Sim J, et al. Synthesis and biological evaluation of caffeic acid derivatives as potent inhibitors of alpha-MSH-stimulated melanogenesis. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;27:3374-3377.
42. Yun CY, Hong SD, Lee YH, et al. Nuclear Entry of CRTCL1 as Druggable Target of Acquired Pigmentary Disorder. *Theranostics.* 2019;9:646-660.
43. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L Jr, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:363-369.
44. Lee HC, Thng TG, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:385-392.
45. Lajevardi V, Ghayoumi A, Abedini R, et al. Comparison of the therapeutic efficacy and safety of combined oral tranexamic acid and topical hydroquinone 4% treatment vs. topical hydroquinone 4% alone in melasma: a parallel-group, assessor- and analyst-blinded, randomized controlled trial with a short-term follow-up. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16:235-242.
46. Lee HC, Thng TG, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):385-392.
47. Battaini G, Monzani E, Casella L, et al. Inhibition of the catecholase activity of biomimetic dinuclear copper complexes by kojic acid. *J Biol Inorg Chem.* 2000;5:262-268.
48. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg.* 1999;25:282-284.
49. Ellis CN, Weiss JS, Hamilton TA, et al. Sustained improvement with prolonged topical tretinoin (retinoic acid) for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:629-637.
50. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci.* 2014;19(8):753-757.
51. Weinstein GD, Nigra TP, Pochi PE, et al. Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin. A multicenter study. *Arch Dermatol.* 1991;127:659-665.
52. Nguyen NT, Fisher DE. MITF and UV responses in skin: From pigmentation to addiction. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019;32:224-236.
53. Vachiramon V, Kositkuljorn C, Leerunyakul K, et al. Isobutylamide thiazolyl resorcinol for prevention of UVB-induced hyperpigmentation. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021;20:987-992. doi: 10.1111/jocd.13615.
54. Lima P, Dias J, Cassiano D, et al. Efficacy and safety of topical isobutylamide thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: An evaluator-blinded, randomized controlled trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:1881-1887. doi: 10.1111/jdv.17344.]
55. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, et al. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J. Investig. Dermatol.* 2019;139:1691-1698.e6. doi: 10.1016/j.jid.2019.02.013.
56. Roggenkamp D, Sammain A, Fürstenau M, et al. Thiamidol * in moderate-to-severe melasma: 24-week, randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical study with subsequent regression phase. *J. Dermatol.* 2021;48:1871-1876. doi: 10.1111/1346-8138.16080.
57. Sarkar R, Garg V, Chugh S. Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2012;78:417-428. doi: 10.4103/0378-6323.98071.
58. Yousefi A, Khoozani ZK, Forooshani SZ, et al. Is Topical Zinc Effective in the Treatment of Melasma? A Double-Blind Randomized Comparative Study. *Dermatol. Surg.* 2014;40:33-37. doi: 10.1111/dsu.12296.
59. Sarkar R, Arora P, Garg KV. Cosmeceuticals for hyperpigmentation: What is available? *J. Cutan. Aesthetic Surg.* 2013;6:4-11. doi: 10.4103/0974-2077.110089.
60. Hwang SW, Oh DJ, Lee D, et al. Clinical Efficacy of 25% L-Ascorbic Acid (Censil) in the Treatment of Melasma. *J. Cutan. Med. Surg.* 2009;13:74-81. doi: 10.2310/7750.2008.07092.
61. Breathnach AC, Nazzaro-Porro M, Passi S, Zina G. Azelaic acid therapy in disorders of pigmentation. *Clin Dermatol.* 1989 Apr-Jun;7(2):106-19. doi: 10.1016/0738-081x(89)90061-8. PMID: 2667735.
62. Song M, Mun JH, Ko HC, et al. Korean Red Ginseng Powder in the Treatment of Melasma: An Uncontrolled Observational Study. *J. Ginseng Res.* 2011;35:170-175. doi: 10.5142/jgr.2011.35.2.170.

» PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA HYPERPIGMENTACE

63. Tadokoro T, Bonté F, Archambault JC, et al. Whitening efficacy of plant extracts including orchid extracts on Japanese female skin with melasma and lentigo senilis. *J. Dermatol.* 2010;37:522-530. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00897.x.
64. Khosravan S, Alami A, Mohammadzadeh-Moghadam H, et al. The Effect of Topical Use of Petroselinum Crispum (Parsley) Versus That of Hydroquinone Cream on Reduction of Epidermal Melasma: A Randomized Clinical Trial. *Holist. Nurs. Pract.* 2017;31:16-20. doi: 10.1097/HNP.0000000000000186.
65. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol®. *Phytotherapy Res.* 2002;16:567-571. doi: 10.1002/ptr.1085.]
66. Babbush KM, Babbush RA, Khachemoune A. Treatment of melasma: A review of less commonly used antioxidants. *Int. J. Dermatol.* 2021;60:166-173. doi: 10.1111/ijd.15133.
67. Yi X, Zhao G, Zhang H, et al. MITF-siRNA Formulation Is a Safe and Effective Therapy for Human Melasma. *Mol. Ther.* 2011;19:362-371. doi: 10.1038/mt.2010.263.
68. Lehraiki A, Abbe P, Cerezo M, et al. Inhibition of Melanogenesis by the Antidiabetic Metformin. *J. Investig. Dermatol.* 2014;134:2589-2597. doi: 10.1038/jid.2014.202.
69. Matsui MS, Petris MJ, Niki Y, et al. Omeprazole, a Gastric Proton Pump Inhibitor, Inhibits Melanogenesis by Blocking ATP7A Trafficking. *J. Investig. Dermatol.* 2015;135:834-841. doi: 10.1038/jid.2014.461.
70. Sehgal VN, Verma P, Srivastava G, et al. Melasma: Treatment strategy. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2011;13:265-279. doi: 10.3109/14764172.2011.630088.
71. Arefiev KLB, Hantash BM. Advances in the Treatment of Melasma: A Review of the Recent Literature. *Dermatol. Surg.* 2012;38:971-984. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02435.x.
72. Sarkar R, Garg V, Chugh S. Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2012;78:417-428. doi: 10.4103/0378-6323.98071.
73. Mazurek K, Pierzchała E. Comparison of efficacy of products containing azelaic acid in melasma treatment. *J. Cosmet. Dermatol.* 2016;15:269-282. doi: 10.1111/jocd.12217.
74. Huh SY, Shin JW, NA JI, et al. Efficacy and safety of liposome-encapsulated 4-n-butylresorcinol 0.1% cream

- for the treatment of melasma: A randomized controlled split-face trial. *J. Dermatol.* 2010;37:311-315. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00787.x.
75. Khemis A, Kaiafa A, Queille-Roussel C, et al. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: A randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2007;156:997-1004. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07814.x.
76. Sahu P, Dayal S. Most worthwhile superficial chemical peel for melasma of skin of color: Authors' experience of glycolic, trichloroacetic acid, and lactic peel. *Dermatol. Ther.* 2021;34:e14693. doi: 10.1111/dth.14693.
77. Lim JTE. Frcpi Fams Treatment of Melasma Using Kojic Acid in a Gel Containing Hydroquinone and Glycolic Acid. *Dermatol. Surg.* 1999;25:282-284. doi: 10.1046/j.1524-4725.1999.08236.x.
78. Khunger N, Sarkar R, Jain RK. Tretinoin Peels versus Glycolic Acid Peels in the Treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients. *Dermatol. Surg.* 2004;30:756-760. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30212.x.



1. konference Dermatologie pro praxi

27. 2. 2025
ČESKÉ BUDĚJOVICE



ODBORNÝ GARANT
prim. MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.

MÍSTO KONÁNÍ: Clarion Congress Hotel České Budějovice
Pražská třída 2306/14, 370 04 České Budějovice

Vliv cílené léčby BRAF a MEK inhibitory na imunitní systém u metastazujícího melanomu

MUDr. Linda Řandová¹, doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.^{1,2,3}

¹Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

²Anatomický ústav, 1. LF UK v Praze

³BIOCEV – Biotechnologické a biomedicínské centrum Akademie věd a Univerzity Karlovy ve Vestci u Prahy

Cílená léčba BRAF a MEK inhibitory patří mezi základní pilíře celkové léčby pacientů s BRAF mutovaným melanomem. Navzdory dobré terapeutické odpovědi je tato léčba zatížena brzkým vznikem rezistence. Určitou možností, jak tuto rezistenci překonat, je kombinace cílené terapie a imunoterapie. Samotné BRAF mutované melanomy mají imunosupresivní vlastnosti, které stimuluje nádorové mikroprostředí. Cílená léčba BRAF a MEK inhibitory významně ovlivňuje imunitní nádorové mikroprostředí, které by mohlo podporovat použití kombinované terapie s *checkpoint* inhibitory. Tyto poznatky však zatím nebyly podpořeny v klinických studiích. Práce přináší pohled na současné znalosti ovlivnění imunitního systému cílenou terapií.

Klíčová slova: cílená terapie, BRAF inhibitory, MEK inhibitory, *checkpoint* inhibitory, melanom, imunitní mikroprostředí.

Effect of target therapy with BRAF and MEK inhibitors on the immune system in metastatic melanoma

Target therapy with BRAF and MEK inhibitors is one of the main pillars of treating patients with BRAF-mutated melanoma. Despite a good therapeutic response, this treatment is burdened by early development resistance. A particular possibility to overcome this resistance is the combination of target therapy and immunotherapy. BRAF-mutated melanomas themselves have immunosuppressive properties that stimulate the tumour microenvironment. Target therapy with BRAF and MEK inhibitors significantly affects the immune tumour microenvironment, which could support the use of combination therapy with *checkpoint* inhibitors. However, these findings have not yet been supported in clinical studies. The work provides insight into the current knowledge of the influence of the immune system by target therapy.

Key words: targeted therapy, BRAF inhibitors, MEK inhibitors, *checkpoint* inhibitors, melanoma, immune microenvironment.

Úvod

BRAF inhibitory představují možnost cílené terapie nádorů s přítomnou somatickou mutací genu BRAF V600 (V600E, vzácněji i V600K a V600R). Zavedení této terapie v léčbě metastazujícího melanomu přineslo zlomový okamžik s velkou mírou terapeutických odpovědí. Prvotní nadějně výsledky byly zatíženy brzkým vznikem nádorové

rezistence a selháním terapie. Vemurafenib, první BRAF inhibitor, který byl zaveden do klinického testování ve studii BRIM-3 byl hodnocen oproti monoterapii dakarbazinem. Terapeutická odpověď byla až 53 %, což byla hodnota do té doby nezaznamenaná v léčbě metastazujícího melanomu. Celkové přežití (OS) u pacientů léčených vemurafenibem bylo 13,6 měsíce proti 9,7 měsícům u paci-

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 18th 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:

Centrum nádorové ekologie – výzkum nádorového mikroprostředí v organismu podporujícího růst a šíření nádoru.

Převzato z: Onkologie. 2023;17(2):108-112

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2023

Článek přijat k tisku: 6. 4. 2023

doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

ondrej.kodet@vfn.cz

entů léčených pouze dakarbazinem (míra rizika (HR): 0,70, 95%; interval spolehlivosti (CI): 0,57–0,87, $p = 0,0008$) (1). Vznik nádorové rezistence a selhání této terapie demonstrují data u dlouhodobého sledování, kdy poměr počtu OS v prvním roce léčby byl 56 % pacientů na léčbě vemurafenibem oproti 46 % na terapii dekarbazinem. Ve 4. roce sledování byl tento poměr OS již pouze 17 % pacientů ku 16 % pacientům na terapii dakarbazinem (2). Poměrně záhy byla zveřejněna data klinické studie BREAK-3, ve které byl testován druhý BRAF inhibitor dabrafenib, který zaznamenal podobnou terapeutickou účinnost jako vemurafenib (3). Vzhledem k rychlému nástupu rezistence při terapii BRAF inhibitory (6–9 měsíců) byla hledána cesta k potencování efektu a překonání alespoň některých mechanismů rezistence (4, 5). Proto byla zavedena kombinovaná terapie BRAF a MEK (MEK1/2, trametinib, cobimetinib) inhibitory s cílenou inhibicí v dalším stupni MAP kinázové signalizace (5). Trametinib a cobimetinib patří mezi selektivní reverzibilní inhibitory MEK 1/2 kináz, které jsou součástí MAP kinázové intracelulární signalizace. Jedná se o kinázový protein, který je uložen mezi proteinem BRAF a ERK kinázou. První inhibitor trametinib ukázal významnou účinnost v kombinaci s dabrafenibem ve studii COMBI-D. Cobimetinib byl zkoušen v kombinaci s vemurafenibem ve studii COMBI-V. Obě kombinace ve studiích prokázaly statisticky významné zlepšení celkového přežití a přežití bez progresu oproti monoterapii jen BRAF inhibitory. V dlouhodobém přežití byly výsledky obou studií spojeny (211 ve studii COMBI-D a 352 ve studii COMBI-V). Celková míra přežití do progresu (PFS) byla 21 % (95 % CI, 17–24) po 4 letech a 19 % (95 % CI, 15–22) po 5 letech. Celková míra OS byla 37 % (95 % CI, 33–42) po 4 letech a 34 % (95 % CI, 30–38) po 5 letech. Kompletní terapeutická odpověď byla u 109 pacientů (19%) a byla spojena s dlouhodobým efektem a trváním remise (6). Třetí dvojice BRAF a MEK inhibitorů, resp. encorafenibu a binimetinibu byla testována ve studii Columbus sledující efekt zmíněných inhibitorů oproti monoterapii vemurafenibem či encorafenibem. Medián sledování pro OS byl 36,8 měsíce (95 % CI, 0,47–0,79), medián OS pro kombinaci encorafenibu s binimetinibem byl 33,6 měsíce (95 % CI, 24,4–39,2) ve srovnání

s 16,9 měsíci (95 % CI, 14,0–24,5) při terapii vemurafenibem (HR 0,61; 95 % CI 0,47–0,79; $p < 0,0001$) (7). Tato studie prokázala na zatím nejlepší dlouhodobé výsledky OS pacientů na kombinované terapii BRAF a MEK inhibitory.

Výše popsané studie a znalosti o efektu imunoterapie melanomu *checkpoint* inhibitory nabídl možnost kombinované terapie, která by mohla navodit vyšší míru terapeutických odpovědí a současně prodloužit terapeutickou odpověď u pacientů s BRAF mutovaným melanomem (8). Jednou z těchto kombinací byla studie COMBI-i, která navíc zavedla třetí anti-PD-1 protilátku spartalizumab. Dostupná data z klinické fáze 1 a 2, při sledování 1 rok, byl OS 85,9 % (95% CI, 69–94) a kompletní remise byla pozorována dokonce u 1/3 všech pacientů (9). Tyto výsledky ukázaly na poměrně zajímavé možnosti léčby, ale z posledních uveřejněných dat bohužel vyplývá, že kombinovaná terapie anti-PD-1 s cílenou terapií signifikantně neprodloužila PFS oproti kombinaci placebo a cílené terapie. Medián sledování byl 27,2 měsíce a medián PFS byl v kombinaci 16,2 měsíce oproti 12,0 měsícům v kombinaci jen s placebem (HR, 0,82; 95 % CI, 0,655–1,027; $p = 0,042$). Očekávané PFS po 12 měsících léčby bylo 58 % oproti 50 % pacientů a po 24 měsících terapie 44 % oproti 36 % pacientů. Tyto statistické údaje nepotvrdily původním očekávání a údaje z předchozích fází klinického testování (10). Výsledky této studie ukázaly na nutnost důslednějšího prozkoumání případného vlivu BRAF a MEK inhibitorů na imunitní systém, protože nadále je případná kombinace těchto léčiv jednou z možností k dosažení efektivnější a dlouhodobější terapie u pacientů s přítomnou BRAF mutací.

BRAF mutované nádory indukují imunitní „únikové“ mechanismy

Řada studií naznačuje, že BRAF mutované nádory, včetně melanomu, vytvářejí únikové mechanismy vedoucí k tzv. „cold“ (chudému) imunitnímu nádorovému mikroprostředí, které není schopno vytvořit adekvátní protinádorovou odpověď. BRAF mutované melanomy mohou vytvořit imunosupresivní mikroprostředí, které brání prezentaci nádorových antigenů antigen prezentujícím buňkám, jako jsou

dendritické buňky (DC) a makrofágy, a tak i následné stimulaci T-lymfocytů. Ho a jeho spolupracovníci zjistili, že v počátečních fázích BRAF mutovaných nádorů je snížena exprese IFN gama, TNF alfa, IL-2 a např. exprese CD40L na CD4⁺ nádor infiltrujících lymfocytech (TILs) (11). Signalizace CD40/CD40L a IFN gama jsou zásadní imunologické faktory, které mohou zlepšit diferenciaci DC a pomáhají posílit aktivaci CD8⁺ T-lymfocytů (12). Navíc, nádor infiltrující dendritické buňky (TIDCs) izolované z BRAFV600E/PTEN melanomů nejsou schopny stimulovat proliferaci gp100-specifických (Pmel) CD8⁺ T-lymfocytů (11). V další řadě je snížena polarizace makrofágů M1 fenotypu, které produkují např. cytokiny IL-1 β , IL-12 a pomáhají vytvářet protinádorové mikroprostředí (11–13). Posílené makrofágy s M2 polarizací produkují IL-10 a VEGF a tlumí tak imunitní protinádorovou odpověď (13). Další cestou ovlivnění imunitního systému je adekvátní exprese HLA molekul. MAP kinázová signalizace se ukázala jako dominantní regulátor exprese molekul HLA I. třídy. Bradley a jeho spolupracovníci prokázali, že BRAF mutované melanomy snižují expresi molekuly HLA I. třídy na svém buněčném povrchu prostřednictvím intracelulární posílené signalizace BRAF mutovanou kinázou (14). Celkově tyto výsledky ukazují, že konstitutivní upregulace signální dráhy MAP kinázy mutací genu BRAF může vést k pro-tumorogennímu mikroprostředí s potlačení protinádorové imunitní odpovědi.

Aktivace imunitního systému cílenou léčbou BRAF a MEK inhibitory

Vzhledem ke klinickým možnostem použití kombinované terapie BRAF a MEK inhibitory a po jejich selhání použití imunoterapie *checkpoint* inhibitory je důležité porozumět působení cílené terapie na nádorové imunitní mikroprostředí. BRAF a MEK inhibitory významně indukují protinádorovou imunitní reakci. BRAF inhibitory zvyšují expresi MHC molekul a indukují protinádorovou imunitní odpověď pomocí stimulace CD4⁺ a CD8⁺ T-lymfocytů (15). Situace u MEK inhibitorů je komplikovanější, jelikož jejich samotné podání posiluje spíše imunosupresivní účinky protinádorové imunitní reakce T-lymfocyty aktivací TCR receptoru a následně dochází

k indukci apoptózy nádorově specifických T-lymfocytů. Tento imunopresivní efekt lze blokovat např. použitím agonistů IL-15, který stimuluje T-lymfocyty pomocí aktivace PI3K kinázy (16). V *in vitro* modelování bylo navíc prokázáno, že MEK inhibitor trametinib může inhibovat funkci CD4⁺ T-lymfocytů, který lze blokovat použitím CD3/CD28 protilátek. Některé tyto poznatky nebyly ale potvrzeny v *in vivo* experimentech (17, 18). Obecně platí, že terapie BRAF a MEK inhibitory koreluje s infiltrací T-lymfocytů do nádorů a napomáhá vzniku nádor infiltrujících lymfocytů (TILs). Dostatečná infiltrace nádoru TILs je spojena s lepší terapeutickou odpovědí melanomu na *checkpoint* inhibitory. Zásadní musí být i dostatečná stimulace TILs nádorovými neoantigeny, která by v ideálním případě během cílené terapie BRAF a MEK inhibitory měla být dostatečná (díky rozpadu nádorových buněk). Na druhé straně může docházet k navozené ztrátě především nádorových CD8⁺ T-lymfocytů (snížení efektorové části TILs) a infiltraci nádoru nádorově asociovanými makrofágy (CAMs), což může vést k navození rezistence na imunoterapii u metastatického melanomu (19, 20). V klinických studiích s BRAF inhibitory nebyl prokázán vliv na ovlivnění sekrece prozánětlivých cytokinů (IFN γ , TNF α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10) a jejich koncentrací v séru oproti zdravým dárčům (21), ale dochází k významné aktivaci MAP kinázové signalizace pomocí zvýšené fosforylace ERK kinázy u BRAF nemutovaných buněk (BRAF^{wt}), včetně CD4⁺ a CD8⁺ T-lymfocytů. Tato patologická aktivace se může odrazit v neadekvátní (paradoxní) diferenciaci a proliferaci T-lymfocytů (22). Navzdory těmto znalostem, mechanismy, kterými cílená léčba BRAF a MEK inhibitory ovlivňují fenotyp, funkci T-lymfocytů a formování samotných TILs v nádoru, nejsou zcela ještě pochopeny.

Imunomodulační účinek cílené terapie

Poměrně zajímavý je imunomodulační efekt BRAF a MEK inhibitorů, který je popsán

v některých preklinických, ale i klinických studiích. Tyto studie poukazují na nízkou infiltraci T-lymfocytů u BRAF V600E mutovaných melanomů. Navíc byla prokázána i vyšší hladina imunopresivních faktorů, které se podílejí na ochraně nádorových melanocytů před aktivitou imunitního systému (23–25). Kombinovaná terapie BRAF a MEK inhibitory může navodit změny v imunologickém chování melanomu, které v důsledku vedou k překonání poměrně zásadní imunologické tolerance nádoru (26). Wilmott a jeho kolegové našli překvapivě vyšší zánětlivý infiltrát TILs v biopsiích z melanomů odebraných již po týdnu léčby BRAF inhibitory ve srovnání s původní biopsií ze stejných ložisek před zahájením terapie. Navíc byl prokázán vyšší peritumorózní infiltrát CD8⁺ T-lymfocytů, který koreloval i s redukcí nádorové tkáně při terapii BRAF inhibitory (27). Redukce nádorové tkáně při cílené terapii je spojena s apoptózou a nekrózou nádorových buněk a následným uvolněním nádorových neoantigenů, které mohou účinně stimulovat funkce imunitního systému v protinádorové imunitní odpovědi. Vedle uvolnění antigenů, jako jsou Melan-A/MART-1, glykoprotein-100 (gp100), nebo protein související s tyrozinázou 1 a 2, dochází ke zvýšení sérových hladin cytokinů INF-gama, TNF-alfa a snížení hladiny imunopresivních cytokinů a chemokinů IL-8 a IL-6 (26, 28). Tyto poznatky podporují předchozí znalosti o podpoře TILs v melanomu při cílené terapii a snahu k možné kombinaci imunoterapie a cílené terapie BRAF a MEK inhibitory u melanomu (20). Bohužel se ukazuje, že efekt stimulační imunitní systém při použití cílené terapie se s délkou léčby neprohlubuje, ale naopak snižuje. To ukazují práce srovnávající léčbu BRAF a MEK inhibitory, kde pacienti léčení kombinovanou cílenou terapií při progresi měli v biotických vzorcích nižší infiltrát CD8⁺ T-lymfocytů ve srovnání se vzorky pacientů léčených anti-PD-1 terapií (29). Jednoznačný mechanismus není přesně znám, ale zvažuje

se role nedostatečné imunitní odpovědi v důsledku snížené exprese antigenů diferenciaci melanocytů (tyrozináza, melan-A/MART-1 a CSPG4) (30). Je tedy zřejmé, že BRAF a MEK inhibitory významně modulují nádorové mikroprostředí melanomu, ale i samotné nádorové melanocyty. V důsledku cílené terapie tak dochází k významné změně fenotypu nádorových melanocytů a snížení exprese typických melanocytárních znaků diferenciaci.

Tyto studie by mohly vést i k lepšímu načasování kombinace cílené terapie a imunoterapie s návazností na období největší imunitní aktivace. Možnost kombinace cílené terapie a terapie *checkpoint* inhibitory podporuje i detekce vyšší exprese PD-L1 v melanomech po cílené terapii. Na druhé straně ale dochází k aktivaci signalizace c-Jun a STAT3, která se může podílet na imunitně zprostředkované rezistenci na terapii BRAF inhibitory (31, 32).

Závěr

I když se zdá, že imunoterapie *checkpoint* inhibitory je ideální formou léčby po selhání cílené terapie, jednoznačný efekt nemusí být vždy patrný, a především dostatečně predikovatelný. To je dáno horším celkovým stavem pacienta a často i vyšší mírou generalizace onemocnění po selhání jedné léčebné modality. Tyto poznatky a hypotézy lze opřít i o poslední výsledky studie CPDR (COMBI-i) s kombinací BRAF a MEK inhibitorů a terapie anti-PD-1 spartalizumabem, kde překvapivě nebylo potvrzeno signifikantního prodloužení PFS oproti kombinaci cílené terapie s placebem (10). Kriticky je nutné dodat, že samotný spartalizumab (na rozdíl od nivolumabu a pembrolizumabu) nebyl testován v monoterapii u metastazujícího melanomu a jeho efekt je tedy jen odhadován dle zkušeností s anti-PD-1 protilátkami v terapii melanomu. Určitou možností budoucí kombinované cílené léčby a imunoterapie nabízí provedení sekvenční terapie, která je např. využívána u antibiotické léčby k snížení vzniku antimikrobiální rezistence.

LITERATURA

1. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. [Internet]. 2011;364(26):2507-2516. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1103782>.

2. Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*. 2017;28:2581-2587.

Další literatura u autora
a na www.dermatologiepraxi.cz

Bimekizumab u pacientky s psoriázou a psoriatickou spondylartritidou

MUDr. Marie Policarová

Kožní oddělení, Nemocnice Jihlava, p. o.

Prezentujeme kazuistiku čtyřicetileté pacientky s psoriázou a psoriatickou spondylartritidou, která byla léčená celotělovou fototerapií, methotrexátem. Od března roku 2023 aplikuje biologickou léčbu bimekizumabem s vynikajícím efektem na kožní projevy a dobrým efektem na zmírnění kloubních potíží.

Klíčová slova: psoriáza, psoriatická spondylartritida.

Bimekizumab in patient with psoriasis and psoriatic spondylarthritis

We present the case report of a 40-year-old female patient with psoriasis and psoriatic spondylarthritis, who was treated with whole-body phototherapy, methotrexate. Since March 2023 she is taking bimekizumab with an excellent effect on skin manifestations and a good effect on joint problems.

Key words: psoriasis, psoriatic spondylarthritis.

Úvod

Psoriáza je systémové neinfekční zánětlivé onemocnění s rysy autoimunity a polygenetickou dědičností. Je charakterizovaná rychlou proliferací epidermis, primární eflorescencí je papula nebo plak se stříbřitými šupinami anebo pustula.

U psoriázy dochází k dysfunkci imunitní odpovědi, která vede k zánětlivému procesu. Hlavní podíl má buněčná imunita zprostředkovaná T-lymfocyty. Významný podíl na aktivaci zánětu mají superantigeny, zejména streptokokové (1).

Přehled

Pacientka narozená v roce 1984 má onemocnění psoriázou od 30 let věku.

Výška pacientky je 167 cm, váží 106 kg.

Z anamnézy pacientky jsme zjistili, že lupénkou trpěla její babička z matčiny strany. Pacientka je v péči endokrinologické ambulance pro hypotyreózu, užívá Euthyrox tbl., cestou praktického lékaře je léčená pro hypertenzi a hyperlipidemii, užívá Telmisartan a Rosuvastatin. Pacientka je alergická na pyl

trav a plísň. Pracuje jako dělnice na výrobu houbiček na nádobí.

Ložiska psoriázy byla lokalizovaná ve kštici, na trupu i končetinách. Pacientka pravidelně docházela na regionální kožní ambulanci, kde byla léčená lokálními diferentními i indiferentními eaxterny, dvakrát hospitalizovaná na kožním oddělení Nemocnice Jihlava v roce 2013 a 2014. Zde vždy absolvovala celotělovou fototerapii UVB zářením (311 nm), ve které pokračovala ambulantně.

Od roku 2012 dochází pacientka do revmatologické ambulance pro psoriatickou spondylartritidu. Zprvu užívala Salazopyrin, od května roku 2021 má nasazený methotrexát v počáteční dávce 10 mg/týden, postupně byla dávka navýšena až na 20 mg/týden. Ani při této dávce methotrexátu nedošlo k odhojení psoriázy, pacientka trpěla intenzivním svěděním ložisek lupénky. Nadále přetrvávaly kloubní potíže.

V březnu 2023 byla u pacientky zahájena biologická léčba bimekizumabem (Bimzelx) inj. v dávce 2× 160 mg v týdnu 0,4,8,12,16 a dále pravidelně po 8 týdnech. Pacientka nadále

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 18th 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(2):108-111

<https://doi.org/10.36290/der.2024.020>

Článek přijat redakcí: 5. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 25. 4. 2024

MUDr. Marie Policarová

policarovam@nemji.cz

ŽÁDNÉ KOMPROMISY JEN ZHOJENÁ KŮŽE

PŘÍPRAVEK BIMZELX NABÍZÍ KOMBINACI RYCHLÉHO,
SETRVALÉHO, ÚPLNÉHO ZHOJENÍ KŮŽE SPOLU
S PROKÁZANOU ÚČINNOSTÍ V LÉČBĚ PsA^{*1,2}



*V klinickém hodnocení BE VIVID v 16. týdnu dosáhlo 84 % pacientů koprimárních cílových parametrů odpovědi PASI 90 a IGA 0/1; 58 % pacientů dosáhlo v 16. týdnu odpovědi PASI 100. V poolované analýze údajů z klinických hodnocení BE VIVID, BE READY a BE SURE si 88 % pacientů udrželo odpověď PASI 100 do 52. týdne. V klinickém hodnocení BE RADIANT dosáhlo 4. týdny po první dávce 71 % pacientů odpovědi PASI 75. V klinickém hodnocení BE OPTIMAL dosáhlo v 16. týdnu 43 % pacientů primárního cílového parametru odpovědi ACR 50 a 54 % pacientů si tuto odpověď udrželo do 52. týdne.¹

Bimzelx[®]
(bimekizumab)

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. *Hidradenitis suppurativa (HS):* Léčba aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS. **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. *Hidradenitis suppurativa:* Doporučená dávka pro dospělé pacienty s hidradenitis suppurativa je 320 mg (podaných jako 2 subkutánní injekce po 160 mg) každé 2 týdny do 16. týdne, a poté každé 4 týdny. *Pacienti s nadváhou:* U některých pacientů s ložiskovou psoriázou (včetně psoriatické artritidy s spolu se středně až 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 protřepávat. 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 zvaženo 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, plísňová infekce, infekce uší, infekce virem herpes simplex, orofaryngeální kandidóza, gastroenteritida, folikulitida, vulvovaginální mykocitické infekce (včetně vulvovaginální kandidózy), 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 uchování:** 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 trvající maximálně 25 dnů s ochranou před světlem. Po vyjmutí z chladničky a uchování 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 čísla:** EU/1/21/1575/006. **Datum revize textu:** 19. 4. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci ložiskové psoriázy. V indikaci psoriatická artritida, axiální spondylartritida a hidradenitida suppurativa není přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC BIMZELX[®]; 2. Strober B, Tada Y, Mrowietz U, et al. Bimekizumab maintenance of response through 3 years in patients with moderate[1] to-severe plaque psoriasis: results from the BE BRIGHT open-label.

© UCB Biopharma SRL, 2023. Všechna práva vyhrazena. BIMZELX[®] 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,

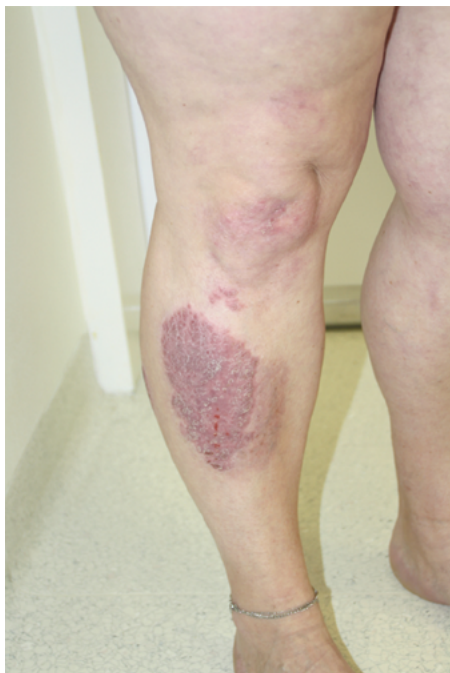
e-mail: info.prague@ucb.com, www.ucb.cz

CZ-BK-2400072 • Datum přípravy: květen 2024



Inspired by patients.
Driven by science.

Obr. 1. Klinický nálezn při zahájení léčby bimekizumabem v 3/2023



užívala methotrexát v dávce 20 mg/týden. Při zahájení terapie byla hodnota PASI score 10,1, DLQI 18. Lokálně aplikována Enstilar pěna, emoliencia.

Při kontrole za měsíc od zahájení biologické léčby pacientka zhojena v oblasti kštiny, na trupu i končetinách docházelo k probedání a oploštování ložisek, která byla bez zašupení. Hodnota PASI score byla 1,6, DLQI 5. Pacientka udávala úplný ústup svědění, s léčbou byla velmi spokojená, nepozorovala žádné vedlejší účinky terapie. Kloubní potíže trvaly beze změny.

V 16. týdnu od zahájení biologické léčby byla psoriáza u pacientky zcela zhojena, pacientka pozorovala i zmírnění kloubních potíží. Hodnota PASI score 0, DLQI 7. Pacientka dochází pravidelně do ambulance biologické léčby po třech měsících. Trvá úplné zhojení psoriázy. Hodnota PASI score nadále 0, hodnota DLQI postupně klesala až na hodnotu 1–2. Kloubní potíže v mírnější intenzitě přetrvávají, zejména bolesti drobných kloubů rukou a loktů.

Diskuze

Bimekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 produkovaná v geneticky upravené linii ovariálních buněk křečička čínské rekonbinantní DNA technologií.

Obr. 2. Klinický nálezn při zahájení léčby bimekizumabem v 3/2023



Obr. 3. Klinický nálezn při zahájení léčby bimekizumabem v 3/2023

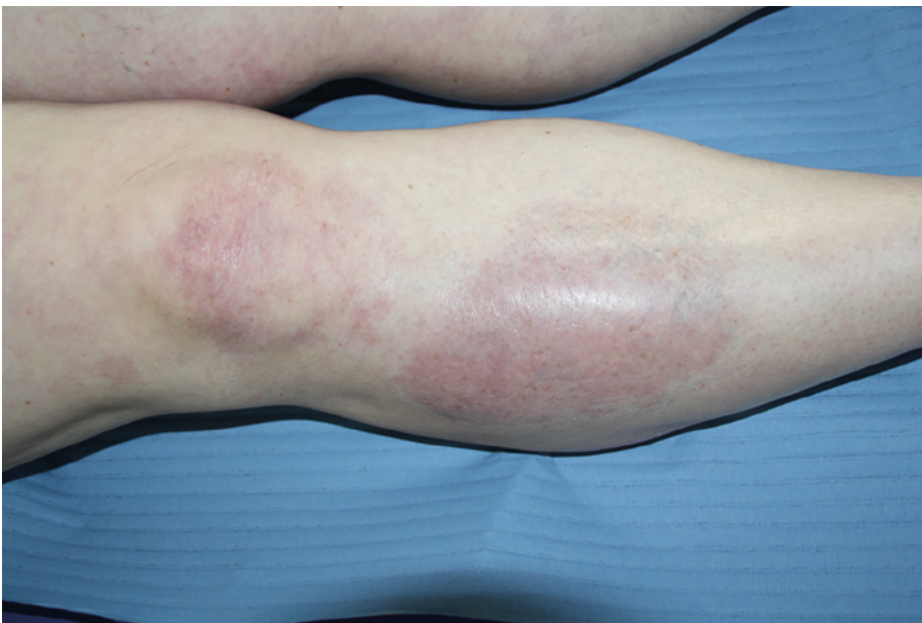


Přípravek Bimzelx je indikován k léčbě středně těžké až těžké formy ložiskové psoriázy u dospělých, u nichž je indikována systémová léčba. Přípravek Bimzelx je indikován, jako monoterapie nebo v kombinaci s methotrexátem, k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých s neadekvátní odpovědí nebo netolerancí na jeden nebo více chorobu modifikujících antirevmatických léků.

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.

U pacientů s psoriatickou artritidou, kteří mají zároveň středně těžkou až těžkou formu ložiskové psoriázy, je doporučená dávka stejná jako u ložiskové psoriázy [320 mg (podávaných jako 2 subkutánní injekce po 160 mg) v 0., 4., 8., 12., 16. týdnu a poté každých 8 týdnů]. Po 16 týdnech se doporučuje pravidelné hodnocení účinnosti, a pokud nelze klinickou odpověď v kloubech zachovat, lze zvážit změnu dávky na 160 mg každé 4 týdny.

Bezpečnost a účinnost bimekizumabu byly hodnoceny u 1 480 pacientů se středně těžkou až těžkou formou ložiskové psoriázy ve třech multicentrických, randomizovaných,

Obr. 4. Kožní nález ve 4. týdnu od zahájení léčby bimekizumabem**Obr. 5.** Kožní nález ve 4. týdnu od zahájení léčby bimekizumabem

placebem a/nebo aktivním komparátorem kontrolovaných studiích fáze 3.

Účinnost a bezpečnost bimekizumabu byly hodnoceny oproti placebo a ustekinu-

mabu (BE VIVID – PS0009), oproti placebo (BE READY – PS0013) a oproti adalimumabu (BE SURE – PS0008).

Účinnost bimekizumabu byla hodnocena s ohledem na celkový vliv na kožní onemocnění, specifické oblasti těla (pokožku vlasů, nehty, dlaně a chodidla), příznaky hlášené pacienty a vliv na kvalitu života.

Léčba bimekizumabem vedla k významnému zlepšení u všech cílových parametrů účinnosti ve srovnání s placebem, ustekinumabem nebo adalimumabem v 16. týdnu.

Účinnost bimekizumabu byla prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, trvání onemocnění, tělesnou hmotnost, výchozí závažnost PASI a předchozí biologickou léčbu. Bimekizumab byl účinný u pacientů dříve exponovaných biologickým léčivům, včetně anti-TNF/anti-IL-17 a u pacientů dosud neléčených systémovou léčbou. Účinnost u pacientů s primárním selháním terapie anti-IL-17 nebyla zkoumána.

Závěr

Při rozhodování o vhodné léčbě psoriázy pro naši pacientku jsme zohlednili i její kloubní potíže charakteru psoriatické spondylartrity, kdy měla zavedenou systémovou terapii methotrexátem s nedostatečným efektem na zlepšení kožního exantému i na redukcii bolestí kloubů. Bimekizumab měl velmi rychlý účinek na odhojení kožních potíží, pacientka měla již měsíc od zavedení terapie minimální zbytková ložiska psoriázy. Ke zmírnění bolestí kloubů docházelo až od čtvrtého měsíce terapie, efekt nadále trvá.

Pacientce se díky zavedené terapii významně zlepšila kvalita života, což je potvrzeno i hodnotami v dotazníku DLQI.

LITERATURA

1. Hercogová J, et. al. Klinická dermatovenerologie 1. díl. Praha: Mladá fronta, 2019; 166-167.
2. SmPC Bimzelx. Available from: www.sukl.cz.

Recidivující impetigo obličeje

MUDr. Paulína Cabalová

Kožní oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

Impetigo je vysoce nakažlivé infekční onemocnění postihující povrchové vrstvy kůže, původcem je nejčastěji zlatý stafylokok či pyogenní streptokok. Nejvyšší prevalenci má onemocnění v dětských kolektivech, vrcholem výskytu onemocnění jsou letní a podzimní měsíce. Nekomplikované infekce léčíme lokálními antibiotiky, v případě závažnějšího průběhu a celkových příznaků využíváme systémová antibiotika. Impetigo se hojí bez jizev, nejčastějšími kožními komplikacemi bývají hyperpigmentace, a to zejména v letních měsících.

Klíčová slova: meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, impetigo, antibiotická léčba.

Recurrent impetigo faciei

Impetigo is a common infection of the superficial layers of the epidermis which is highly contagious, commonly caused by *Staphylococcus aureus* or *Strep. pyogenes*. The prevalence is highest among the little children attending daycare centers, the peak incidence is during summer and fall. Treatment of non-complicated infections involves topical antibiotics, in cases of systemic signs of infection, systemic oral antibiotic treatment is used. Impetigo is often self-limiting and resolves without scarring, the most common complication, especially during summer, is hyperpigmentation of the skin.

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, impetigo, antibiotic therapy.

Popis případu

80letý pacient byl léčen za hospitalizace v říjnu 2023 pro rozsáhlé impetigo obličeje, uší a šíje (Obr. 1). Projevy impetiga menšího rozsahu měl na obličeji pacient od srpna 2023, vystřídal několik dermatologických ambulancí, po lokálních antibioticích se ložiska rychle zhojila, avšak vždy s recidivou projevů po několika dnech od vysazení léčiv. Dle slov pacienta se jednalo o třetí recidivu, impetigo bylo u něj poprvé léčeno v roce 2020, poté 2021, pokaždé se zhojilo na lokální antibiotické léčbě. Pacient se v čase onemocnění léčil pouze s vysokým krevním tlakem dvoukombinací antihypertenziv, neudával žádné alergie, v anamnéze neměl onkologickou diagnózu či imunodeficit. Jeho manželka ve společné domácnosti se v té době s impetigem ani jinou infekcí neléčila.

Dva měsíce před hospitalizací byl pacient léčen ambulantně, pro malý rozsah postižení nejdříve empiricky zvolenými lokálními anti-

biotiky (kyselina fusidová a mupirocin v masti) v kombinaci s používáním antibakteriálního mýdla a antiseptických obkladů. Při opakujících se atakách byl přeléčen celkovými antibiotiky (kotrimoxazol p. o., následně cefuroxim-axetil p. o.) do očí aplikoval antibiotické a kortikosteroidní kapky. Po výraznějším zhoršení, kdy byla provedena kultivace ze stěru ložisek, se jako agens potvrdil meticilin-rezistentní zlatý stafylokok (MRSA). Kultivační nálezy byly konzultovány s mikrobiologem a pacientovi bylo doporučeno celkové přeléčení linezolidem per os v kombinaci s mupirocinem nebo chloramfenikolem v masti na ložiska obličeje a tobramycinem v kapkách do očí, vše po dobu deseti dnů. K eradikaci případného nazálního nosičství zlatého stafylokoka byla doporučena nosní masť s mupirocinem. Celkovou léčbu linezolidem pacient odmítl pro vysoký doplatek, proto mu byla předepsána pouze léčba lokální. Po několika dnech

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 18th 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(2):112-114

<https://doi.org/10.36290/der.2024.021>

Článek přijat redakcí: 27. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 3. 2024

MUDr. Paulína Cabalová

paulina.cabalova@fno.cz

došlo k rozšíření kožního nálezu na celý obličej, na uši, krk a zátylek a byl přijat k léčbě za hospitalizace (Obr. 2).

U pacienta nebyly přítomny žádné celkové známky infekce, neměl zvětšené regionální lymfatické uzliny, hodnoty krevního obrazu a zánětlivých parametrů byly zcela v normě. Kultivací byl opětovně potvrzen MRSA, citlivý na všechna běžně používaná lokální antibiotika a pro absenci známek celkové infekce byla zvolena intenzivní lokální léčba dle předchozích doporučení mikrobiologa.

K odstranění krust jsme použili obklady s roztokem polihexanidu, k podpoře hojení

Obr. 1. Lokální nález v den přijetí do lůžkové péče



a dezinfekci zásaditý antibakteriální gel a na ložiska impetiga jsme dvakrát denně aplikovali 4% chloramfenikol v masti. Do očí jsme aplikovali třikrát denně tobramycinové kapky a pacient pokračoval v nanášení nazálního mupirocinu do obou nosních dírek. Na této léčbě došlo k velmi rychlému hojení, po šesti dnech léčby přetrvávaly již pouze hyperpigmentovaná ložiska krku a šíje, jinak byl pacient zcela bez kožních projevů (Obr. 3).

Vzhledem k rychlému zhojení jsme měli podezření na zdroj infekce v domácím prostředí, který velmi pravděpodobně perzistoval a způsoboval opakující se ataky impetiga. Pacient byl při propuštění domů poučen o nutnosti hygienických opatření včetně likvidace holíčích strojků a dalších osobních potřeb, které přicházely po celou dobu infekce do kontaktu s jeho kůží.

Diskuze

Impetigo je bakteriální infekční kožní onemocnění způsobené zlatým stafylokokem, pyogenním streptokokem, nebo velmi vzácně jinými beta-hemolytickými streptokoky (skupina A, C a G). U nebulózního impetiga je v 80 % původcem *S. aureus*, v 10 % *Strep. pyogenes* a v 10 % kombinace obou. U bulózního impetiga je původcem vždy *S. aureus* produkující exfoliatin nebo epidermolytický toxin A nebo B (1, 2).

Je nejčastějším kožním infekčním onemocněním dětského věku, pro svou vy-

sokou infekčnost však může postihovat pacienty všech socioekonomických vrstev bez ohledu na věk a přidružené diagnózy. Predisponujícími faktory vzniku impetiga je přítomnost jiných kožních nemocí, typicky atopický ekzém, případně svrab, u kterých je porušena kožní bariéra, dalšími skupinami, více ohroženými vznikem a těžkým průběhem impetiga, jsou polymorbidní pacienti, pacienti s imunodeficitem a lidé s nízkým hygienickým standardem (1, 2).

Diagnózu impetiga stanovujeme podle typického klinického obrazu, při refrakterním onemocnění, recidivách a závažném průběhu volíme kultivaci. Při průkazu *Strep. pyogenes* je vhodné za 2–4 týdny po prodělaném onemocnění stanovení hladin ASLO protilátek, případně odběr moči k vyloučení možné poststreptokokové glomerulonefritidy (1, 2). Tato komplikace se však rozvine jen asi v 5 % a to zejména u dětských pacientů (2).

Projevy nebulózního impetiga začínají jako drobné vezikuly nebo pustuly, rychle praskají a pokrývají se medově žlutými krustami. Projevy jsou nebolestivé, při nekomplikovaném průběhu bez celkových příznaků, regionální lymfadenopatie bývá až v 90 % případů. U bulózního impetiga vidíme plihé, číré nebo zkalené puchýře, které jsou lokalizovány především v intertrigách, často s progresí i na břicho. Buly jsou izolované nebo ve skupinkách, často se satelitními ložisky. Při nekomplikovaném průběhu trvá onemocnění

Obr. 2. Rozsah postižení před léčbou za hospitalizace v říjnu 2023



Obr. 3. Pacient po 6 dnech léčby



7–10 dní a vzhledem k tomu, že projevy nepronikají dermoepidermální juncí, se odhojuje bez zjív.

Diferenciální diagnóza u nebulózního impetiga zahrnuje virové exantémy, varicellu, herpes zoster, herpes simplex, kožní mykózy. U bulózního impetiga může dojít k záměně s popáleninou, reakcí na poštipání hmyzem, kontaktní dermatitidou, vzácněji s dermatitis herpetiformis Duhring, pemphigem, nebo pemphigoidem (1, 2).

Léčba nekomplikovaných případů je lokální, po odstranění krust keratolytiky, aplikujeme 3× denně po dobu 5–7 dnů antibiotické masti (mupirocin, kyselinu fusidovou, neomycin/bacitracin), nebo magistraliter chloramfenikolovu mast (1). Celkovou léčbu volíme u rozsáhlých či recidivujících forem, u pacientů s imunopresí nebo systémovými známkami infekce. U stafylokokových infekcí nebo infekce bez prokázání agens amoxicilin/kyselina klavulanová (1 g, u dětí dle hmotnosti, à 8–12 hodin po dobu 5–7 dnů). U streptokokových infekcí je lékem volby vždy penicilin (fenoxymetylpenicilin 1,5 MIU, u dětí dle hmotnosti, à 8 hodin po dobu 5–7

dnů), při alergii na penicilinová antibiotika je v obou případech doporučen klindamycin (300–600 mg, u dětí dle hmotnosti, co 6–8 hodin po dobu 5–7 dnů) (3).

MRSA a impetigo

Při kultivační pozitivitě MRSA je jednoznačně doporučena konzultace s lékařem regionálního mikrobiologického střediska, do jehož laboratoře jsme vzorek odesílali ke kultivaci, který doporučí nejvhodnější antibiotickou léčbu dle aktuální epidemiologické situace v dané oblasti. Výskyt nového případu infekce meticilin-rezistentním stafylokokem podléhá povinnému hlášení, které v čase tvorby článku, při laboratorním nálezu spadá do kompetence mikrobiologa (3, 5). Léčba MRSA pozitivního impetiga se nijak neliší od léčby běžného stafylokokového impetiga, bývá dobrá citlivost na většinu běžně používaných antibiotik k lokální aplikaci, při podání celkové antibiotické léčby se jednoznačně řídíme výsledkem kultivace, v případě, že tuto nemáme k dispozici, je empiricky nejvhodnější předepsat klindamycin (2, 4). Preventivní intranazální dekontaminace pro eliminaci no-

sičství zlatého stafylokoku při recidivujícím impetigu platí ve stejné formě i pro kmeny MRSA. Aplikujeme nazální formu mupirocinu 2× denně po dobu 5 dnů (2, 3). Dlouhodobá aplikace při opakovaném pozitivním výtěru však není indikovaná, Australská studie publikovaná v roce 2014 nepotvrdila možnou asociaci mezi nazálním nosičstvím a kožními infekcemi způsobenými zlatým stafylokokem u dětí (6).

Závěr

Impetigo je častým, ve většině případů nekomplikovaným sezónním onemocněním. Malé léze se obvykle spontánně vyléčí do 10 dnů bez podání antibiotik, k urychlení průběhu nemoci však využíváme antibiotickou lokální či systémovou léčbu, při zjištění pozitivitě MRSA léčíme vždy po konzultaci s mikrobiologem.

Prevenčí infekce je adekvátní hygiena pro zabránění autoinokulace nebo přenosu mezi osobami a odstranění případných rezervoárů patogena například v hygienických potřebách, tak jak tomu pravděpodobně bylo i v případě našeho pacienta.

LITERATURA

1. Polášková S. Impetigo vulgaris. Dermatol. praxi. 2008;2(2):60-62.
2. Nardi NM, Schaefer TJ. Impetigo. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430974/>.
3. Žemličková H, Halačová M, Nyč O, et al. Impetigo. Dopor-

ručené postupy. In: splm.cz [Internet]. 2023 Oct 09. [cited 2024 Feb 18]. Available from: <https://www.splm.cz/doporucene-postupy>.

4. Hartman-Adams H, Banvard C, Juckett G. Impetigo: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2014 Aug 15;90(4):229-35. PMID: 25250996.

Další literatura u autorky
a na www.dermatologiepropraxi.cz

Rosacea fulminans

MUDr. Gabriela Takáčová, MBA, prof. MUDr. Jagienka Jautová, PhD., MBA

Klinika dermatovenerológie, UPJŠ LF a UNLP, Košice

Rosacea je chronické zápalové ochorenie kože, lokalizované predovšetkým v centropáciálnej lokalite. V etiopatogenéze sa uplatňuje dysregulácia nervového a vasculárneho systému, porucha bariérovej funkcie kože a vrodenej imunity. Vzhľadom na lokalitu a možnú závažnosť prejavov, ochorenie zasahuje výrazným spôsobom do kvality života pacienta. Demonstrujeme kazuistiku 23-ročnej pacientky s histologicky potvrdenou diagnózou rozacey (papulo-pustulózný variant), u ktorej došlo v priebehu terapie k rozvoju fulminantnej formy. Poukazujeme na dôležitosť komplexného menežmentu s ohľadom na formu a fázu ochorenia.

Kľúčové slová: rosacea, rosacea fulminans, ivermektín, izotretinoín.

Rosacea fulminans

Rosacea is a chronic inflammatory skin disease, localized primarily in the centrofacial area. Dysregulation of the nervous and vascular system, dysruption of the skin barrier function and innate immunity are crucial in etiopathogenesis. Due to the location and possible severity of the symptoms, the disease significantly affects the patient's quality of life. We demonstrate the case report of a 25-year-old patient with a histologically confirmed diagnosis of rosacea (papulo-pustular variant), who developed a fulminant form during therapy. We point out the importance of complex management regarding the form and stage of the disease.

Key words: rosacea, rosacea fulminans, ivermectin, isotretinoin.

Úvod

Rosacea je chronické zápalové ochorenie pilosebaceózne jednotky, s lokalizáciou prejavov na tvári, predovšetkým v centrálnej časti, s prevalenciou 2–22 %. Ochorenie sa najčastejšie vyskytuje u žien vo veku 20–30 rokov. Rosacea fulminans bola pod názvom pyoderma faciale popísaná v roku 1940, no v tej dobe sa považovala za formu akné. Až od roku 1992 sa ochorenie považuje za zriedkavú formu rozacey. Prejavuje sa náhle vznikom papúl, pustúl, nodulov, fistúl a abscesov v predilekčnej lokalite. Súčasne je prítomný edém a erytém. Etiológia ochorenia je multifaktoriálna. Základom diagnostiky je klinický obraz a anamnéza. Pri diagnostických nejasnostiach je vhodné realizovať biopsiu s následným histologickým vyšetrením. Cieľom terapie je zmiernenie prejavov a zníženie

počtu exacerbácií a zlepšenie kvality života pacienta (1, 2, 3, 4, 5).

Popis prípadu

V našej kazuistike predstavujeme (v čase stanovenia diagnózy rozacey) 23-ročnej pacientku, u ktorej došlo k rozvoju fulminantnej formy v priebehu terapie. V úvode ochorenia pacientka udávala recidivujúce prejavy v oblasti líc prevažne vo forme papúl a papulo-pustúl (Obr. 1). Subjektívne udávala pálenie a pruritus v mieste lézií. Iné systémové prejavy neboli prítomné. Vzhľadom na údaj o možnom zhoršovaní prejavov po aplikácii určitých typov kozmetiky a po nosení respirátora (vzhľadom na kovidové obdobie) bola u pacientky zvažovaná aj diagnóza kontaktnej alergickej dermatitídy, prípadne v koincidencii s diagnózou roza-

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 18th 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(2):115-117

<https://doi.org/10.36290/der.2024.022>

Článok prijat redakci: 3. 3. 2024

Článok prijat k tisku: 31. 3. 2024

MUDr. Gabriela Takáčová

gabi.takacova@gmail.com

Obr. 1. Papuly a papulo-pustuly na lícach v úvode ochorenia

cey. U pacientky bola zahájená celková liečba p. o. metronidazolom v dávke 250 mg à 12 hodín. Do liečby boli pridané nesedatívne antihistaminiká (bilastin p. o. v dávke 10 mg 1x denne). Lokálne bol aplikovaný krém s obsahom kyseliny fusidovej. V pláne boli podľa vývoja prejavov aj epikutánne testy. Vzhľadom na minimálny efekt danej terapie bola u pacientky realizovaná priebojníková biopsia z papuly v oblasti čela s následným histologickým vyšetrením. Histologické vyšetrenie potvrdilo supponovanú diagnózu rozacey – papulopustulózný variant. Na základe výsledku histologického vyšetrenia bol do liečby pridaný krém s obsahom ivermektínu, s odporúčanou aplikáciou 1x denne. Po ukončení liečby bol nález na tvári dlhodobo stabilizovaný, pri miernej exacerbácii bola liečba v monoterapii krémom s obsahom ivermektínu dostatočná. O niekoľko mesiacov neskôr sa pacientka dostavila na vyšetrenie pre výrazné zhoršenie prejavov rozacey. Na tvári dominoval výsev pustúl, papúl a difúzneho erytému (Obr. 2). Do liečby bol opäť pridaný p. o. metronidazol v dávke 250 mg à 12 hodín, krém s obsahom ivermektínu. Stav sa na uvedenej liečby zhoršil, preto bol do liečby pridaný doxycyklín v dávke 200 mg 1x denne. Po zahájení uvedenej terapie došlo u pacientky k výraznému zhoršeniu lokálneho nálezu, so vznikom veľkého počtu pustúl, s výrazným erytémom, opuchom, subjektívnym pálením, bolestivosťou lézií, celkovou slabosťou a febrilitou (Obr. 3, 4). Prejavy vyhodnotené ako rosacea fulminans, a podľa odporúčaní bol do

Obr. 2. Papuly, papulo-pustuly a difúzny erytém pri exacerbácii prejavov

liečby pridaný p. o. steroid (prednizón v dávke 1 mg/kg/deň), spolu s gastroprotektívami. Liečba p. o. metronidazolom bola ukončená, v celkovej liečbe p. o. doxycyklínom pacientka pokračovala. Klinický nález sa zlepšil a preto sa retrahovala dávka p. o. steroidu až do vynechania. Po ukončení liečby doxycyklínom bola u pacientky zahájená p. o. liečba izotretinoínom (off label) v nízkej dávke 10 mg denne. Liečba trvala 3 mesiace, po ukončení terapie bola tvár pacientky kompletne bez zápalových prejavov, na lícach s atrofickými jazvami po odhojených prejavoch pri fulminantnej forme. Aktuálne je stav pacientky dlhodobo stabilizovaný a ochorenie je v remisii.

Diskusia

Rosacea fulminans sa väčšinou vyskytuje u mladých žien, akou je aj naša pacientka. Z celkových príznakov boli u našej pacientky prítomné subfebrility, čo podporuje diagnózu fulminantnej formy. V rámci komplexnosti multifaktoriálnej etiológie sa uplatňuje neurovaskulárna dysregulácia, abnormality vrodenej imunity a porucha bariérovej funkcie kože. Medzi známe spúšťače patrí slnečné žiarenie, kolonizácia *Demodex folliculorum*, pravdepodobne aj charakter bak-

Obr. 3. Početné pustuly, erytém, opuch pri rosacea fulminans**Obr. 4.** Početné pustuly, erytém, opuch a očné postihnutie pri rosacea fulminans

teriálneho osídlenia čreva, teplé podnebie a horúci kúpeľ, stres, konzumácia pikantných a teplých nápojov. Medzi ďalšie provokačné faktory patria kozmetické prípravky obsahujúce fluór, fyzická aktivita, niektoré lieky. Niektoré potraviny (s vysokým obsahom histamínu) vyvolávajú erytém tváre aj u ľudí, ktorí rozaceou netrpia. K rozvoju danej formy ochorenia môže dôjsť aj po započatí celkovej

terapie pre nefulminantú formu, v našom prípade krátko po začiatku terapie p. o. metronidazolom a doxycyklínom. Klinický obraz jednotlivých foriem sa líši. Medzi základné dôsledky jednotlivých etiopatogenetických dejov patrí erytém tváre, chronický zápal a fibróza. Podľa súčasnej klasifikácie sú známe 4 typy rozacey:

- Erytematoteleangiektatický
- Papulo-pustulózný
- Fymatózný
- Okulárny

Iná klasifikácia (podľa fenotypu) delí rozaceu na typ:

- Granulomatózný
- Rosacea fulminans
- Perzistujúca edematózna rozacea (Morbus Morbihan) (1, 2)

LITERATÚRA

1. Benáková, N. Moderní farmakoterapie v dermatologii. Praha: Maxdorf; 2023:374-376.

2. Coutinho JC, Westphal DC, Lobato LC, et al. Rosacea fulminans: unusual clinical presentation of rosacea. An Bras Dermatol. 2016 Sep-Oct;91(5 suppl 1):151-153. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164943. PMID: 28300926; PMCID: PMC5325025.

Základom diagnostiky je klinický obraz a anamnéza. Pri diagnostických nejasnostiach je vhodné realizovať biopsiu s následným histologickým vyšetrením. V rámci širšej diferenciálnej diagnostiky je potrebné uvažovať o diagnózach ako seboroická dermatitída, lupus erythematosus, chronická lymfatická leukémia, kožné lymfómy a pseudolymfómy, granulómy z cudzích telies, scleredema Buschke, syfilis, tuberkulóza, akneiformné exantémy, fotoalergická dermatitída, polymorfná solárna erupcia, polycytemia vera, facies mitralis, karcinoid, dermatomyozitída a iné (1, 2, 3). Cieľom terapie je zmiernenie prejavov a zníženie počtu exacerbácií. Dôraz sa kladie na zlepšenie kvality života pacienta. Liečba fulminantnej formy vyžaduje špeciálny prístup. Odporúča sa liečbu zahájiť perorálnym kortikoidom (prednizón v dávke 1 mg/kg/deň) po dobu

1 týždňa, kým nedôjde k zmierneniu prejavov. Následne sa do liečby pridáva izotretinoín v dávke 0,2–0,5 mg/kg/deň. V nasledujúcich 2–3 týždňoch sa odporúča pomalá retrakcia dávky kortikoidu až do vynechania. V lokálnej terapii sa používajú liečivá s protizápalovým účinkom (ichtamol, krátkodobo steroidy, antibiotiká) (1, 2, 3, 4, 5).

Záver

Rosacea je chronická tvárová zápalová dermatóza s nejasnou etiológiou a heterogénnymi prejavmi. Pre výber vhodnej terapie je kľúčová správna diagnostika jednotlivých subtypov ochorenia. Vzhľadom na pomerne raritný výskyt fulminantnej formy je potrebné o diagnóze uvažovať pri torpidnom priebehu už preexistujúcej rozacey a u pacienta nasadiť promptnú a efektívnu terapiu.

3. Slušná M, Tóthová M, Duchoňová M. Komplexná liečba rozacey. Dermatol. prax. 2022;16(4):134-140 [cited 2024 March 3]. Available from: <https://www.solen.sk/sk/casopisy/dermatologia-pre-prax/komplexna-liecba-rozacey>.

4. Kozárová A, Rajcigelová T. Terapeutické možnosti rosacey. Dermatol. prax. 2018;12(4):171-174 [cited 2024 March

3]. Available from: <https://www.solen.sk/index.php/sk/casopisy/dermatologia-pre-prax/terapeuticke-moznosti-rozacey>.

5. Pánková R. Rosacea. Dermatol. Prax. 2017; 11(1): 6-11 [cited 2024 March 3] Available from: <https://www.solen.cz/pdfs/der/2017/01/02.pdf>.

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



SUPPLEMENTUM

ZAZNĚLO NA 16. KONFERENCI DERMATOLOGIE PRO PRAXI V OLOMOUCI

18. DUBNA 2024

Central Park Flora, Olomouc

Oplachové a obkladové roztoky v hojení ran

Mgr. Markéta Koutná, Ph.D.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a Ambulance hojení ran Geriatrické kliniky, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Spektrum roztoků určených k ošetření a léčbě ran se neustále rozšiřuje a v současné době čítá kolem dvou desítek názvů s obsahem rozličných terapeutických látek. V klinické praxi zdravotníci ztrácejí přehled v indikacích jednotlivých roztoků a v rozdílech mezi nimi. Příspěvek se zaměřuje na rozdělení jednotlivých roztoků do skupin s jejich charakteristikami týkající se obsahu účinné látky, působení na patogeny, kontraindikace, expozičního času, pH a dalších vlastností včetně způsobu aplikace.

Klíčová slova: roztoky, hojení ran, pH, biofilm, expoziční doba.

Irrigation and poultice solutions in wound healing

The spectrum of solutions intended for the treatment and healing of wounds is constantly expanding and currently includes around two dozen names containing various therapeutic substances. In clinical practice, health professionals lose track of the indications of individual liquid solutions and the differences between them. The contribution focuses on the division of individual solutions into groups with their characteristics regarding the content of the active substance, action on pathogens, contraindications, exposure time, pH and other properties, including the method of application.

Key words: solutions, wound healing, pH, biofilm, exposure time.

Úvod

Roztoky určené k ošetřování a léčbě ran mají svůj reálný základ v hluboké historii. Literatura předkládá informace o používání tekutin, které v současné době používáme v potravinářství. Ve starověku však měly tyto prostředky své logické opodstatnění. Podobné či stejné informace byly předávány různou cestou a najdeme je ve vyspělých kulturách oné doby (Egypt, Arábie, Indie, Čína, aj.). Například Řekové v hojení ran zdůrazňovali čistotu, proto používali k odstranění nečistot z rány vodu, často zahřátou a k hojení ran víno (sladké), ocet pro baktericidní účinek, mléko pro obsah imunoglobulinů (rozkladem laktózy vzniká kyselina mléčná, která má antiseptické účinky) (1). Sumerové, kromě jiných látek, používali k hojení ran pivo. Pivo obsahuje minerály, alkohol, aminokyseliny, vitaminy, chmelové látky s bak-

teriostatickým efektem, sacharidy a další (nutriční vlastnosti piva) (2).

Typy roztoků a způsob aplikace prochází vývojem v závislosti na chemickém složení prostředků a výzkumu v hojení ran. Ještě v nedávné době se běžně v léčbě ran různých etiologií používaly prostředky, které ve své době měly svůj léčebný účinek (Rivanol, Chloramin B, Persteril), ale dnes je můžeme považovat za obsoletní. Roztoky sloužily hlavně u rozsáhlých a komplikovaných ran k dlouhodobé lokální terapii. S jejich používáním byla spojena vyšší spotřeba materiálů a nepřímé náklady za použité rukavice k převazu, sterilní gázu, obinadla, podložky, náplasti. Výměna několikrát denně byla náročná pro personál, obtěžující pro pacienta. Dnes je tento způsob léčby možné nahradit například podtlakovou terapií.

Stryja (3) rozdělil použití některých roztoků na méně vhodné roztoky (roztoky s obsa-

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 18th 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(2):118-122**

<https://doi.org/10.36290/der.2024.023>

Článek přijat redakcí: 19. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 9. 5. 2024

Mgr. Markéta Koutná, Ph.D.

Marketa.Koutna@vfn.cz

hem jódu, fyziologický roztok, hypermangan, 3% kyselina boritá) a rozhodně nevhodné (Persteril 0,01%, Chloramin B solution 1%, Rivanol 0,1–2%, Peroxid vodíku 1–2%).

Roztoky a jejich úloha v hojení ran

Roztoky v léčbě ran jsou používány za účelem léčebným nebo diagnostickým, a to k oplachu rány, výplachu, proplachu (laváž), ponoru, k obkladu nebo instilaci. Roztok, použitý ve formě obkladu na spodinu rány využíváme v podstatě ve dvou krocích. Jednak pro mechanický účinek k odstranění zbytků krytí, devitalizované tkáně a prostředků (masť, pasty) použitých v okolí rány a v druhém kroku k narušení struktury biofilmu.

Tabulka 1 předkládá souhrn současných roztoků (2024) s obsahem základní aktivní látky. Škála roztoků určených k obkladům se stále rozrůstá, a pro orientaci a další výběr použití je možné je rozdělit podle několika parametrů: obsahu aktivní látky, mechanismu účinku, pH, expozice, cytotoxicity, stability po otevření balení, objemu, způsobu aplikace, praktičnosti, ceny a dostupnosti. Podle mechanismu účinku rozdělujeme roztoky do skupin na superoxidované, se singletovým kyslíkem a na antiseptické. Mechanismus účinku u superoxidovaných roztoků je založen na silné oxidaci volným kyslíkovým iontem, který způsobí fyzikální poškození buněčné membrány mikroorganismů (Aqvitox D, Aspirox, DebriaEcaSan Alfa, Granudacyn, Microdacyn 60). Roztoky se singletovým kyslíkem na sebe váží elektrony z membrán bakterií, virů, kvasinek a plísní, a tím dochází k fyzikálnímu poškození struktury celých mikroorganismů (Actimaris sensitive, Actimaris forte). Antimikrobiální látka u roztoků (Lavanid 1, Lavanid 2, Octenilin, Octenisept, Nawalution, Prontosan, Actolind, Hydroclean) se naváže na povrch mikrobiální buňky, neutralizuje jejich náboj, pronikne do buňky a zničí její membránu.

Roztoky a pH rány

Přirozené pH pokožky je kyselé a její rozsah je 4–5,5. Udržování tohoto pH je nezbytné pro zachování rovnováhy kožní flóry a pro zamezení množení patogenů. Hodnota pH v ráně přímo i nepřímo ovlivňuje všechny biochemické reakce, které

Tab. 1. Výběr oplachových a obkladových roztoků v České republice v roce 2024

Název	Složení
Aqvitox D	voda 99,8 %, kyselina chlorná (< 0,03 %), chlornan sodný (< 0,03 %), chlordioxid (0,0001 %), chlorid sodný (0,1 %).
ASPIROX wound sol.	voda, chlornan sodný/kyselina chlorná < 0,08 % (elektrochemicky aktivovaný minerální solný roztok)
DebriaEcaSan alfa	99,8 % voda, 0,2 % kyselina chlorná, chlornan sodný, chlordioxid, chlorid sodný, peroxid vodíku, ozón
Granudacyn	voda, chlorid sodný, kyselina chlorná + chlornan sodný (50/50)
Microdacyn	ultra čistá voda, chlorid sodný, chlornan sodný (0,004 %) kyselina chlorná (0,004 %), kontrolované kyslíkové radikály
ActiMaris sensitive	voda s mořskou solí (1,2 %), NaOCl (0,04 %), aktivní kyslík (1 O ₂) a HClO (0,0044 %)
ActiMaris forte	voda s mořskou solí (3 %), NaOCl (0,2 %), aktivní kyslík (1 O ₂)
HydroClean sol	vodný roztok poloxameru a polyhexanidu
Lavanid 1	sterilní, Ringerův roztok (izotonní roztok elektrolytu sestávající z chloridu sodného, chloridu draselného, chloridu vápenatého 2 H ₂ O, injekční vody), macrogol, polyhexanid 0,02 %
Lavanid 2	Sterilní, Ringerův roztok (izotonický roztok elektrolytů složený z chloridu sodného, chloridu draselného, dihydrátu chloridu vápenatého a vody pro injekci), makrogol, 0,04 % polyhexanid
Actolind	100 g obsahuje 0,1 g polyhexanidu, poloxamer a přídatnou látku
Prontosan	purifikovaná voda, povrchově aktivní látka betain, 0,1% polyaminopropyl biguanidin (polihexanid)
NaWAlution	aqua purificata, Cocamidopropyl Betaine, Polyaminopropyl Biguanide, stopové prvky (zinek, železo)
Octenilin	aqua valde purificata, alycerin, ethylhexylglycerin, Octenidine HCl
Octenisept	octenidindihydrochloridum, phenoxyethanoluma 20 mg v 1 g vod. roztoku. kokamidopropylbetain, natrium-glukonát, glycerol 85%, chlorid sodný, roztok hydroxidu sodného 100 g/l, čištěná voda

v ní během léčebného procesu probíhají. Důležitá je také hodnota pH pro metabolismus během hojení ran, a proto je podstatným parametrem pro terapeutické intervence v péči o rány.

Neporušená pokožka uvolňuje kožní maz, který vytváří kyselý povlak s pH mezi 4–6,5. Tato mírně kyselá, přirozená antibakteriální látka poskytuje ochranu, která zabrání růstu mikroorganismů a podporuje růst epitelů. V lidském organismu existují různé systémy, tzv. pufry, které stabilizují tkáňové pH. Patří mezi ně proteiny, které vážou a uvolňují H⁺ ionty, aby udržely rovnováhu.

Když dojde k poranění kůže (akutní rána), pH se zvyšuje a rána má tendenci mít neutrální pH nebo alkalické kolem 5,8–6,6. Bylo zjištěno, že během hojení akutní rány má fyziologická acidóza významný vliv na proliferaci fibroblastů. Chronické rány (deku-bity, ulcerace dolních končetin, nehojící se rány aj.) mají pH 7,15–8,9. Epitelizace je naopak spojena se snížením pH směrem ke kyselému prostředí (4).

Zvláště u nehojících se ran se hovoří o účinnosti roztoků k narušení struktury biofilmu, a tím ovlivnění množství patogenů

Tab. 2. pH jednotlivých názvů roztoků určených k hojení ran

Aqvitox D	7,5
Aspirox wound solution	6,8–8,5
DebriaEcaSan Alfa	7–7,5
Microdacyn 60	6,88
Granudacyn	6,78
ActiMaris sensitive	8,5
ActiMaris forte	9,8
Octenilin	5,4
Octenisept	6–6,5
Lavanid 2	8,60
Actolind	5–7,5
Prontosan	6–8 při 20 st. °C
NaWAlution	2–3

v ráně (5). Skupina odborníků v dokumentu doporučuje používání antiseptických roztoků obsahujících surfaktanty nebo roztoky s neutrálním pH. Surfaktant je povrchově aktivní látka, která snižuje povrchové napětí a pomáhá k rozpouštění a odstranění biofilmu nebo devitalizovaných tkání. K tomuto účelu se naopak nedoporučují roztoky obsahující Povidon-jód nebo peroxid vodíku.

Proces hojení musí probíhat ve vhodném mikroprostředí, které je ovlivněno různými vnitřními a vnějšími faktory. Mezi vnitřní faktory patří pH, na kterém závisí základní funkce, jako jsou: uvolňování kyslíku,

angiogeneze, proteázová aktivita, bakteriální toxicita. Uvolňování kyslíku ve tkáních závisí nejen na perfuzi, ale také na difuzi. Aby se podpořilo hojení chronického vředu, je nezbytné, aby tkáňové napětí kyslíku (pO_2) bylo vysoké (> 40 mmHg). Snížení pH o 0,9 jednotek může zvýšit difuzi kyslíku 5x. Proteinázy jsou enzymy, které ničí buněčnou matici a růstové faktory nezbytné pro hojení. Tyto enzymy mají maximální aktivitu při neutrálním nebo alkalickém pH, v závislosti na proteinázách. Enzymy jsou produkovány samotnou ranou, ale uvolňují je také bakterie nacházející se v ráně. Bylo prokázáno, že rány se zásaditějším pH mají nižší rychlost hojení než rány s pH blízkým 7. Když proces hojení začne správně postupovat, pH se stane neutrálním a poté kyselým. Hodnota pH nezávisí na hloubce rány, ale na typu tkáně, která existuje ve spodině rány (6).

Ve studii Kruse a kolektiv, kteří sledovali pH in vitro a in vivo (7), autoři zjistili, že nejlepší pH podmínky pro uzavření rány byly v rozmezí 7,5. Silně kyselé prostředí rány ($< 6,5$) zpomalilo uzavírání rány, zatímco alkalické prostředí rány ($pH > 7,5$) uzavření rány negativně neovlivnilo. Na konci experimentu (8. den) nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly mezi různými podmínkami pH. Byl naopak pozorován trend ukazující, že kyselé prostředí může zpomalit a zásadité prostředí může zvýšit reepitelizaci (7).

Teplota, použití roztoků a ochlazení rány

Aby došlo k hojení rány, musí být tělesná teplota pacienta vyšší než 33° Celsia a nižší než 42° Celsia. Ztráta vlhkosti z jakéhokoli povrchu odpařováním je doprovázena ochlazením povrchu. Ochlazení kůže způsobuje vazokonstrikci a zvyšuje potřebu hemoglobinu pro kyslík. Hypotermie rovněž inhibuje aktivaci trombocytů.

Teplota kůže je obvykle nižší než teplota jádra těla. Nižší teploty se vyskytují na vyčnívajících částech těla (například prominěnní oblasti). Například v sakrální oblasti, která je považována za velice rizikovou, se u neporušené kůže dosahuje teplota mezi 29–31° Celsia, avšak při trvalém ležení teplota během několika hodin stoupá o 3–4° Celsia.

Důležitým faktorem se stává frekvence převazu primárního krytí k udržování biofyzikálních parametrů ran. Pokles teploty pouze o 2° Celsia již ovlivní biologické procesy v rány. Studie in vitro ukázaly, že teplota 33° Celsia je kritická hladina, při které klesá aktivita neutrofilů, fibroblastů a epitelálních buněk (8). Leukocyty obnoví svou normální mitotickou aktivitu až za čtyři hodiny a rovněž teplota rány dosáhne svého normálu až za čtyři hodiny (9). Aby se zabránilo co nejnižšímu snížení teploty během převazu, jsou využívány roztoky, které je možné zahřívát na tělesnou teplotu, tj. 37° Celsia. Mezi tyto roztoky patří například Prontosan, Octenillin, Actimaris, Granudacyn.

Chladný nebo naopak zahřátý roztok poskytuje pacientům dle nálezu v ráně a v okolí snížení bolesti.

Expoziční doba jednotlivých roztoků

Expoziční doba jednotlivých roztoků se dle bezpečnostních listů výrobců mírně liší. U většiny roztoků se průměrná expoziční doba pohybuje kolem 15 minut (5–20 minut). Někteří výrobci však pokládají za výhodu, co nejkratší expoziční dobu roztoku na ráně (například Granudacyn roztok). Rovněž použití roztoku Octenisept poskytuje krátkou expoziční dobu 1–2 minuty. V souhrnu je možné doporučit 20 minut jako průměrnou expoziční dobu jednotlivých roztoků. U roztoků Octenilin a Octenisept se hovoří o remanentním účinku – opakovaném uvolňování aktivní látky do rány.

Kontraindikace a interakce roztoků

Při výběru typu roztoku je nutné se zaměřit rovněž na kontraindikaci. Z tabulky č. 3 vyplývá, že nejsou známy kontraindikace a vedlejší účinky u superoxidovaných roztoků a roztoků se singletovým kyslíkem. Nabízí se myšlenka, že právě tyto typy roztoků jsou praktické pro všeobecné využití. Na druhé straně, ostatní roztoky s aktivní látkou, kde je sice zdůrazněna kontraindikace, jsou v léčbě ran natolik významné, že stojí za to se kontraindikacemi důsledně seznámit a používat je v doporučených indikacích.

Tab. 3. Kontraindikace roztoků určených k hojení ran

Aqvitox D	Nejsou známy kontraindikace
Aspirox wound solution	Nepoužívat s chlorhexidinem
DebriEcaSan Alfa	Nejsou známy kontraindikace, ale nesmí přijít do styku do kyselými přípravky
Microdacyn 60	Nejsou známy kontraindikace
Granudacyn	Nejsou známy kontraindikace
ActiMaris sensitive	Nejsou známy kontraindikace
ActiMaris forte	Lehké přechodné pocity pálení a kýchání při aplikaci do dutiny nosní
Octenilin	Nepoužívat u hyalinních chrupavek. Nepoužívat v kombinaci s aniontovými tenzidy. Nesměšovat s jinými prostředky na čištění ran, například s mýdly, mastmi, oleji, enzymy apod
Octenisept	Nesmí se používat jako laváž do dutiny břišní, močového měchýře, uší, nosu. Výrobci nedoporučují kombinovat s jinými antiseptiky a s PVP jódem
Lavanid 1 a 2	V celé oblasti CNS (i mozkových a míšních plen) • v oblasti chrupavek a kloubů • ve středním a vnitřním uchu • intraperitoneálně • při známé přecitlivělosti na některou obsahovou látku přípravku • v těhotenství a během kojení
Prontosan	Pokud je známo či existuje podezření, že by pacient mohl být na alergický na některou ze složek výrobku, na CNS a pleny mozkové, ve středním a vnitřním uchu, v očích, na hyalínovou chrupavku a při aseptické operaci kloubu, v kombinaci s aniontovými tenzidy, v kombinaci s čistícími mýdly, mastmi, oleji, enzymy atd. Tyto látky je třeba před použitím z rány pečlivě odstranit, pro peritoneální laváž nebo výplach
NaWalution	Nepoužívejte v kombinaci s anionickými tenzidy. Nevlhčete obvazy obsahující stříbro přípravkem NAWAlution. Vyvarujte se kontaktu s chrupavčitou tkání. V případě velkých, silně sekretujících nebo infikovaných ran kontaktujte lékaře, protože v takovém případě je nezbytné speciální ošetření. Kontaktujte lékaře také v případě popálenin 2b nebo vyššího stupně. Aplikace pro těhotné a kojící ženy, kojence a batolata / malé děti by měla být prováděna pouze s povinnou indikací po konzultaci s lékařem

Obr. 1. Stav rány před očištěním



Obr. 2. Stav rány po očištění



Praktické využití roztoků v klinické praxi

Jak již bylo zmíněno v úvodu tohoto příspěvku, aplikace obkladu na ráně by měla optimálně probíhat ve dvou krocích. V podstatě ošetření jakékoli rány (operační, posttraumatické, chronické) by mělo vždy zahrnovat obklad roztokem nebo kombinaci roztoku s hydrogelem (například Granudacyn gel, Spirox gel, Aqvitox gel). Účelem prvního kroku je mechanické odloučení všech nečistot a devitalizovaných tkání a příprava spodiny (změkčení) ke kvalitnímu débridementu. Přestože

výrobci doporučují minimální expoziční dobu, maximální aplikace roztoku k obkladu není nikde popsána. U ležících pacientů je tedy možné aplikovat obklad na delší dobu, případně i s překrytím podložkou pod pacienty, tzn. roztok, gáza, podložka. Obklad se nevysouší, a naopak dochází k zahřívání. K účelu obkladu stačí jeden kus gázového čtverce, dostatečně nasycený vybraným roztokem. Po débridementu následuje druhý krok, kdy roztok na obkladu může kvalitně zasahovat svým chemickým složením na spodinu rány a ovlivnit proces hojení.

Další výhodou roztoků je použití v situacích časové tísně (příjem pacienta, nestabilita stavu pacienta, vyšetření jiného pacienta s preferencí aj.) nebo nejistoty indikace primárního krytí. Oplachový roztok může být ponechán v lokalitě do doby vyřešení problému nebo do příchodu specialisty. Pokud není na oddělení k dispozici žádný typ již zmíněných roztoků, může k tomuto účelu být využit pouze infuzní roztok Ringer 1/1 nebo fyziologický roztok. Použití obkladových roztoků je součástí celkového ošetření rány. Rozhodně by před aplikací primárního krytí na ráně neměl být ponechán pouze suchý gázový kompres.

Takzvaná „monoterapie“ je další možností použití roztoků jako obkladu na rány. Představuje dlouhodobé použití roztoku (superoxidované, se singletovým kyslíkem) a pravidelnou výměnu několikrát denně dle množství a charakteru sekrece. Tento způsob léčby je prováděn u komplikovaných chirurgických ran a ran velkého rozsahu. Vzhledem k tomu, že roztoky i přes vyšší exsudaci vysychají (odpařování tekutiny), je vhodné na spodinu rány aplikovat neadherentní krytí a teprve následně aplikovat gázu s daným roztokem.

Specifické roztoky

Některé roztoky jsou používány k léčbě ran, ale jsou nevhodné k přípravě rány ve formě obkladu.

Betadine v roztoku, kromě přípravy antiseptického pole, se používá jako monoterapie v léčbě chirurgických, posttraumatických a chronických ran. Roztok není určen k obkladům v hojení ran. Jako antimikrobiální činidlo se používá po mnoho desetiletí. S rozšířením různých antiseptik se čas od času diskutuje o jeho účinnosti, hlavně se spojení s alergickými reakcemi. Literatura (10), ale i klinická praxe, potvrzuje účinnost základní látky (povidone iodu) proti gram pozitivním a gram negativním mikrobům. Betadine roztok se používá neředěný v koncentrované formě nebo ředěný 1 : 10. Pro astringentní vlastnost se používá nejen pro antiseptický účinek, ale rovněž u silně secernujících ran nebo lézí vyžadujících mumifikaci (ischemická etio-

Obr. 3. Obklad aplikujeme až po očištění rány



Obr. 4. Současný soubor roztoků určených k ošetření a léčbě ran



logie, sepse aj.). Roztoky s obsahem jódu, povidone jodu by se neměly kombinovat s jinými antiseptiky. Z praktického použití

je důležité se rozhodnout o kombinaci roztoku a dalšího (například neadherentního) krytí, které bude aplikováno na spodinu

LITERATURA

1. Shah JB. The history of wound care. *J Am Col Certif Wound Spec.* 2011 Sep;3(3):65-6. doi: 10.1016/j.jcws.2012. 04. 002. PMID: 24525756; PMCID: PMC3601883.
2. Nutriční vlastnosti piva. 12. 9. 2022. Available from: http://www.homebreving.cz/index.php?route=product/category&path=97_102
3. Stryja J. Repetitorium hojení ran 2. Semily: Geum; 2016.
4. Gethin G. The significance of surface pH in chronic wounds. *Wounds UK.* 2007;3(3): 52-54.
5. Wound hygiene. Journal of wound care consensus document. 29. 3. 2020. Available from: [JWC_ConvaTec_Wound Hy-](http://www.jwc-convaTec-wound-hygiene)

6. Conde E. The interest of pH in wound healing. Available from: <https://www.elenaconde.com/en/the-interest-of-ph-in-wound-healing/>2019.
7. Kruse CR, Singh M, Targosinski S, et al. The effect of pH on cell viability, cell migration, cell proliferation, wound closure, and wound reepithelialization: In vitro and in vivo study. *Wound Repair Regen.* 2017 Apr;25(2):260-269. doi: 10.1111/wrr.12526. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28370923.
8. Gethin G, O'Connor GM, Abedin J, et al. Monitoring of pH and temperature of neuropathic diabetic and nondiabetic

rány. Gázový kompres přisychá a působí při snímání krytí traumaticky.

Argentum nitricum solutio je roztok, který se připravuje jako magistraliter v různých koncentracích. Používá se k chemickému snížení hypergranulované tkáně obvykle v 10% koncentraci. Nanáší se štětičkou nebo tamponem dle rozsahu plochy na určené místo. Při kontaktu s hypergranulací dojde ke zblednutí tkáně. Opakované aplikace jsou závislé na výšce hypergranulace, obvykle je doporučen interval dvakrát týdně. Další možností, jak ovlivnit hypergranulaci je kombinace roztoku argenticum nitricum s následným překrytím silikonovým krytím.

Roztok Skinsept Mucosa obsahuje kromě základní složky i peroxid vodíku a v běžném používání (opakovaném) například při hygieně genitálií může způsobit iritaci sliznice a bolest pacientovi. Firma deklaruje účinek roztoku po 60 vteřinách ponechání v dané lokalitě. Z těchto důvodů lze zhodnotit, že využití roztoků je specifické a v genitoanální oblasti je možné použít přípravky v situacích silného znečištění.

Shrnutí

Výběr jednoho typu roztoku pro pacienty například v intenzivní péči není dostačující. Skladba pacientů, etiologie ran, často střídatý závažný zdravotní stav pacientů vybízí k volbě více typů, alespoň jednoho z každé skupiny – superoxidovaných, se singleto- vým kyslíkem nebo antiseptických. Možnost ponechání obkladu na ráně po potřebnou dobu pomáhá v časové organizaci převazů.

Zvláště u komplikovaných ran je nutné se zamyslet nad výběrem roztoku s ohledem na přítomnost biofilmu.

9. Sardinia D. Temperature Effects on Wound Healing. *Wound Care Education Institute.* 2009. [online]. [cit. 2014-09-27]. Available from: <http://www.blog.wcei.net/2009/05/temperature-effects-on-wound-healing>.
10. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, et al. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *Int J Surg.* 2017 Aug; 44:260-268. doi: 10.1016/j.ijsu.2017. 06. 073. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28648795.



SOTYKTUTM
(deukravacitinib) 6 mg
tablety



RADOST Z ÚLEVY

První selektivní TYK2 inhibitor
pro pacienty se středně těžkou
až těžkou ložiskovou psoriázou

Reference: Souhrn údajů o přípravku SOTYKTU

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU:

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

Název léčivého přípravku: SOTYKTU 6 mg potahované tablety. Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 6 mg deukravacitinibu. **Indikace:** SOTYKTU je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou vhodní pro systémovou léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 6 mg jednou denně. Léčba se zahajuje pod vedením lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou psoriázy. Pokud se po 24 týdnech léčby neprojeví přínos, zváží se ukončení léčby. Odpověď na léčbu je třeba pravidelně hodnotit. Další informace o dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Deukravacitinib může zvýšit riziko infekcí. Léčba nesmí být zahájena u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud infekce neustoupí nebo nebude adekvátně léčena. U pacientů s chronickou infekcí nebo s anamnézou recidivující infekce se má použití deukravacitinibu zvážit s opatrností. Před zahájením léčby je třeba provést vyšetření na tuberkulózu. U pacientů léčených deukravacitinibem je třeba se vyhnout použití živých vakcín. Podrobné informace viz SPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Deukravacitinib nemá klinicky relevantní lékové interakce. Podrobné informace viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Deukravacitinib se vylučuje do mateřského mléka, proto riziko pro kojené děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou infekce horních cest dýchacích, nejčastěji nazofaryngitida. Další časté nežádoucí účinky jsou vředy v ústech, akneiformní vyrážka, folikulitida a zvýšená kreatinfosfokináza v krvi. Podrobné informace viz SPC. **Velikost balení:** 7, 14, 28 nebo 84 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/23/1718/001-008. **Poslední revize textu:** 03/2023. **Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

DUPIXENT

UMOŽŇUJE DOSAŽENÍ DLOUHODOBÉ ZMĚNY

V REDUKCI PRURITU A KOŽNÍCH LÉZÍ¹



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

VĚK
6 m⁺

RYCHLÁ A PŘETRVÁVÁJÍCÍ
KONTROLA ONEMOCNĚNÍ
OD DĚTSTVÍ DO DOSPĚLOSTI¹

PŘÍZNIVÝ DLOUHODOBÝ
PROFIL BEZPEČNOSTI¹

JEDNODUCHÉ ZAHÁJENÍ
A POKRAČOVÁNÍ LÉČBY¹

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Dupixent 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 inhalačními 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 intranazálním kortikosteroidům pro léčbu dospělých s těžkou CRSWNP, u nichž terapie systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nezajišťují dostatečnou kontrolu onemocnění. **Prurigo nodularis:** Přípravek Dupixent je indikován k léčbě středně těžkého až těžkého prurigo nodularis (PN) u dospělých, kteří jsou vhodnými kandidáty pro systémovou terapii. **Eozinofilní ezofagitida (EoE):** Přípravek Dupixent je indikován k léčbě eozinofilní ezofagitidy u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, jejichž onemocnění není dostatečně kontrolováno konvenční léčbou, netolerují ji nebo kteří nejsou pro konvenční léčbu vhodnými kandidáty. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Dávkování a způsob podání subkutánní injekce: Atopická dermatitida:** Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. U dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s hmotností méně než 60 kg: úvodní dávka 400 mg, následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden. U dospívajících s hmotností 60 kg nebo více: úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 15 kg až méně než 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 měsíců do 5 let s hmotností 15 až méně než 30 kg: úvodní dávka 300 mg, následovaná dávkou 300 mg každé 4 týdny. Dupilumab v předplněném peru není určen k použití u dětí mladších 12 let. U dětí ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou je pro podávání v této populaci vhodný dupilumab v předplněné injekční stříkačce. Dupilumab lze používat s topickými kortikosteroidy (TKS) nebo bez nich. U pacientů, u nichž nebyla po 16 týdnech léčby zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby AD. **Astma:** Doporučená 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 bronchospazmu ani status asthmaticus. Po zahájení léčby dupilumabem se nesmí náhle vysadit systémové, topické či inhalační kortikosteroidy. **Hypersenzitivita:** Pokud dojde k systémové hypersenzitivní reakci (okamžitě nebo opožděně), musí být podávání dupilumabu okamžitě přerušeno a musí být zahájena příslušná léčba. **Eozinofilní stav:** U dospělých pacientů léčených dupilumabem, kteří se zúčastnili programu zaměřeného na vývoj astmatu, byly hlášeny případy eozinofilní pneumonie a případy vaskulitidy konzistentní s eozinofilní granulomatózou s polyangitidou (EGPA). **Parazitární infekce (helminthózy):** Pacienti se známými parazitárními infekcemi byli vyloučeni z účasti v klinických studiích. Pacienti s již existujícími parazitárními infekcemi mají být léčeni ještě před zahájením léčby dupilumabem. Pokud se pacienti nakazí během léčby dupilumabem a nereagují na antiparazitární léčbu, musí být léčba dupilumabem přerušena, dokud infekce neodezní. **Přihody související s konjunktivitidou a keratitidou:** Pacienti léčení dupilumabem, u nichž dojde k rozvoji konjunktivitidy přetrvávající i po standardní léčbě nebo pacienti se 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. **Očkování:** Živé nebo atenuované vakcíny se nemají aplikovat při podávání dupilumabu, protože nebyla stanovena jejich klinická bezpečnost a účinnost. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podané přípravku a číslo šarže. **Interakce:** V klinické studii u pacientů s AD byly hodnoceny účinky dupilumabu na PK substrátů CYP. Účinek dupilumabu na PK souběžně podávaných léčiv se nepředpokládá. **Fertilita, těhotenství a kojení: Těhotenství:** Údaje o podávání dupilumabu těhotným ženám jsou omezené. Dupilumab lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod. **Kojení:** Není známo, zda se dupilumab vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda je systémově absorbován po perorálním podání. Je třeba rozhodnout, zda je vhodné přerušit kojení nebo přerušit léčbu dupilumabem s přihlédnutím k přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu. **Fertilita:** Studie na zvířatech neprokázaly zhoršení fertility. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Dupilumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou reakce v místě injekce (včetně erytému, edému, pruritu, bolesti, otoku a modřin), konjunktivitida, alergická konjunktivitida, artralgie, herpes úst a eozinofilie. Bezpečnostní profil pozorovaný u dospívajících ve věku od 12 do 17 let a u dětí ve věku od 6 do 11 let v klinických studiích s atopickou dermatitidou byl podobný jako u dospělých. 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 studiích 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)