

Dermatologie pro praxi

2024

3

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

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Mikrobiom u atopického ekzému v praxi

Efekt terapie bimekizumabem u středně závažné až závažné psoriázy během 144 týdnů: výsledky dokumentované pacienty ze studie BE RADIANT

Potravinová alergie a kůže

Péče o kůži onkologických pacientů

Liečba atopickéj dermatitídy

SDĚLENÍ Z PRAXE

Kazuistika pacientky s kožními komplikacemi biologické léčby Crohnovy choroby, úspěšně léčenými risankizumabem

Rekonštrukcia posuvným lalokom po excízii bazocelulárneho karcinómu

OKÉNKO ESTETICKÉ DERMATOLOGIE

Vaskulární komplikace a hyaluronidáza

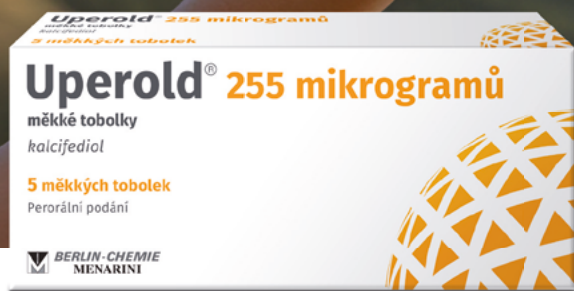


Uperold®

kalcifediol 255 µg

O KROK NAPŘED V LÉČBĚ I PREVENCI NEDOSTATKU VITAMINU D

JEDNA TOBOLKA JEDNOU MĚSÍČNĚ
ŘEŠENÍ PRO MNOHO PACIENTŮ^{1,4}



JEDNODUCHÉ
DÁVKOVÁNÍ¹



RYCHLEJŠÍ
EFEKT²



ÚČINNÁ
LÉČBA^{1,2}



PREDIKOVATELNÉ
VÝSLEDKY³

Indikace přípravku Uperold®:¹

- Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých.
- Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky.
- Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D.

Zkrácená informace o přípravku Uperold®

Složení: Kalcifediol 255 mikrogramů v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých. Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky. Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D. **Dávkování:** Jedna tobolka jednou měsíčně. U některých pacientů mohou být nutné vyšší dávky, maximálně 1 tobolka týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, hyperkalcemie (sérový vápník > 2,6 mmol/l) nebo hyperkalcie, kalciová litiáza, hypervitaminóza D. **Upozornění:** Je nutný odpovídající příjem vápníku v potravě. Pro kontrolu terapeutických účinků proto mají být kromě 25(OH)D monitorovány následující parametry: sérový vápník, fosfor a alkalická fosfatáza a také vápník a fosfor v moči za 24 hodin. U poruchy funkce ledvin, srdečního selhání, sarkoidózy, tuberkulózy nebo jiného granulomatózního onemocnění podávat s opatrností a monitorovat – viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Kalcifediol může interferovat se stanovením cholesterolu a vést k falešnému zvýšení cholesterolu v séru. **Neužívat během těhotenství a při kojení.** Symptomy a léčba předávkování viz plné znění SPC. **Interakce:** Fenytoin, fenobarbital, primidon a další indukory enzymů; srdeční glykosidy; léky, které snižují absorpci kalcifediolu, jako je kolestýramin, kolestipol nebo orlistat; parafin a minerální olej; thiazidová diuretika; některá antibiotika, jako je penicilin, neomycin a chloramfenikol; látky vázající fosfáty, jako jsou soli hořčiku; verapamil, vitamin D; doplňky vápníku; kortikosteroidy. Viz plné znění SPC. **Nežádoucí účinky:** Neznámá frekvence: hypersenzitivní reakce (jako je anafylaxe, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém / lokální otok a erytém); hyperkalcemie a hyperkalcie. **Balení:** 5 měkkých tobolek. **Držitel registrace:** Berlin-Chemie AG, Berlín, Německo. **Reg. číslo:** 86/035/22-C. **Datum poslední revize:** 17. 10. 2023. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis, není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku, kde najdete úplný seznam nežádoucích účinků, kontraindikací a opatření pro použití.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Uperold 255 mikrogramů měkké tobolky, poslední revize textu 17. 10. 2023. 2. Pérez-Castrillon JL, Duenas-Laita A, Brandí ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2021;36(10):1967-1978. 3. Pérez-Castrillon JL, Usategui-Martin R, Pludowski P. Treatment of Vitamin D Deficiency with Calcifediol: Efficacy and Safety Profile and Predictability of Efficacy. Nutrients. 2022;14(9):1943. 4. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498-1513.

Popis studie ref. č. 2 (Pérez et al., 2021): Design studie: Roční dvojitě zaslepená randomizovaná kontrolovaná multicentrická mezinárodní klinická studie fáze III-IV pro posouzení superiority. Cíl studie: Vyhodnotit účinnost a bezpečnost kalcifediolu 255 µg ve formě měkkých tobolek u postmenopauzálních žen s nedostatkem vitamínu D ve srovnání s cholecalciferolem. Pacienti: Pacientky (n = 303) s výchozí sérovou hladinou 25(OH)D < 50 nmol/l byly randomizovány v poměru 1:1:1 k užívání kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina A1), kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 4 měsíců a placebo po dobu následujících 8 měsíců (skupina A2), nebo k užívání cholecalciferolu 25 000 IU/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina B). Primární cílový parametr: Procentuální podíl pacientek se sérovými hladinami 25(OH)D > 75 nmol/l po 4 měsících. Výsledky: Ve 4. měsíci dosáhlo sérových hladin 25(OH)D > 75 nmol/l 35,0% postmenopauzálních žen léčených kalcifediolem a 8,2% žen léčených cholecalciferolem (p < 0,0001). V žádné ze studovaných skupin nebyly hlášeny relevantní bezpečnostní problémy související s léčbou.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.



Novinka

Syndrom vyhoření: změna paradigmatu

Časopis Lancet citoval nedávno průzkum, dle kterého neuvěřitelných 78 % lékařů v USA trpí syndromem vyhoření. V podobném průzkumu Britské lékařské asociace z roku 2019, téměř stejná čísla, je 80 % lékařů vystaveno vysokému nebo velmi vysokému riziku vyhoření (1), přičemž nejvíce ohroženi byli mladší lékaři ze všech skupin, následováni kolegy z řad praktických lékařů. A pozor, syndrom se vyskytuje zejména mezi těmi, kteří ve svém povolání vykazují velkou míru osobního nasazení a empatie, tedy mezi „oddanými a angažovanými“ (2).

Samotný termín „burn-out“ se objevil v polovině 70. let a je symptomaticky vypůjčen ze slangu uživatelů drog. V současnosti se netýká jen lékařů z bohatých zemích, nýbrž skrytě, avšak raketově je rostoucí i u lékařů z nízko nebo středněpříjmových zemí z důvodu rychle rostoucích a nevladatelných požadavků na lékařskou péči. Definic syndromu je řada, všechny nějak kombinují ztrátu energie, vyčerpání, zvýšení mentálního odstupů od práce, pocit cynismu či negativismu vůči pacientům, podrážděnost vůči všem, ztráta schopnosti se radovat, problémy se spánkem, ztráta/nárůst chuti k jídlu, úzkost z nadměrných požadavků.

Moje generace ještě byla vychována v tom, že lidé budou pracovat výrazně více, pokud je za

to čeká finanční odměna. Tak to dodnes funguje v nemocnicích i na lékařských fakultách. Kdo v oblasti výzkumu tvrdě pracuje, má výsledky, následují publikace, a čím vyšší impakt faktor, tím vyšší finanční odměna. Jinými slovy, jde tady o peníze. Je pravda, že peníze patří mezi významná antidepresiva a že si za ně lze pořídit řadu příjemností. Systém finančních odměn je navíc snadný, měřitelný a lehce vyjadřitelný. A do určité míry funguje. Vrátime se k tomu.

Jeden z našich nejlepších manažerů, Jan Mühlfeit, uvádí, že práci mohou chápat jako *zaměstnání*. Člověk chodí do zaměstnání jen proto, aby vydělal peníze, kterými kryje svůj životní styl, víkendové aktivity nebo koníčky. Práce samotná nemá žádný vyšší smysl, cílem je dovolená.

Člověk, který práci chápe jako *kariéru*, již chce uspět. Je schopen pracovat tvrdě, cílem je zde vyšší plat či kariérní postup. Motivace však může rychle poklesnout, pokud se kariérní postup zasekne či nepokračuje očekávaným tempem.

Třetí možností je *povolání*. Pro tyto lidi je samotná práce cílem. Finanční odměna je příjemná a vnější odměny důležité, avšak pravá motivace vychází zevnitř. Jejich práce je projevem jich samotných a zdrojem spokojenosti (3). Dodávám, že samotný termín „povolání“,

je asi jedním z posledních zbytků religiozity v našem slovníku.

Mezi špičkovými manažery dnes dochází k tomu, co bych nazval změnou paradigmatu. Cílem všeho snažení – opět cituji Jana Mühlfeita – nejsou peníze, cílem je štěstí. Zjistilo se totiž, že to nefunguje tak, že po tvrdé práci přichází peníze, po nich úspěch a po úspěchu štěstí. Naopak. Kdo již předem miluje své povolání, kdo si je vybral nikoli jako zaměstnání, nýbrž jako poslání, které jej naplňuje, kdo je tedy jaksi šťastný již předem, pak ano, následuje tvrdá práce, peníze i úspěch. Poslední dvě hodnoty jsou příjemné, ale není to ten důvod, proč to děláme. Pokud se věnujeme práci, která pro nás má vyšší smysl a dělá nám radost, nestoupá jen naše motivace, ale také úroveň našich dovedností a silných stránek. Nic nového, totéž říká Aristoteles, když používá slovo *megalo-psychia*, velkodušnost. Svou práci uděláme lépe, pokud jsme hrdí na to, co děláme, a hrdí na to, že to děláme dobře.

Mezi své úkoly tedy zahrňme nejenom „udělat“, nýbrž a především „být“. Není to jen pokus o milou tečku na závěr, je to vrchol celé mystiky mnoha duchovních tradic.

Mgr. et Mgr. Marek Vácha, Ph.D.

1. The Lancet. Physician burnout: a global crisis. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):93. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31573-9. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31305255.

2. Reith TP. Burnout in United States Healthcare Professionals: A Narrative Review. Cureus. 2018 Dec 4;10(12):e3681. doi: 10.7759/cureus.3681. PMID: 30761233; PMCID: PMC6367114.

3. Mühlfeit J, Costi M. Pozitivní leader. Praha: Management Press ve společnosti Albatros Media, a. s.; 2017.

DERMATOLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 18, 2024, ČÍSLO 3 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. Yvetta Vantuchová, Ph.D., MUDr. Petr Zajíc, MBA

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Eva Kultánová, kultanova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok

Obchodní oddělení:

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

Citační zkratka: Dermatol. praxi.

Registrace MK ČR pod číslem 17203

ISSN 1802-2960 (print)

ISSN 1803-5337 (on-line)

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Českoslovacca a v databázi EBSCO.

Články prochází dvojistou recenzí.

Vydavatel nenese 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.



Obsah

SLOVO ÚVODEM

- 127** Mgr. et Mgr. Marek Vácha, Ph.D.
Syndrom vyhoření: změna paradigmatu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 130** MUDr. Nina Benáková, Ph.D.
Mikrobiom u atopického ekzému v praxi
- 135** doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.
Efekt terapie bimekizumabem u středně závažné až závažné psoriázy během 144 týdnů: výsledky dokumentované pacienty ze studie BE RADIANT
- 141** MUDr. Mojmir Račanský
Potravinová alergie a kůže
- 147** MUDr. Linda Vavříková, MUDr. Kateřina Libigerová, MUDr. Renáta Kopová
Péče o kůži onkologických pacientů
- 151** MUDr. Gabriela Takáčová, MBA
Liečba atopickéj dermatitídy

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 154** MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.
Kazuistika pacientky s kožními komplikacemi biologické léčby Crohnovy choroby, úspěšně léčenými risankizumabem
- 159** MUDr. Júlia Bartková, MBA, MPH, Miroslava Verbat, MUDr. Ema Šutáková, MUDr. Dominika Miklišová, Ema Knezovičová, MUDr. Iva Tresnerová, MUDr. Jana Bartošková
Rekonštrukcia posuvným lalokom po excízii bazocelulárneho karcinómu

OKÉNKO ESTETICKÉ DERMATOLOGIE

- 163** MUDr. Kateřina Klauzová, MBA
Vaskulární komplikace a hyaluronidáza



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:** 07/2024. **Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je 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.

Mikrobiom u atopického ekzému v praxi

MUDr. Nina Benáková, Ph.D.

Dermato-alergologie ImmunoFlow, Praha

Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK, Praha

Fyziologicky tvoří kožní bariéra, kožní mikrobiom, složky nespecifické a specifické imunity funkční celek. Léčebné a preventivní ovlivnění atopického ekzému cestou obnovení správného kožního mikrobiomu je potenciální cestou k doplnění stávajících léčebných možností. Má ale svá úskalí, neboť kožní mikrobiom je individuálně specifický a v čase proměnlivý. V praxi jsou tomuto záměru zatím nejbližší postbiotika ve speciálních emoliencích.

Klíčová slova: atopická dermatitida, mikrobiom, emolienca plus.

Microbiome in atopic eczema in practice

Skin barrier, skin microbiome, components of non-specific and specific skin immunity build physiologically a functional complex. Therapeutic and preventive management of atopic eczema by restoring proper skin microbiome is a potential way for adjunction to existing therapeutic options. However, it has its pitfalls as the skin microbiome is individually specific and variable over time. In practice, postbiotics in special emollients are the closest to this aim, so far.

Key words: atopic dermatitis, microbiome, emollients plus.

Úvod

Atopický ekzém, syn. atopická dermatitida (AD), je chronická dermatóza s výrazným dopadem na všechny oblasti života nemocného. Dominujícím příznakem kromě samotného ekzému a xerózy je chronický pruritus, často i bolest. Intenzita pruritu je citlivým ukazatelem efektu léčby a aktivity choroby. Údaje o prevalenci se mezi jednotlivými zeměmi velmi liší, většina pochází z dotazníkových průzkumů. Relevantnější údaje poskytují databáze zdravotních pojišťoven či národních registrů. Těmi jsou recentní data v ČR uvádějící celkovou prevalenci okolo 2 %, u dospělých 1,5 % a u dětí 6 % (1), což koreluje s údaji globální analýzy (2,6 %, 2 % a 4 %) z roku 2023 (2).

Příchod nových skupin léků pro celkovou, a brzy i pro lokální léčbu atopického ekzému je po desítkách let průlomový. Atopický ekzém je však choroba chronická a její průběh je nepředvídatelný (3). K ovlivnění dlouhodobého průběhu má být léčba včasná a dosta-

tečně účinná. Nestačí ale jen chorobu správně a účinně léčit, je třeba, aby se ji pacient naučil i dlouhodobě zvládat. Zde má své místo terapeutická edukace, jejíž význam ilustruje zařazení do základního stupně léčby v evropských i mezinárodních doporučených postupech pro léčbu AD (4a, 5, 6). Smyslem je, aby si pacient osvojil znalosti, dovednosti a návyky, jak svou chorobu zvládat. V ČR je pacientům k dispozici edukační web (atopikonline.cz), podporovaný odbornými společnostmi ČLS JEP – ČDS, ČSAKI, OSPDL.

S farmakologickým výzkumem jde ruku v ruce i výzkum etiopatogeneze AD, odhalující, o jak složitý proces jde. Výzkum současně ukazuje i na potenciální místa zásahu pro nové léčivé přípravky a prostředky. Jedním z nich je i alterace kožního mikrobiomu u AD – kožní dysbióza. Pro pochopení možností i limitací tohoto přístupu je třeba si osvětlit vzájemný vztah mikrobiomu kůže s kožní bariérou a imunitou a s „alergií“.

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(3):130-134

<https://doi.org/10.36290/der.2024.026>

Článek přijat redakcí: 4. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 4. 2024

MUDr. Nina Benáková, Ph.D.

nina.benakova@email.cz

Atopický ekzém a alergie – věčné téma

Atopický ekzém není klasické alergické onemocnění. Představa, že ekzém je způsoben alergickou reakcí, je častá, a to nejen mezi pacienty. Ti se ve snaze najít příčinu nechávají rozsáhle laboratorně vyšetřovat, pokouší se o různé diety a propadají skepsi, když jim vyhýbání se zjištěným či podezříváním alergenům a léčba antihistaminiky nepomáhají.

Alergická reakce (imunitní reakce I. typu, časná, mediovaná protilátkami IgE) se na kůži klinicky neprojevuje ekzémem, ale urtikárií a angioedémem. U AD je v pozadí imunitní reakce IV. typu, pozdní, mediovaná buňkami – T lymfocyty. Ty indukují zánět a apoptózu keratinocytů, což se klinicky, morfoloogicky projevuje obrazem ekzému. Ale není to klasická reakce IV. typu, jakou vyvolávají hapteny u kontaktně alergického ekzému. Na vzniku AD se totiž výrazně podílejí buňky nespecifické imunity, zejm. keratinocyty a přirozené lymfoidní buňky ILC-2 (innate lymphoid cells), indukující zánět 2. typu, a také faktory neurogenního zánětu (7, 8). A že je v kůži možná i současná kombinace alergické reakce I. a IV. typu, dokladuje existence proteinové dermatitidy.

V pozadí tvorby IgE u AD jsou Langerhansovy buňky stimulované thymickým stromálním lymfopoetinem (TSLP, thymic stromal lymphopoetin), které indukují senzibilizaci na proteinové alergeny (9). Skutečnost, že u cca 70 % ekzematiků v průběhu života ke tvorbě specifických IgE dojde (10), však neznamená alergii. Samotná přítomnost sIgE bez klinického korelátu je jen laboratorně zjištěná **senzibilizace**, představující riziko vzniku alergie. Potenciál IgE vyvolat klinicky zjevné projevy alergie (potravinová alergie, průduškové astma, alergická rýma apod.), je totiž různý a právě u pacientů s AD je často až překvapivě nízký. **Alergie** je tedy až klinická manifestace senzibilizace.

Častá přítomnost alergických chorob u AD, kdysi označovaná jako dermorespirační syndrom, se v současnosti vysvětluje snazším průnikem alergenů přes narušenou kožní bariéru s následnou senzibilizací, kdy „atopický ekzém otevírá dveře atopickému pochodu“ (atopic march) (10, 11). Dle **duální teorie** vede průnik látek, které jsou pro imunitní systém

nové, přes střevo k navození tolerance, zatímco přes kůži (kožní bariéra narušená ekzémem) k indukci zánětu 2. typu (dříve Th2 typ zánětu) a navození senzibilizace s tvorbou specifických IgE. Případně posléze k manifestaci alergického onemocnění (12). Některé novější koncepce již nehovoří o atopickém pochodu (tedy o vývoji ekzém → alergie → autoalergie/autoimunita), ale o sdružování těchto chorob (clustering). Důvodem je mimo jiné prokázaná asociace AD s dalšími přidruženými chorobami bez atopie (např. chronická urtikarie, tyreopatie, porucha pozornosti s hyperaktivitou – ADHD, deprese, migrény aj.), jež se označují jako neatopické komorbidity AD (13). **Komorbidity** se definují jako choroby postihující jiné orgány či systémy, které souvisí více či méně se společnými úseky v patogenезi či se společnými riziky základní choroby. Čím je AD závažnější, těžší, tím je riziko komorbidit vyšší. Aktivní pátrání (screening) po komorbiditách AD je velmi žádoucí z řady důvodů (4a).

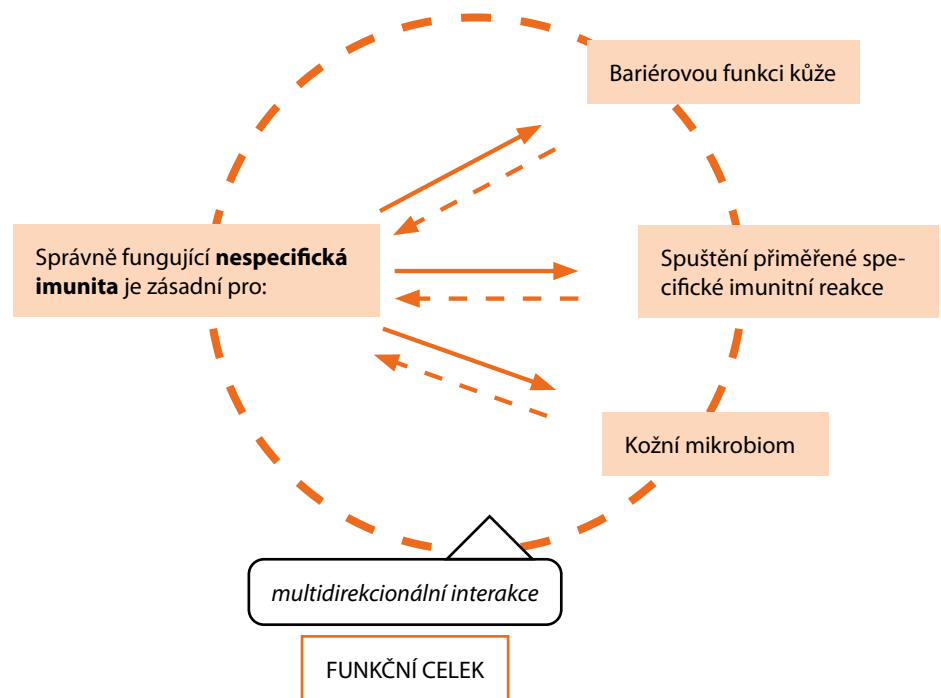
Pro praxi: Ať už jsou vědecké názorové skupiny takové či onaké a budoucí výzkum může přinést i překvapivé poznatky, pro pacienty je srozumitelný výrok: „Ekzém není alergie. Ale u ekzematiků vznikají alergie častěji než u ostatních lidí. Ekzém a alergie jsou souběžné choroby asi jako vysoký krevní tlak a vysoký cholesterol – ty také nemají stejnou

příčinu a léčbu, i když se spolu často vyskytují. Mohou se však navzájem ovlivňovat.“

Atopický ekzém a kožní mikrobiom

V pozadí etiopatogeneze AD jsou v současnosti známé **tři vzájemně provázané dysbalance**: dysfunkce kožní bariéry, neuroimunitní dysregulace a dysbióza kožního mikrobiomu. Fyziologicky jsou kožní bariéra, kožní mikrobiom, složky nespecifické a specifické imunity kůže funkčním celkem, sloužícím obraně proti živým a neživým noxám. Vztah výše uvedených čtyř složek je multidirekcionální – navzájem mezi všemi složkami (viz schéma). Tedy 1. porucha v bariérové funkci kůže (jak ji známe u ekzému) vede k 2. poruše nespecifické imunity – zánětu, a ta vede nejen zpětně k poruše kožní bariéry (bidirekcionálně), ale i 3. ke spuštění nepřiměřené specifické buněčné imunitní reakce (T lymfocyty) – zánětu, s následnou tvorbou IgE jako jakýmsi vedlejším produktem a také 4. k alteraci kožního mikrobiomu. Odkudkoliv z výše uvedených čtyřech bodů proces začne, postihne všechny ostatní. Odlišení, co je příčinou, co následkem (kožní abnormality versus imunitní) a co jen spouštěčem, není pak jednoduše možné. V duchu této provázanosti se atopický mikrobiom kůže může normalizovat také nepřímo – po

Schéma 1. Vztah kožní bariéry, nespecifické a specifické imunity a kožního mikrobiomu u atopického ekzému



léčbě emolencií, lokálními kortikoidy a imunomodulátory a též při léčbě systémové, jak dokladují výsledky studií u biologik.

Mikrobiom u AD není vyvážený a druhově pestrý. Pro správnou funkci kožního mikrobiomu je však vyváženost a druhová diverzita zásadní podmínkou. U AD je prokázána dysbióza nejen v oblasti **bakteriální** (kolonizace *S. aureus* a jeho „atopické“ fylotypy), ale i virové (změněný profil bakteriofágů) a též **mykotické** (kolonizace rodem *malassezia*) (14, 15). Alterovaný mikrobiom se různými mechanismy uplatňuje v jednotlivých fázích imunopatogeneze AD: iniciace/latentní fáze, amplifikace/akutní manifestní fáze a perzistence/chronická fáze. A může přispívat i ke tvorbě IgE – jak nepřímo v rámci provázanosti mikrobiomu, kožní bariéry a imunity (viz výše), tak přímo tvorbou specifických antimikrobiálních IgE – proti stafylokokům, *malasseziím* (15). V řadě případů koreluje míra mikrobiální kolonizace se závažností AD či s hladinou celkového IgE (12). U atopického ekzému hlavy a krku dokonce koreluje závažnost AD s hladinami specifických IgE proti *malasseziím* (16).

Pro praxi: Pacienty je třeba srozumitelně upozornit: „Mikrobi působí u ekzému jako spouštěče, nejedná se o infekci. Neodůvodněná, opakovaná léčba lokálními antibiotiky není řešením a je riziková“. U volně prodejných prostředků se mikrobiom často stává mantrou, komerčně využívanou a i zneužívanou, nejen v dermatologii. To platí i pro stávající perorální probiotika (prebiotika, synbiotika či postbiotika), která totiž na zlepšení ekzému via střevní mikrobiom obvykle nemají dostačující efekt, což je pochopitelné vzhledem k složitosti a proměnlivosti mikrobiomu a i samotného atopického ekzému. Kromě pacientů s rizikem vzniku autoimunity jsou ale bezpečná. Takže jako terapeutický pokus, *ex iuvantibus*, lze preparát se solidními referencemi a přiměřenou cenou použít. Nicméně zatím nelze vyslovit nějaké predikce, natož doporučení – u koho (feno/endotyp AD), v jakém věku a které probiotikum bude u AD vhodné.

Lokální ovlivnění kožního mikrobiomu

Úprava dysbiózy kožního mikrobiomu představuje společně s reparací kožní bariéry

a tlumením zánětu **dílčí cíle** léčby atopického ekzému. Atopický ekzém lze léčbou zklidnit, ulevit od příznaků, lze ho přechodně zhojit, není však definitivně vyléčitelný. Dlouhodobým realistickým cílem je dostat ekzém pod kontrolu a snaha tento stav udržet. Čili chorobu stabilizovat, dosáhnout delších remisí, příp. remise kompletní. A také zabránit komplikacím ekzému a jeho léčby (infekce, progresse komorbidit, nežádoucí účinky léčby), což jsou hlavní cíle léčby AD (4b, 6). Pacienti s AD považují dle analýzy údajů z reálné praxe za léčebně nejdůležitější: dosáhnout stavu bez svědění a bolesti, lepšího spánku, rychlého ústupu ekzému a mít ekzém dlouhodobě pod kontrolou (17).

Léčebné a preventivní ovlivnění atopického ekzému cestou obnovení správného kožního mikrobiomu je potenciální cestou k doplnění stávajících léčebných možností. Má ale svá četná úskalí – redukce patogenní flory antibiotickou či antiseptickou léčbou je neselektivní a dlouhodobě nevhodná, také transplantace vhodného kožního mikrobiomu na kůži atopika není řešením, neboť kožní mikrobiom je individuálně specifický a v čase proměnlivý. Perspektivní se jeví využití takových mikrobiálních produktů a metabolitů, které vhodně reagují se složkami nespecifické imunity v kůži jako „správný“ mikrobiom (18). V praxi jsou tomuto záměru zatím nejbližší tzv. postbiotika ve speciálních emolenciích.

Emolencia mají základní postavení v dlouhodobé léčbě AD jakékoliv závažnosti (5, 6). Jejich léčebné účinky jsou ve srovnání s protizánětlivými léky mírné – zmírňují svědění a projevy ekzému, mají kortikoidy šetřící efekt. Jejich výraznější úloha je v oblasti preventivní – pomáhají obnovit bariérovou funkci kůže, a tak mohou stabilizovat průběh, vést ke snížení frekvence exacerbací, prodloužení remisí a i prevenci komplikací (19). Emolencia jsou často pacienti („emolencia mi nepomáhají“), ale i lékaři („emolencia jsou bez účinných látek = bez efektu“) podceňována, a tak nedostatečné množství a malá četnost používání emolencií vedou k horším výsledkům celé léčby. Vývoj emolencií pokročil od prostých mastových základů (= bazí, proto též název **bazální** léčba), bariérových krémů a humektantů až po restrukurační emolencia (obsahující fyziologické lipidy – esenciální mastné kyseliny, ceramidy aj. fosfolipidy, skvalen, cholesterol).

Zvláštní skupinou jsou **emolencia plus**, obsahující navíc diferentní látky. Některá novější emolencia cílí prostřednictvím postbiotik i na kožní mikrobiom.

Postbiotika se definují jako neživé mikrobiální produkty či metabolické meziprodukty z probiotických mikroorganismů, které vykazují u příjemce biologickou aktivitu. Příkladem je lyzát bakterie *Vitreoscila filiformis*, jež má prokázané protizánětlivé účinky (antioxidační, antimikrobiální) a imunoregulační účinky na mikrobiom (zlepšení mikrobiální diverzity a rovnováhy) a i na reparaci kožní bariéry. V kombinaci s microresylem, látkou z extraktu z kořene *Ophiopogon japonicus*, jež zabraňuje adhezii biofilmu *S. aureus* a redukuje jeho růst na kůži, se účinky postbiotika potencují. Příznivý klinický účinek této kombinace (v emolientní bázi s bambuckým máslem, glycerinem, niacinamidem a termální vodou La Roche Possey) na subjektivní i objektivní příznaky AD je zdokumentován řadou studií (20).

Pro praxi: Dermatolog by měl pacientovi doporučit emolencium individuálně a konkrétně. Tedy takové, které bude pacient skutečně používat. U speciálních emolencií by měl volit emolencia, kde je dostatek údajů o jeho účinnosti a bezpečnosti (jež odůvodňují jeho použití a i cenu), a poučit ho srozumitelně: „Promazávací prostředek není lék, proto nemůže mít tak silné účinky jako kortikoidy a nemůže akutní ekzém zhojit“. Vysvětlit, že místo emolencia je zejména v dohazovací a udržovací léčbě. A především v prevenci, v péči o kůži – „Používá se i po zhojení, aby se ekzém nevracel“. Správná volba emolencia je nezbytná, nikoliv postačující podmínka, stejně důležitá je i adherence pacienta. Pro pacienta lze shrnout výrokem: „Příznivé účinky lze očekávat jen při pravidelném a častém používání. V běžném životě to není vždy možné, ale je třeba se snažit to dodržovat“.

Závěr

Farmaceutický výzkum, rozvoj technologií a umělá inteligence mohou do budoucna pomoci lékařům v diagnostice a léčbě pacientů – i v oblasti atopického ekzému a mikrobiomu kůže. Pro dlouhodobé zvládnutí choroby pacientem jsou však vzhledem k chronickému charakteru choroby neméně důležité terapeutická edukace, empatie a porozumění.

č.1 ZNAČKA DOPORUČOVANÁ
ČESKÝMI DERMATOLOGY
PROTI LUPŮM A VYPADÁVÁNÍ VLASŮ*

DERCOS
VICHY
VLASOVÁ PÉČE

**PÉČE PROTI
LUPŮM**



**Pomáhá udržovat
rovnováhu mikrobiomu
a odstraňuje lupy.**

**DERMATOLOGICKY
PROKÁZANÁ ÚČINNOST**

Odstraňuje až 100 % viditelných lupů.**
6týdenní antirecidivní účinek.***

*Studie IQVIA™, 11/2023 – 1/2024, Česká republika, 90 dermatologů

**Uživatelská studie na 262 osobách po 2 týdnech pravidelného používání – Itálie.

***Klinická studie na 32 osobách po 4 týdnech používání a 6 týdnech klidu.

LITERATURA

1. Benáková N, Jarkovský J, Zouharová A. Jak je to s prevalencí atopické dermatitidy v ČR? *Čs Derm.* 2023;1:15-24.
2. Ti J, Zhang D, Yang Y et al. Global epidemiology of atopic dermatitis: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Br J Dermatol.* 2024;190(1):55-61.
3. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy.* 2013;68:498-506.
4. a) Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, et al. American Academy Of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:1335-1336. b) Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2023 90(2):E43-56.
5. Sidbury R, Alikhan A, Bercovitch L, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2023;8(1):E1-20.
6. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendation for special AE patient populations. *JEADV.* 2022;36:1904-1926.
7. Humeau M, Boniface K, Bodet Ch. Cytokine-mediated crosstalk between keratinocytes and T cells in atopic dermatitis. *Front Immunol.* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.801579>.
8. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. A key review paper on the current understanding of the pathophysiology of AD. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>.
9. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen.* 2017;37:14.
10. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2013;69:17-27.
11. Saunders SP, Moran T, Floudas A, et al. Spontaneous atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary lung inflammation of the atopic march requiring adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:482-491.
12. Rauer L, Reiger M, Bhattacharyya M, et al. Skin microbiome and its association with host cofactors in determining atopic dermatitis severity. *JEADV.* 2023;37:772-782.
13. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, et al. Comorbidities of atopic dermatitis – what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1155-1162.
14. Bjerre RB, Holm JB, Palleja A, et al. Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus. *BMC Microbiology.* 2021;21:256.
15. Szczepańska M, Blicharz L, Nowaczyk J, et al. The role of the cutaneous mycobiome in atopic dermatitis. *J of Fungi.* 2022;8(11):1153.
16. Vijaya Chandra SH, Srinivas R, Dawson TL Jr, et al. Cutaneous Malassezia: Commensal, Pathogen, or Protector? *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;10:614446.
17. Augustin M, Constanzo A, Pink A, et al. Real-World Treatment Patterns and Treatment Benefits among Adult Patients with Atopic Dermatitis: Results from the Atopic Dermatitis Patient Satisfaction and Unmet Need Survey. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:3932.
18. Alam MJ, Xie L, Yap YA, et al. Manipulating microbiota to treat atopic dermatitis: Functions and therapies. *Pathogens.* 2022;11(6):642.
19. Zuuren EJ. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(2):CD012119.
20. Friedman A. Emollient-based therapy for AD: a potential role for rebalancing the microbiome. *Practical Dermatology.* Available from: <https://practicaldermatology.com/articles/2019>.



17.
konference
Dermatologie
pro praxi

10. 4. 2025
OLOMOUC



ODBORNÝ GARANT
MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

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

Efekt terapie bimekizumabem u středně závažné až závažné psoriázy během 144 týdnů: výsledky dokumentované pacienty ze studie BE RADIANT

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.

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

Bimekizumab je humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka, která selektivně inhibuje interleukiny IL-17F a IL-17A. Tato terapie je mimo jiné indikována u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou ložiskové psoriázy vyžadující systémovou léčbu. Článek se zabývá zhodnocením dopadu terapie bimekizumabem (BKZ) porovnáním se secukinumabem a analýzou svědění, bolestivosti kůže a šupinatění, stejně jako kvalitou života pacientů se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou v průběhu 3 let terapie. Zahrnutí pacienti vykázali rychlé zlepšení uvedených symptomů i v parametrech kvality života již od týdne 4. Vysoká úroveň odpovědi byla pozorována dále v týdnu 48 a přetrvávala až do týdne 144.

Klíčová slova: bimekizumab, psoriáza, efekt terapie po 144 týdnech.

Bimekizumab efficacy though 144 weeks in moderate to severe plaque psoriasis: results documented patients from the BE RADIANT study

Bimekizumab is a monoclonal IgG1 antibody that selectively inhibits interleukin (IL)-17F in addition to IL-17A. Such therapy is indicated in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis requiring systemic form of treatment. This article reviews the impact of bimekizumab on patient-reported itching, skin pain, scaling, and health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis over 3 years compared to secukinumab management. Included patients reported rapid improvements in reported symptoms and health-related quality of life as early as week 4. High responses observed at week 48 were durable through week 144.

Key words: bimekizumab, psoriasis, efficacy of therapy through 144 weeks.

Úvod

Bimekizumab je humanizovaná monoklonální IgG protilátka, která selektivně inhibuje interleukiny IL-17F a IL-17A. Je indikovaný u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou ložiskové psoriázy vyžadující systémovou léčbu, s aktivní psoriatickou artritidou (PsA) po selhání \geq 1 choroby modifikujícího léčiva a s ankylozující spondylitidou nebo neradiografickou axiální spondylartritidou (nr-axSpA) po selhání konvenční léčby a k léčbě aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa

(acne inversa) u dospělých při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS. Doporučená dávka u ložiskové psoriázy činí 320 mg s. c. každé 4 týdny a po 16. týdnu každých 8 týdnů, u aktivní PsA a axSpA 320 mg s. c. každé 4 týdny. 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. Účinnost i bezpečnost této terapie se potvrdila v řadě randomizovaných klinických studií (1).

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(3):135-139

<https://doi.org/10.36290/der.2024.027>

Článek přijat redakcí: 4. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 28. 7. 2024

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.

salavec@lfhk.cuni.cz

Gottliebová a spol. představili v rámci kongresu EADV na podzim roku 2023 výsledky studie BE RADIANT, fáze 3b. Autoři se zabývali zhodnocením dopadu terapie bimekizumabem (BKZ) porovnáním se secukinumabem a analyzovali svědění, bolestivost kůže a šupinatění, stejně jako kvalitu života pacientů se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou v průběhu 3 let terapie.

Metodologie

Nemocní zahrnutí do studie byli od zahájení randomizováni do 2 skupin. První skupinu tvořili pacienti s podáním 320 mg BKZ po 4 týdnech do týdne 16, dále ve stejné dávce každé 4 nebo 8 týdnů dle dosažené hodnoty PASI indexu v udržovací terapii až do týdne 48 terapie. Druhou skupinu pak tvořili jedinci, kterým byl od počátku studie to týdne 48 podáván secukinumab (SEC) v dávce 300 mg

každý týden do týdne 4 a poté 300 mg každé 4 týdny. Všichni zahrnutí pacienti byli oprávněni vstoupit do otevřené extenze studie (open-label extension; OLE) s podáním BKZ po 4 nebo 8týdenních intervalech (BKZ/BKZ a SEC/BKZ – viz níže). V této otevřené studii od týdne 48 sledování se frekvence podání testovaného biologika řídila dosažením indexu PASI pod a více než 90 (tedy po 4 či 8 týdnech podání). Poměry pacientů v těchto skupinách

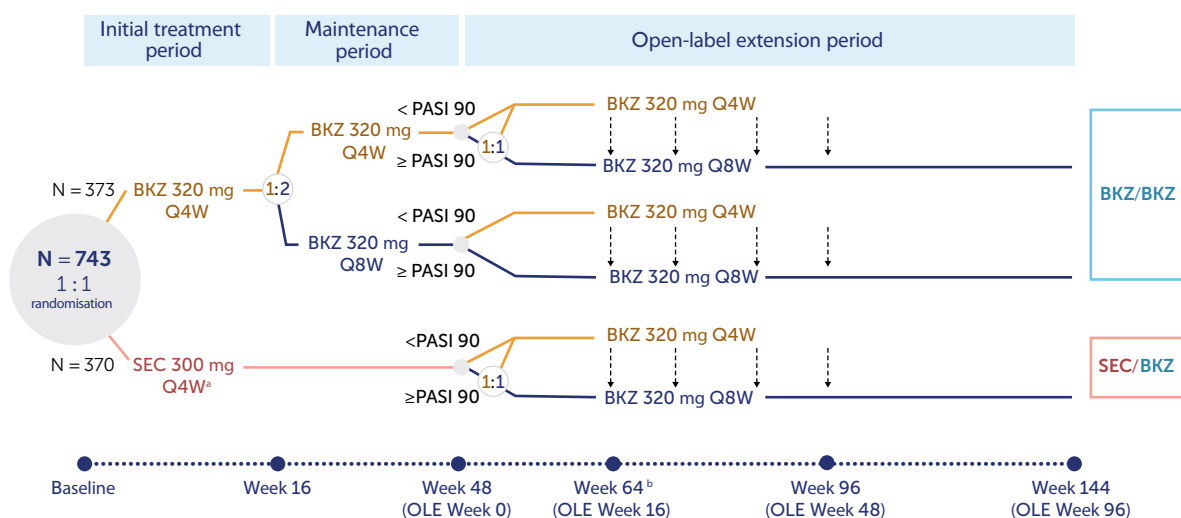
Obr. 1. Vstupní charakteristiky sledovaných pacientů a design studie

Table 1 Baseline characteristics

	BKZ/BKZ (N = 336)	SEC/BKZ (N = 318)	BKZ Q4W/Q8W/Q8W (N = 177)
Age (years), mean ± SD	45,5 ± 14,3	44,5 ± 14,5	44,9 ± 14,2
Male, n (%)	227 (67,6)	209 (65,7)	125 (70,6)
White, n (%)	312 (92,9)	301 (94,7)	169 (95,5)
Weight (kg), mean ± SD	90,2 ± 21,0	89,1 ± 19,5	89,9 ± 20,7
Duration of psoriasis (years), mean ± SD	18,4 ± 13,1	17,5 ± 12,1	18,5 ± 12,8
PASI, mean ± SD	20,3 ± 7,7	19,5 ± 6,1	20,4 ± 8,0
BSA (%), mean ± SD	25,3 ± 16,0	23,0 ± 13,3	24,6 ± 14,8
IGA, n (%)			
3: moderate	214 (63,7)	234 (73,6)	115 (65,0)
4: severe	120 (35,7)	84 (26,4)	60 (33,9)
DLQI total score, mean ± SD	10,9 ± 6,7	11,2 ± 7,3	10,5 ± 6,7
P-SIM score, mean ± SD			
Itching	6,6 ± 2,8	6,6 ± 2,7	6,2 ± 2,9
Skin pain	4,5 ± 3,3	4,6 ± 3,1	4,2 ± 3,3
Scaling	6,7 ± 2,5	6,7 ± 2,4	6,4 ± 2,7
Any prior systemic therapy, n (%)	241 (71,7)	237 (74,5)	131 (74,0)
Prior biologic therapy, n (%)	114 (33,9)	105 (33,0)	56 (31,6)

Data presented are for patients who entered the OLE only.

Figure 1 BE RADIANT study design



*SEC 300 mg was administered at baseline, Weeks 1, 2, 3, and 4, then Q4W for the remainder of the initial/maintenance treatment periods; ^bFollowing a protocol amendment, all patients receiving BKZ 320 mg Q4W in the OLE period switched to BKZ 320 mg Q8W at Week 64 or the next scheduled clinic visit.

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. týdnu 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 160 mg bimekizumabu 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, k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých, kteří reagovali nedostatečně na jeden nebo více chorobu modifikujících antirevmatických léků (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD) nebo tyto léky netolerovali. *Axiální spondylartritida:* *Neradiografická axiální spondylartritida:* Léčba dospělých s aktivní neradiografickou axiální spondylartritidou s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo magnetickou rezonancí (MRI), kteří reagovali nedostatečně na nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) nebo tyto léky netolerovali. *Ankylozující spondylitida:* Léčba dospělých s aktivní ankylozující spondylitidou, kteří nereagovali dostatečně na konvenční léčbu nebo tuto léčbu netolerovali. *Hidradenitis suppurativa (HS):* Léčba aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých s nedostatečnou reakcí 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 (podaných 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 (podaných jako 1 subkutánní injekce po 160 mg) 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 těžkou až těžkou psoriázou) a tělesnou hmotností ≥ 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 odpověď 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. Dávka 320 mg může být podána jako 2 subkutánní injekce po 160 mg. 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 zavazování 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 infekce neustoupí nebo není 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 u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním nedoporučuje. *Hypersenzitivita:* U inhibitorů IL-17 byly pozorovány závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí. *Očkování:* Před zahájením léčby bimekizumabem má být zváženo dokončení všech očkování příslušných pro daný věk v souladu s aktuálními vakcinačními doporučeními. Pacientům léčeným bimekizumabem nemají být podávány živé vakcíny. **Interakce:** Nelze vyloučit klinicky významný účinek na substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, u kterých se dávka individuálně upravuje (např. warfarin). Při zahájení léčby bimekizumabem u pacientů léčených těmito typy léčivých přípravků je třeba zvážit terapeutické monitorování. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 17 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Podávání přípravku Bimzelx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Je třeba zvážit zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích; časté: orální kandidóza, mykotické infekce, infekce uší, infekce virem herpes simplex, orofaryngeální kandidóza, gastroenteritida, folikulitida, vulvovaginální mykotické infekce (včetně vulvovaginální kandidózy), bolest hlavy, vyrážka, dermatitida a ekzém, akné, reakce v místě aplikace, únava; méně časté: slizniční a kožní kandidóza (včetně jienové 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 vytištěného 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:** 1. 8. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci ložiskové psoriázy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. V indikaci neradiografická axiální spondylartritida a hidradenitis 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-to-severe plaque psoriasis: results from the BE BRIGHT open-label extension trial. Br J Dermatol. 2023;188(6):749-759.

© 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

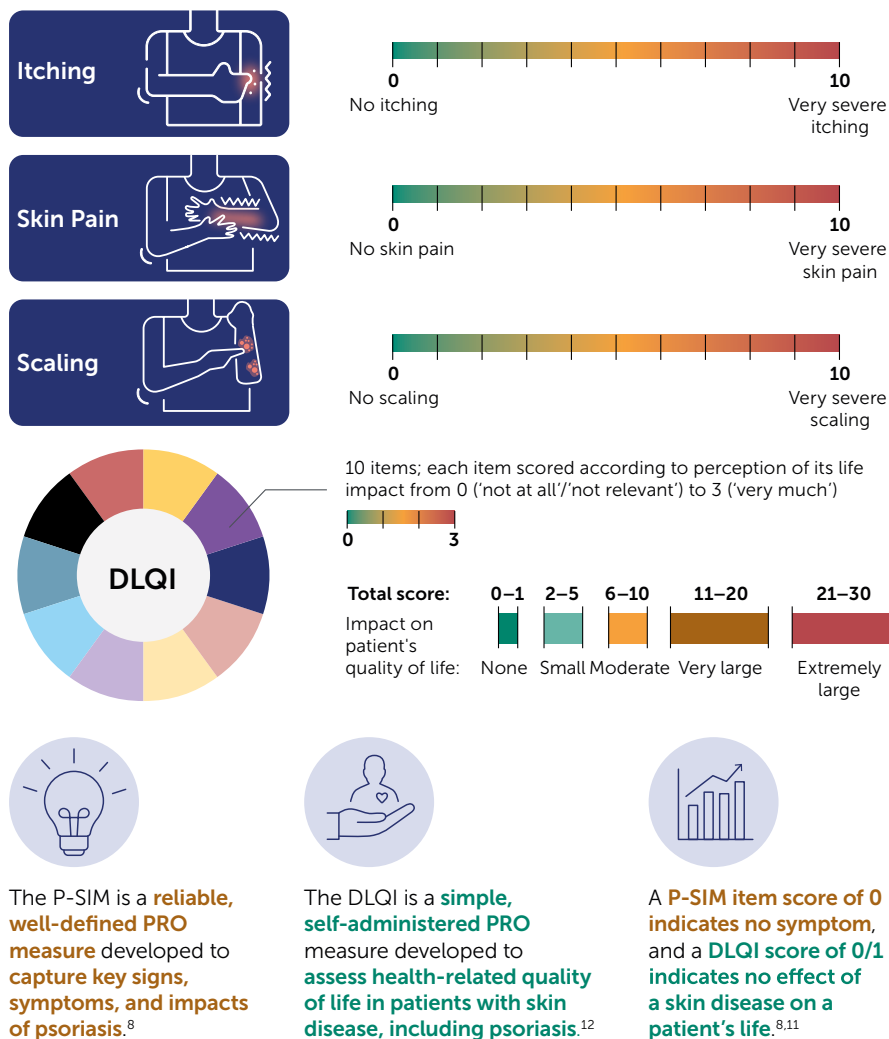
CZ-BK-2400183 • Datum přípravy: srpen 2024



Inspired by patients.
Driven by science.

Obr. 2. Metody hodnocení

Assessments



byly vyvážené (1 : 1). Skupina pacientů léčená SEC do týdne 48 pak byla i v této otevřené extenzi převedena na terapii BKZ ve standardní dávce 320 mg s frekvencí aplikace dle dosažených hodnot PASI (PASI < 90 po 4 týdnech nebo PASI ≥ 90 každých 8 týdnů). Ve studii byla reportována i data subsetu nemocných BKZ/ BKZ s podáním BKZ v intervalech týdnů 4-8-8 (iniciální dávka/udržovací terapie/OLE) (2).

Vyhodnoceny byly podíly pacientů (počty) s dosažením skóre 0 u svědění, v bolestivosti a v parametru šupinatění (P-SIM položky; (P-SIM = 0; žádné šupinatění, rozmezí 0–10) a počty pacientů s dosažením skóre 0 nebo 1 v parametru kvality života DLQI (Dermatology Life Quality Index (DLQI 0/1; bez efektu kožního onemocnění na život pacienta, rozmezí DLQI 0–30) po 144 týdnech terapie. Interpretace dat byla podána s užitím modifikace „non-responder imputation“ (mNRI).

Nemocní, kteří přerušili terapii pro nedostatek efektu či pro nežádoucí účinky spojené s léčbou, byli jako non-respondéři v různých následných časových okamžicích terapie. Pro všechna další chybějící data byl užit systém „multiple imputation“.

Výsledky studie BE RADIANT (1)

Do studie bylo zahrnuto celkem 336 pacientů na BKZ a 318 pacientů léčených SEC. Z 336 pacientů na BKZ pokračovalo 117 nemocných v rozšířené OLE studii, kde byl lék podáván v intervalech 4 týdny iniciálně (4 týdny v udržovacím režimu) a 8 týdnů v OLE extenzní části studie. Vstupní charakteristiky byly mezi skupinami obdobné (Obr. 1).

Zlepšení v parametru P-SIM = 0 a DLQI parametru 0/1 bylo pozorováno již v týdnu 4 ve skupině pacientů s režimem BKZ/BKZ (Obr. 3).

V týdnu 48 byly dosaženy vyšší počty pacientů při hodnocení P-SIM = 0 v parametrech svědění, bolestivosti kožních lézí a v šupinatění, stejně jako při hodnocení kvality života s odpovědí DLQI 0/1 v randomizované skupině BKZ/ BKZ ve srovnání se skupinou iniciálně léčených SEC.

Nemocní ve skupině BKZ/BKZ, tedy léčení od počátku pouze bimekizumabem, dosáhli vysoké skóre P-SIM 0 a DLQI 0/1 v týdnech 48 a 144.

Pacienti převedení ze SEC na BKZ v týdnu 48 vykazovali udržení či dosažení lepších hodnot při hodnocení P-SIM (Psoriasis Symptoms and Impacts Measure; 0) v parametrech svědění, bolestivosti kožních lézí a v šupinatění, stejně jako při hodnocení kvality života s odpovědí DLQI 0/1. Tyto vysoké hodnoty se udržely až do týdne 144.

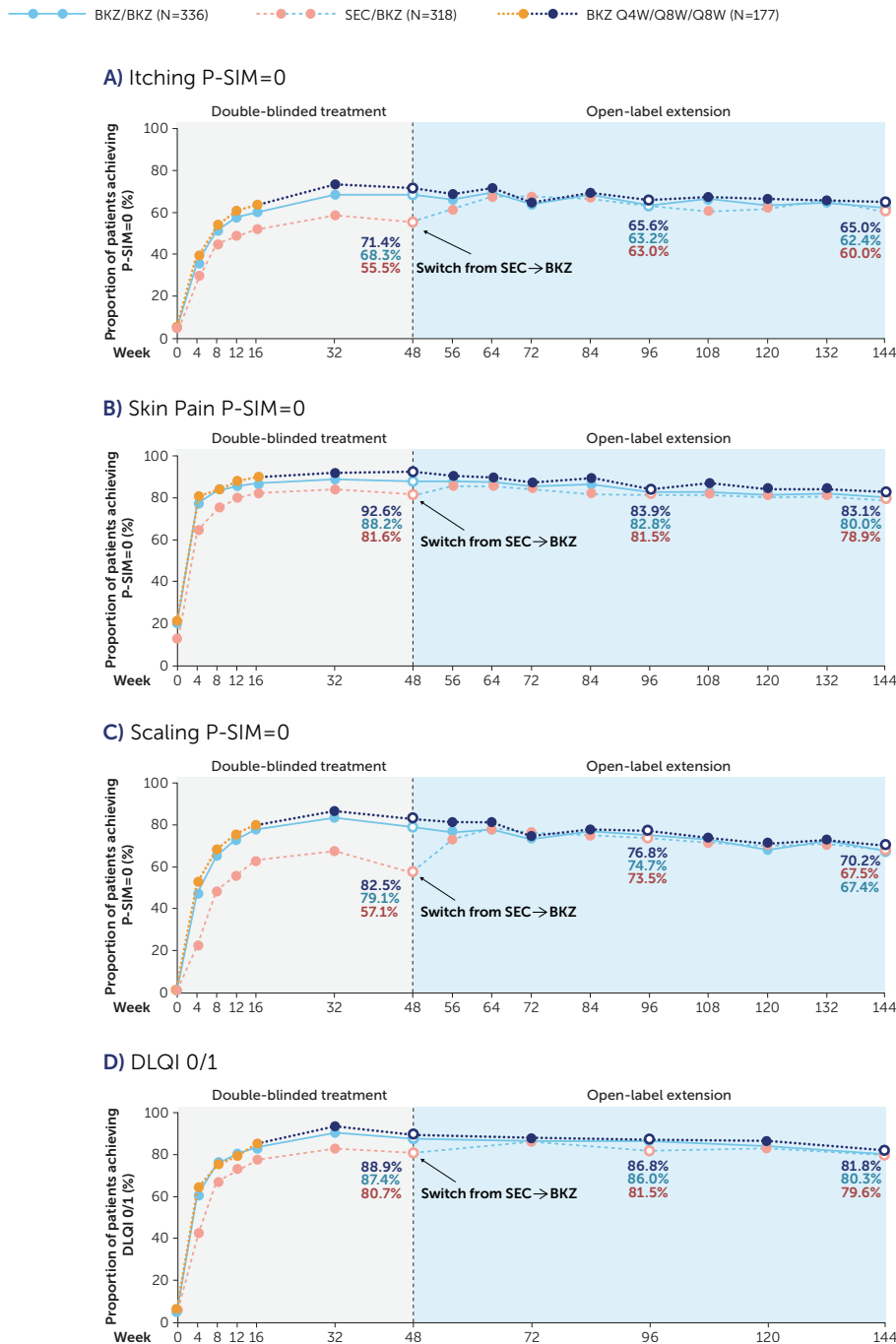
Závěr

Skupina pacientů ve skupině BKZ/BKZ vykazovala rychlé zlepšení jak ve sledovaných parametrech, tak v hodnocení kvality života již v týdnu 4 studie. Vynikající odpovědi pozorované v týdnu 48 se udržely až do týdne 144. Tyto výsledky byly konzistentní v subsetu nemocných se schválenou aplikací v režimu BKZ 4 týdny/8 týdnů/8 týdnů.

Pacienti převedení ze SEC na BKZ v týdnu 48 udrželi či vykazovali vyšší hodnoty léčebných odpovědí (tzv. PRO outcomes; patient-reported outcomes) a tuto vynikající odpověď udrželi až do týdne 144. Hodnoty těchto léčebných odpovědí byly obdobné hodnotám dosaženým ve skupině BKZ/BKZ pacientů.

Duální inhibice IL-17 A a IL-17 F prostřednictvím bimekizumabu má předpoklady pro vysokou úspěšnost nejen v případě intra class převodů ve skupině inhibitorů IL-17, ale může být řešením i pro pacienty s primární či sekundární rezistencí na preparáty ze skupiny inhibitorů IL-23 (3).

Bimekizumab je schopen ovlivnit i kardiovaskulární komorbidity. Výsledky hodnocení vlivu bimekizumabu na biomarkery kardiovaskulárního (KV) zánětu (C-reaktivní protein (CRP), poměr neutrofilů : leukocyty (NLR), index triglyceridy : glykemie (TyG)) u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou ze studií BE VIVID a BE RADIANT v porovnání se secukinumabem, ustekinumabem a placebo byly prezentovány na kongresu EADV

Obř. 3. Podíly pacientů v analýze dosažení nízkého skóre P-SIM ve svědění, bolestivosti, šupinatění a v hodnocení terapie na kvalitu života (DLQI)

v roce 2023. Při léčbě bimekizumabem došlo po 16 týdnech k významně většímu poklesu NLR v porovnání s placebem a k významnému poklesu CRP v porovnání se vstupem do

studie, a to zejména u pacientů s vyšším CRP (≥ 5 mg/dl) při zahájení léčby. Pokles obou těchto biomarkerů přetrvával po celý rok léčby bimekizumabem. Index TyG zůstal od

vstupu do studie po celou dobu léčby stabilní. Porovnání s aktivní terapií, které bylo k dispozici, ukázalo podobné trendy u secukinumabu a ustekinumabu (4).

LITERATURA

- SmPC Bimzelx®.
- Bimzelx® (bimekizumab) Summary of Product Characteristics. 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_en.pdf [Accessed September 2023].
- Tichý M. Bimekizumab ve 3. linii biologické léčby po selhání risankizumabu – kazuistika. Available from: <https://www.prolekare.cz/tema/psoriaza/detail/bimekizumab-ve-3-linii-biologicke-lecby-po-selhani-risankizumabu-ka->

zuistika-136898.

- Warren RB, Langley RG, Kokolakis G, et al. P2549 Bimekizumab impact on cardiovascular inflammation markers in moderate to severe plaque psoriasis: results from phase 3 trials. EADV Congress: Berlin; 2023 Oct 11-14.
- Gottlieb AB, Gisondi P, Sator P, et al. P2582 Bimekizumab efficacy through 144 weeks in moderate to severe plaque psoriasis: Patient-reported outcomes from BE RADIANT. EADV Congress: Berlin; 2023 Oct 11-14.

- Costanzo A, Papp K, Griffiths CEM, et al. P2511 Bimekizumab response through 3 years in patients with plaque psoriasis who stopped and re-started treatment. EADV Congress: Berlin; 2023 Oct 11-14.
- Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, et al. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? J Invest Dermatol. 2005 Oct;125(4):659-64. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23621.x. PMID: 16185263.

1.

konference Dermatologie pro praxi

27. 2. 2025
ČESKÉ BUDĚJOVICE

AKREDITACE

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

ODBORNÝ GARANT KONFERENCE

- prim. MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 1. 2025: **500 Kč**
- při registraci do 23. 2. 2025: **700 Kč**
- při registraci na místě: **900 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let
- **20% sleva** pro předplatitele časopisu společnosti Solen pro rok 2025

POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Kožním oddělením Nemocnice České Budějovice, a. s.
- Ing. Dominika Reková
rekova@solen.cz, +420 770 158 643



Registrace
a další informacena
www.dermatologiebudejovice.cz



MÍSTO KONÁNÍ

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



PROGRAM

Zahájení konference

prim. MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.

Sexuálně přenositelné nemoci

odborný garant doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.

- **Syfilis** – Horažďovský J.
- **Kapavka** – Macasová M.
- **Lymfogranuloma venereum** – Bartyzalová H.

Systémová onemocnění

odborná garantka prof. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.

- **Autoimunitní puchýřnaté choroby** – Salavec M.
- **Lékové exantémy** – Cetkovská P.
- **Alopeacia arata** – Říčař J.
- **Virové exantémy u dospělých** – Polícarová M.

Dětská dermatovenerologie kazuistiky

odborná garantka MUDr. Eliška Dorčáková

- **CM-AVM syndrom** – Plzáková Z.
- **Ehrles-Danlosův syndrom** – Pinková B.
- **Kazuistika z ambulance dětského dermatovenerologa FN Plzeň** – Komorousová M.
- **Psoriasis pustulosa generalisata von Zumbusch** – Dorčáková E.

Kazuistiky mladých dermatologů Nemocnice České Budějovice

odborná garantka MUDr. Hana Janatová

- **Hyperpigmentace obličeje** – Janatová H.
- **Sweetův syndrom** – Zmarak A.
- **Dermatoskopie růžových lézí** – Paulát E.
- **Překvapivý výsledek** – Točíková O.
- **Lokalizovaná forma epidermolysis bullosa simplex (Weber-Cockayne)** – Kadlecová M.

Losování ankety, závěr konference

Potravinová alergie a kůže

MUDr. Mojmír Račanský

Oddělení alergologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Olomouc

Prevalence potravinové alergie celosvětově narůstá, stejně jako v případě dalších alergických onemocnění. Je definována jako imunopatologická reakce navozená konzumací potravin, v jejíž patofyziologii se uplatňuje protilátková imunita, adaptivní složky buněčné imunity a též součásti imunity nespecifické. Projevy potravinové alergie se neomezují jen na zažívací trakt. Mezi vůbec nejčastěji postiženou orgánovou soustavu náleží kůže – ať už se jedná o akutní kopřivku, angioedémy či vzplanutí atopické dermatitidy. V diagnostice se uplatňují laboratorní vyšetřovací techniky, jako jsou kožní prick testy, stanovení specifických IgE protilátek proti nativním či rekombinantním alergenovým strukturám, testy aktivace bazofilů či aktivační testy alergen specifických T-lymfocytů. Zlatým standardem je však provedení eliminačně-expozičního testu. Jedině tak je možno zavést nutričně vyváženou a bezpečnou formu eliminační diety, která je zásadním terapeutickým postupem a zároveň sekundární prevencí další reakce na rizikový potravinový alergen.

Klíčová slova: potravinová alergie, IgE mediovaná reakce, non-IgE reakce, kopřivka, angioedém, atopická dermatitida.

Food allergy and skin

Food allergy is increasing in prevalence worldwide. It is defined as an undesirable immunological adverse reaction after food ingestion. Acute IgE-mediated allergy is a well-described mechanism of food allergy. However, non-IgE mechanisms are often found. Allergen-specific T-cells and reactions of innate immunity cells play a crucial role in non-IgE reactions. Clinical signs of food allergy are not limited to the gastrointestinal tract. One of the most commonly involved organs is the skin. We can identify acute urticaria, angioedema, or atopic dermatitis flare-ups. Diagnostic options are vast. The first step must be a precise personal history focusing on clinical signs, reaction timing and dietary regimes. Laboratory testing, like serum allergen-specific IgE levels, basophil activation tests, skin prick tests with food, or T-cell activation tests, are used often. The golden standard in food allergy diagnostics is food challenge. The best therapeutic option is the elimination diet.

Key words: food allergy, IgE mediated reaction, non-IgE reaction, urticaria, angioedema, atopic dermatitis.

Úvod

Alergická onemocnění se stávají epidemií 21. století. Potravinová alergie (PA) není výjimkou. Počty pacientů, kteří udávají rozvoj nežádoucích příznaků v návaznosti na požití stravy, trvale rostou. Spektrum příznaků je velmi pestré a může postihnout kteroukoliv orgánovou soustavu. Nejčastěji jsou udávány

projevy na kůži, dýchacích cestách a gastrointestinálním traktu. Z klinických zkušeností však víme, že ne každá reakce po konzumaci potravin je alergického původu.

Diagnóza PA je správně stanovena v případě, že byl prokázán imunopatologický podklad projevů a reakce byla přítomna po opětovné expozici rizikové potravině. Ke stanove-

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(3):141-146

<https://doi.org/10.36290/der.2024.028>

Článek přijat redakcí: 11. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 2. 9. 2024

MUDr. Mojmír Račanský

mojmir.racansky@fnol.cz

ní diagnózy tak nestačí pouhý anamnestický rozbor, pozitivita IgE protilátek proti potravině v séru nebo pozitivní test aktivace bazofilů. Stejně tak diagnózu nevyklučuje negativní výsledek IgE. Základem je reprodukovatelnost reakce v rámci eliminačně-expozičního testu s potravinou (1).

Nežádoucí reakce po potravinách, u kterých není prokázán imunopatologický podklad, jsou častější a označujeme je jako potravinové intolerance. V jejich rozvoji se uplatňuje porucha metabolismu, syndrom bakteriálního přerůstání, toxické reakce, či je jejich podkladem organické poškození gastrointestinálního traktu v rámci jiné choroby – např. nespecifické střevní záněty, chronická pankreatitida atd. (1).

Určení přesné prevalence PA tedy není jednoduché, stejně jako správné stanovení takové diagnózy. Epidemické šetření je navíc komplikováno geografickými rozdíly ve stravovacích režimech, etnickou rozmanitostí lidské populace, věkem sledované populace, stejně tak různorodými klinickými příznaky PA a v neposlední řadě i metodikou využitou ke sběru dat (dotazníkové šetření, cílené interview, komplexní diagnostika včetně expozičního testu). Ve Spojených státech amerických je uváděna prevalence v obecné populaci 7,6 % (2), s maximem výskytu u dětí do 2 let života, kde je prevalence PA až 22,7% (3). Celosvětově je expozičním testem verifikovaná PA s prevalencí v intervalu mezi 3 % a 5 %.

Patofyziologie a klinické projevy

V pohledu patofyziologie se PA nejčastěji rozděluje na časné – IgE mediované – a na non-IgE reakce. Třetí skupinu potom představují stavy se smíšenou imunopatologickou reakcí. Nejčastěji je spouštěčem alergen bílkovinné povahy, vzácně glykoproteiny.

Jako nejčastější potravinové alergen v populaci označujeme tzv. velkou osmičku – kravské mléko, vejce, ryby, mořské plody, pšenici, stromové ořechy, arašídy, a sóju. Zastoupení dominantních alergenů se různí v závislosti na věku, geografické poloze a etniku. V České republice a na Slovensku je například specifíkem alergie na mák (1).

IgE mediované potravinové reakce

IgE mediované reakce mají rychlý nástup projevů, typicky v řádu minut až 2 hodin po konzumaci potenciálního alergenu. Výjimku představuje potravinová alergie na glykoprotein alfa-gal, který se nachází v červeném mase. Zde dochází k rozvoji příznaků s odstupem 4 až 8 hodin. Příznaky nejčastěji postihují kůži, dýchací trakt a gastrointestinální trakt. Nejzávažnější formu IgE mediované PA představuje anafylaktická reakce.

Patofyziologickým podkladem reakce je aktivace žírných buněk a bazofilních granulocytů alergenem u predisponovaného jedince, u kterého již v minulosti proběhl kontakt s takovým alergenem. Následně dochází k aktivaci efektorových buněk a vyplavení preformovaných mediátorů, jako je histamin, tryptáza, chymáza atd. Ve druhé fázi potom dochází k produkci prostaglandinů, leukotrienů, destičkového aktivačního faktoru A2 a dalších. Důsledkem je vazodilatace, rozvoj Th2 mediované zánětlivé odpovědi a v návaznosti na něj typické klinické projevy (1).

Ke kožním projevům PA dochází velmi často. IgE mediovaná reakce na potravinu je odpovědná až za 20 % akutních výsevů kopřivky. V případě chronické kopřivky se však PA prokáže v méně než 10 % případů. Kopřivka typicky nastupuje v řádu minut po požití rizikové stravy. Výsev kopřivkových pomfů je provázen silným svěděním, které je většinou prvním referovaným příznakem. Pomfy bývají prchavé a vyhasnou beze stopy do 1–24 hodin. Výsev kopřivky může být provázen přítomností angioedému. Může se však vyskytovat i jako samostatný příznak až u 10 % pacientů s PA. Není svědivý, spíše bolestivý a pálicí. Vyhasíná průměrně do 72 hodin (4). Samostatnou jednotkou je také akutní kontaktní kopřivka navozená potravinou, která se vyskytuje po přímém kontaktu kůže s potravinovým alergenem. Typická je u pracovníků v potravinářském průmyslu nebo gastronomii (5, 6).

Projevy na dýchacím ústrojí představují další typické symptomy – vodová rýma s kýcháním, nosní obstrukce, svědění sliznic, projevy dušnosti, pískoty a vrzoty. Specifickou jednotkou je potom orální alergický syndrom způsobující nepříjemné slizniční projevy, jako

je svědění, pálení a lehký edém orofaryngu. Ten je zapříčiněn zkříženou reaktivitou mezi bílkovinami přítomnými v pylových zrnech a potravinách rostlinného původu. Alergeny způsobující tuto formu kontaktní reakce jsou termolabilní, enzymaticky odbouratelné. Typickými zástupci jsou profiliny a PR-10 bílkoviny. Klasickým klinickým příznakem je pálení úst a rtů po konzumaci jablek a kořenové zeleniny u pacientů alergických na pyl břízy (7).

Gastrointestinální příznaky potom zahrnují nauzeu, břišní bolesti a křeče, zvracení a/nebo průjem. Projevy horního dyspeptického syndromu nastupují v řádu minut po konzumaci alergenu, průjmy s odstupem hodin.

V nejzávažnějším případě dochází k rozvoji anafylaktické reakce, která může být život ohrožujícím stavem. Tato diagnóza je klinickou a spojuje obraz náhle vzniklého kožního výsevu s rozvojem projevů alergie na dýchacích cestách (dušnost, kašel, rýma, hyposaturace kyslíkem) a následné centralizace krevního oběhu s projevy hypotenze, poruchy vědomí (1).

Non-IgE potravinové reakce

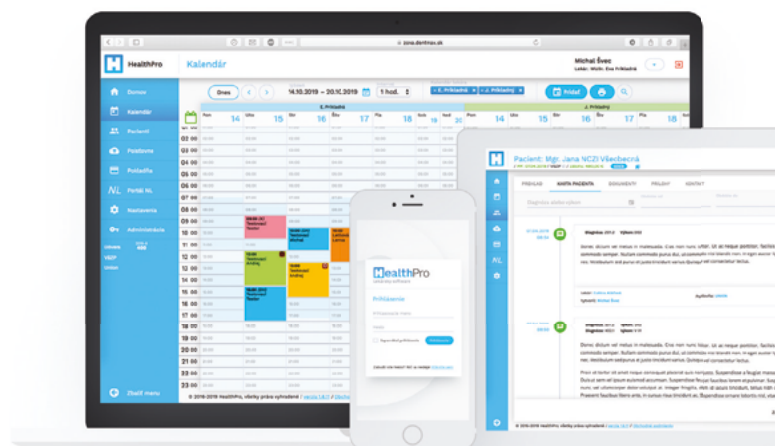
Non-IgE potravinové alergie se projevují nejčastěji jako subakutní, či chronické stavy. V jejich patofyziologii se uplatňují antigen-specifické T lymfocyty. Jejich přesná úloha však není jasná. Po aktivaci specifických T-lymfocytů dochází ke zvýšené produkci tumor nekrotizujícího faktoru alfa a produkci interferonu gamma. Tím dochází ke zvýšené střevní propustnosti. Dále zde svou roli sehrávají T regulační lymfocyty a jejich defekty, nebo též eozinofilní granulocyty (1).

Projevy se typicky omezují na zažívací trakt. Vzhledem k účelu tohoto textu nebudou podrobně probírány všechny zde zařazené jednotky. Jako non-IgE potravinou indukovaná imunopatologická reakce však je označována i celiakie, byť se běžně mezi potravinové alergie neřadí. Vzhledem k typickým kožním projevům však bude v dalším výčtu zmíněna.

Typickým zástupcem non-IgE PA je potravinovou bílkovinou indukovaná enterokolitida (FPIES). Tento závažný syndrom postihuje nejčastěji děti do prvního roku života. Nejčastěji je navozen bílkovinou kravského mléka, sójou nebo vaječným bílkem. Po konzumaci alergenu dochází do 1–3 hodin k rozvoji explozivního zvracení, později se objevují vodnaté

HealthPro

Moderní ambulantní informační systém



- Zdarma přístupy pro sestru a recepční
- Online, bez instalace, dostupný z počítače, tabletu i telefonu
- Jednoduché vykazování na pojišťovny
- eRecept, eNeschopenka, laboratoře
- Přístup z ambulance i z domova
- Bezplatný převod dat z jiného ambulantního systému
- Bezpečnost dat na prvním místě
- Pravidelné bezplatné aktualizace

**Jedna transparentní
měsíční platba**

980 Kč

Žádné instalační nebo licenční poplatky

+420 725 560 585

info@healthpro.cz

www.healthpro.cz

průjmy ve vysoké frekvenci, občasně s krvavou příměsí. Často je tento stav zaměňován za akutní infekční gastroenteritidu, ale na rozdíl od infekční příčiny zde klinicky sledujeme častou hypotermii, laboratorně není přítomna elevace zánětlivých markerů, často dochází k minerálovému rozvratu a dehydrataci. Zásadní je potom opakovaný výskyt těchto příznaků bez jasné souvislosti s epidemickou situací, a naopak typický nástup po konzumaci suspektního alergenu kojencem, či při kojení jeho matkou. Příznaky vymizí při eliminační dietě. Reaktivita imunitního systému často vyhasíná po 2 roce života a po negativním expozičním testu s potravinou je možný návrat rizikové potravy do jídelníčku (8).

Celiakie, nazývaná též gluten senzitivní enteropatie, je zánětlivé onemocnění střeva navozené imunopatologickou reakcí cílenou proti glutenu a dalších prolaminů u genetiky predisponovaných jedinců. Následkem T-lymfocyty zprostředkované imunopatologické reakci dochází k rozvoji chronického zánětu. Jeho výsledkem je atrofie sliznice tenkého střeva vedoucí k poruše vstřebávání živin. Typickými projevy u dětí je neprosplívání, chronické průjmy charakteru steatorhoei, hubnutí, známky podvýživy a karence vitaminů. Typickým kožním projevem je potom Duhringova choroba, dermatitis herpetiformis. Dochází k rozvoji svědivých papulo-vezikulárních erupcí, které jsou většinou symetricky vysety na extenzorových plochách loktů, kolenou, hýždí, obličeje, krku a ramenou. Po ruptuře vezikuly se rychle ulevuje od svědění. Často však zůstává po zhojení jizvení. Projevy herpetiformní dermatitidy stejně jako projevy gastrointestinální mizí po zavedení striktní bezlepkové diety (9).

Smíšené IgE a non-IgE potravinové reakce

Typickými zástupci imunopatologických reakcí se smíšenou reakcí IgE a non-IgE jsou chronická onemocnění kůže a zažívacího traktu, které se vyznačují typickými epizodami vzplanutí. Onemocnění s projevy na gastrointestinálním traktu představují eozinofilní gastrointestinální onemocnění (EGID), kde nejčastěji se vyskytující jednotkou je eozinofilní ezofagitida, eozinofilní kolitida, nebo gastroenteritida.

Onemocněním se smíšenou imunitní reakcí s projevy na pokožce je potom atopická dermatitida (AD). Toto chronické zánětlivé onemocnění kůže se sklonem k častým exacerbacím je zatíženo rizikem komplikací a též vysokou variabilitou morfologie i průběhu. Na jeho vzniku se podílí genetická predispozice spolu s faktory zevního prostředí. Na základě genetické dispozice dochází k rozvoji poruchy kožní bariéry a neuroimunologické dysbalancce, které pod vlivem zevního prostředí vedou k hyperreaktivitě kůže a vzniku variabilních klinických projevů (10).

Jaký je vztah mezi potravinovou alergií a atopickou dermatitidou? První důležitou prací zkoumající vztah mezi AD a FA byla práce H. Sampsona a kolektivů z r. 1985. Ten ve skupině 113 dětských pacientů s těžkou AD provedl dvojité zaslepené expoziční testy s potravinou. Tyto byly pozitivní u 101 probandů. 84 % pozitivních pacientů vykazovalo projevy PA na kůži, které zahrnovaly akutní kopřivku a/nebo angioedém a ve druhé době zhoršení projevů AD (11). Systematické review skupiny T. Tsakok z roku 2016 dokazuje silnou asociaci mezi FA, senzibilizací na potraviny a AD. Ve skupině pacientů ve věku 3 měsíců s AD byla prokázána senzibilizace na potravinové alergeny 6x častěji než v kontrolní populaci bez projevů AD. V další sledování byli pacienti se závažnou a perzistující formou AD, kteří trpěli zároveň projevy potravinové alergie. Autoři též uvádějí, že projevy těžké AD předcházely nástup PA (12). Zajímavá data přináší též studie nizozemských autorů, v níž bylo provedeno 1186 dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných potravinových expozičních testů u 682 dětských pacientů. Testování bylo provedeno pro podezření na časnou IgE mediovanou PA a také u pacientů s AD s podezřením na přítomnost potravinového triggeru. Autoři udávají výrazně vyšší asymptomatickou senzibilizaci na potravinové alergeny u pacientů s AD. Zjištěny byly pozdní reakce v návaznosti na provedení expozičního testu. Tyto představovaly právě flair up atopické dermatitidy (13).

Imunologický mechanismus, který propojuje příznaky potravinové alergie a atopické dermatitidy, není dosud objasněn. V současnosti je rozšířena teorie o senzibilizaci na potravinové alergeny cestou porušené kožní bariéry. Důležitým aspektem pro rozvoj imu-

nologické tolerance je totiž také množství alergenu, které se dostává do kontaktu s imunitním systémem. Vysoké dávky vedou právě k rozvoji tolerančních mechanismů, jako je proliferace T regulačních lymfocytů, sekrece interleukinu 10, transformujícího faktoru beta atd. Literárně je v podmínkách USA prokázána senzibilizace na alergeny arašídů a rozvoj potravinové alergie, za což je odpovědná přítomnost arašídů v domácím prachu (14). Dalším zdrojem senzibilizace potom mohou být emolencia používaná k ošetření pokožky atopiků. Důležitým aspektem je též interakce kožního mikrobiomu s imunitním systémem. Leung et al. prokázali zvýšenou kolonizaci kůže *Staphylococcus aureus* u pacientů s atopickou dermatitidou v porovnání se zdravými kontrolami. Děti s výraznou kolonizací *St. aureus* trpěly také ve zvýšené míře projevy PA (15).

Častá žádost o alergologické vyšetření u pacientů s atopickou dermatitidou pro došetření možné potravinové alergie proto nemusí přinést kýžené výsledky. Specifické IgE proti potravinovým alergenům nemusejí být vůbec zjištěny, a to ani v případě rekombinantních alergenů. Stejně tak kožní prick testy s nativní potravinou nemají přesvědčivé výsledky. Zde je nutno zohlednit i možné falešně pozitivní výsledky v důsledku lokální iritace nativní potravinou. Atopy patch testy nejsou v našich podmínkách příliš frekventním vyšetřením. Vzhledem k často nespecifickým potravinovým triggerům je proto nutno provádět eliminačně expoziční testy – respektive řízený dietní režim s vynecháním suspektního alergenu za sledování klinického vývoje stavu a případné zhoršení projevů AD po opětovném zařazení potravy do jídelníčku. V kojeneckém věku je nejčastějším alergenem se vztahem k AD vaječný ovoalbumin a beta-laktoglobulin jako hlavní protein syrovátky kravského a ovčího mléka. S rostoucím věkem obecně podíl potravinové alergie na exacerbacích AD klesá a procento PA nepřekročí obecnou prevalenci v populaci (16).

Diagnostika potravinové alergie

Základem diagnostiky alergických onemocnění je zevrubný odběr anamnestických dat od pacienta. Důraz klademe na samotné

symptomy – zda se jedná o typické znaky potravinové alergie. Dotazujeme se, zda již pacient v minulosti obdobnou reakci zažil. Zda nastoupila po konzumaci stejné potraviny. U dětských pacientů, kteří jsou plně kojeni, potom stejné dotazy směřujeme na matku. Důležité je znát časovou souvislost mezi konzumací rizikové potraviny a rozvojem klinických příznaků. Zapomenout nelze také na další faktory ovlivňující vstřebávání alergenů ze zažívacího traktu, jako je například konzumace alkoholu či podání některých léků, například nesteroidních antiflogistik (1).

Na základě anamnestických údajů následně doplňujeme laboratorní vyšetření. Nadále je součástí vyšetření provedení kožních prick testů. Vzhledem k absenci standardizovaných alergenů na českém trhu přistupujeme nejčastěji k testům s nativní potravinou. Jako pozitivní výsledek označujeme vznik kopřivkového pupenu v místě podání alergenů. Další možností kožního testu je provedení atopy patch testu, který slouží k detekci senzibilizovaných T-lymfocytů. Testování probíhá stejnou formou jako klasické epikutánní testy pro diagnostiku kontaktní dermatitidy. Toto vyšetření není rutinně prováděno, a to nejen z důvodu chybějící standardizace alergenů. V rámci diagnostiky potravinové alergie se hojně využívá stanovení alergen specifických IgE buď z alergenového extraktu, nebo ve formě rekombinantního alergenů. Vyšetření specifických IgE je vhodné zejména u časných reakcí navozených právě specifickými IgE. V případě non-IgE potravinových alergií a v řadě případů atopické dermatitidy jsou specifické IgE negativní. Neznamená to ale, že pacient nemůže být alergický. Další diagnostickou možností je provedení testu aktivace bazofilů alergenem, které má slibné výsledky zejména u diagnostiky anafylaktických reakcí. Do praxe se též dostává stanovení proliferace T lymfocytů pod vlivem alergenového extraktu. Tato metodika může ozřejmit původ non-IgE mediované reakce (1).

Zlatým standardem vyšetření potravinové alergie však mají být eliminačně expoziční testy. V ideálním případě dvojité zaslepené expoziční testy neboli food challenges. Pro jejich provedení existují podrobně zpracované doporučení, které je k dispozici na webu České společnosti alergologie a klinické imunologie.

Vzhledem k riziku závažné alergické reakce jsou tato vyšetření prováděna v zařízeních s dostupnou resuscitační péčí (1).

Terapie potravinové alergie

Terapeutickým postupem číslo jedna je v případě prokázané potravinové alergie striktní eliminační dieta s vynecháním kauzálního alergenů. Necílené eliminační diety nejsou z dlouhodobého pohledu vhodné. Dietní režim musí odpovídat nutričním potřebám pacienta a pokud možno také jeho socioekonomickému statusu. Zejména v dětské populaci je na místě konzultace nutričního terapeuta s úpravou jídelníčku dle aktuálních potřeb dítěte. Nelze opomenout nutnost zevrubné edukace pacienta a jeho okolí o jeho onemocnění. Zejména u dětských pacientů je nezbytné poučení příbuzenstva, stejně tak pedagogů nebo vedoucích v zájmových kroužcích.

V případě akutní alergické reakce navozené potravinou postupujeme dle její závažnosti. V případě anafylaktické reakce je krokem číslo 1 podání adrenalinu intramuskulárně v dávce 0,01 ml na kilogram tělesné hmotnosti, kdy je maximální jednotlivá dávka 0,5 mg pro dospělého pacienta. Podání adrenalinu je možno zopakovat po 5 minutách od předchozí dávky. Nezbytným krokem je zajištění žilního vstupu a zavedení infuze krystaloidů, nejčastěji fyziologického roztoku za monitorace krevního tlaku pacienta, následně přichází ke slovu podání glukokortikoidů – nejčastěji 200 mg hydrocortisonu nebo ekvipotentní dávky jiného steroidu, případně perorální podání prednisolonu v dávce 40 mg. Dávka steroidu by se měla zopakovat nejpozději po 6 hodinách s ohledem na riziko rozvoje druhé fáze anafylaktické reakce. Dále je vhodné podat antihistaminika pro potlačení subjektivně obtěžujících příznaků, jako je svědění, rýma, vodnatá rýma nebo konjunktivita.

Zajímavou možností dlouhodobého managementu je myšlenka alergenové imunoterapie. Úkolem alergenové imunoterapie je navození dlouhodobé imunologické tolerance vůči danému alergenů. Dobré výsledky přináší orální alergenová imunoterapie proti arašídům. Léčivý přípravek Palforzia® s obsahem arašídového alergenového extraktu je schválený FDA i EMA. V ČR však dosud není

dostupný. Další slibnou variantou alergenové imunoterapie je princip náplastových transkutánních systémů u alergie na bílkovinu kravského mléka a arašídů (17).

S ohledem na nové poznatky v patofyziologii alergických onemocnění nastupuje doba biologické terapie. Slibné výsledky u polyvalentních potravinových alergií přináší podání monoklonální protilátky proti IgE omalizumab. Aktuálně probíhají studie třetí fáze a podání omalizumabu je stále v režimu off label (18).

Závěr

Potravinová alergie je zdravotním problémem s narůstající incidencí v dětské i dospělé populaci. Její projevy mohou být vázány na všechny orgánové soustavy. Mezi nejčastější příznaky časných alergických reakcí navozených potravinou náleží rozvoj exantému, kopřivky a/nebo angioedému. V její nejtěžší formě potom projevy generalizované alergické reakce – anafylaxe. Často však příznaky nastupují s odstupem a jejich příznaky jsou spíše chronického charakteru. Zde se uplatňuje zejména buněčná imunita – alergen specifické T-lymfocyty či eozinofilní granulocyty.

Rozpoznání potravinového alergenů jako spouštěče alergické reakce může být často základní. Nejedná se pouze o časné IgE mediované reakce s typickým klinickým obrazem a detekcí specifických IgE proti potravina. Non-IgE reakce, v nichž hraje roli adaptivní složka buněčné imunity, jsou zejména v dětském věku frekventní.

Diagnostika se vždy opírá o podrobný odběr anamnézy pacienta. Na základě anamnestických údajů potom přistupujeme k vyšetření alergen specifických IgE protilátek, které však mnohdy nejsou průkazné. Dalším důležitým diagnostickým nástrojem je provedení kožního prick testu s nativní potravinou, či atopy patch testu. Zlatým standardem je však provedení cíleného eliminačně expozičního testu s potravinou.

Terapeutickým postupem číslo jedna je zavedení eliminační diety, která zohledňuje specifické nutriční potřeby daného pacienta a zevrubná edukace nemocného i jeho příbuzenstva. Každý pacient s prokázanou potravinovou alergií by měl být vybaven též pohotovostním balíčkem s adrenalinovým autoinjektorem,

» PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

POTRAVINOVÁ ALERGIE A KŮŽE

kortikosteroidy a antihistaminikem. Důležitou roli v prevenci potravinové alergie hraje časná expozice základním potravinám typickým pro

dané geografické území v období imunologického okna mezi 4. a 9. měsícem života. Často diskutovanou problematikou je pravidelné

používání vhodných emoliencií k promazávání pokožky kojenců a batolat, stejně jako použití probiotických a probiotických přípravků.

LITERATURA

1. Fuchs M, et al. Potravinová alergie a intolerance. Praha: Mladá fronta; 2016.
2. Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. NCHS Data Brief. 2013;(121):1-8.
3. Samady W, Warren C, Kohli S, et al. The prevalence of atopic dermatitis in children with food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;122:656-657.e1.
4. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update 2014. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:1016.
5. Roberts G, Lack G. Relevance of inhalational exposure to food allergens. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2003;3:211.
6. Delgado J, Castillo R, Quiralte J, et al. Contact urticaria in a child from raw potato. Contact Dermatitis. 1996;35:179.
7. Muluk NB, Cingi C. Oral allergy syndrome. Am J Rhinol Allergy. 2018 Jan 1;32(1):27-30. doi: 10.2500/ajra.2018. 32. 4489. PMID: 29336286.
8. Calvani M, Anania C, Bianchi A, et al. Update on Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). Acta Biomed. 2021 Nov 29;92(S7):e2021518. doi: 10.23750/abm.v92iS7.12394. PMID:

34842596; PMCID: PMC9431892.
9. Cabanillas B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60(15):2606-2621. doi: 10.1080/10408398.2019.1651689. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31402697.
10. Schuler CF 4th, Billi AC, Maverakis E, et al. Novel insights into atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2023 May;151(5):1145-1154. doi: 10.1016/j.jaci.2022. 10. 023. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36428114; PMCID: PMC10164702.
11. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. J Pediatr. 1985;107:669-75.
12. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:1071-8.
13. Roerdink EM, Flokstra-de Blok BMJ, Blok JL, et al. Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016;116:334-8.
14. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic

dermatitis. Pediatrics. 1998;101:E8.
15. Leung DYM, Calatroni A, Zaramela LS, et al. The nonlesional skin surface distinguishes atopic dermatitis with food allergy as a unique endotype. Sci Transl Med. 2019;11:eaav2685.
16. Singh AM, Anvari S, Hauk P, et al. Atopic Dermatitis and Food Allergy: Best Practices and Knowledge Gaps-A Work Group Report from the AAAAI Allergic Skin Diseases Committee and Leadership Institute Project. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Mar;10(3):697-706. doi: 10.1016/j.jaip.2021. 12. 037. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35101439.
17. Sindher SB, Hillier C, Anderson B, et al. Treatment of food allergy: Oral immunotherapy, biologics, and beyond. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023 Jul;131(1):29-36. doi: 10.1016/j. anai.2023. 04. 023. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37100276; PMCID: PMC10330596.
18. Zuberbier T, Wood RA, Bindslev-Jensen C, et al. Omalizumab in IgE-Mediated Food Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Apr;11(4):1134-1146. doi: 10.1016/j.jaip.2022. 11. 036. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36529441.

Dvojitá sleva, dvojitá výhoda!

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu na kongresy*
pořádané společností SOLEN

* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



20% slevu na předplatné časopisu
Dermatologie pro praxi při úhradě do 15. 12. 2024

Tematická suplementa

Přístup do archivu časopisu on-line

Uhrad'te předplatné (4 čísla/rok)
do 15. 12. 2024 za cenu:

~~1 100 Kč~~ **880 Kč**

Objednávejte

www.dermatologiepropraxi.cz
predplatne@solen.cz



Péče o kůži onkologických pacientů

MUDr. Linda Vavříková, MUDr. Kateřina Libigerová, MUDr. Renáta Kopová

Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Klinika chorob kožní a pohlavních, Fakultní nemocnice Olomouc

Kůže je největší orgán lidského těla a je významným indikátorem interních chorob. Projevy na kůži a sliznicích mohou být prvními příznaky závažných interních onemocnění. Díky vývoji moderní cílené terapie se v posledních letech setkáváme se vzrůstajícím počtem přeživších pacientů. Péče o kůži onkologických pacientů si tedy zaslouží zvláštní péči. Kožní změny u onkologických pacientů jsou velmi rozmanité. V našem článku se budeme věnovat především nežádoucím účinkům onkologické terapie a péči o kůži.

Klíčová slova: onkologická terapie, nežádoucí účinky, prevence, léčba.

Skin care in oncology patients

Skin is the biggest organ that indicates internal diseases. Skin and mucous membrane manifestations can be initial symptoms during serious internal diseases. The number of patients living with cancer has increased, and this is the reason, why the skin deserves specific attention. Dermatologic symptoms are very different. We focus on adverse effects during cancer treatment and skin care.

Key words: cancer treatment, adverse effects, prevention, therapy.

Úvod

Kůže je největší orgán lidského těla a je významným indikátorem interních chorob. Projevy na kůži a sliznicích mohou být prvními příznaky i velmi závažných interních onemocnění (1). U onkologických pacientů se můžeme setkat s mnoha typy projevů na kůži. Můžeme se setkat se vznikem dalšího maligního primárně kožního nádoru, se vznikem kožních a podkožních metastáz a lymfadenopatie, paraneoplastickými syndromy a komplikacemi souvisejícími s onkologickou terapií (2).

U hematologických onemocnění se setkáváme se specifickými kožními projevy, které mají v histologickém obraze změny charakteristické pro určitý hemoblastom a nespecifickými kožními změnami, kde převládá zánětlivé postižení a klinický obraz je různorodý. Maligní nádory kteréhokoliv systému mohou ovlivnit kůži i jiným způsobem než přímým metastazováním, jejich mechanismy nejsou zcela jasné. U obličejných paraneoplastických syndromů je velká pravděpodobnost vzniku

tumoru (u některých dosahuje téměř 100%), např. acantosis nigricans maligna, erythema gyratum repens, hypertrichosis lanuginosa acquisita atd., při fakultativních se tumor vyskytne zřídka – např. herpes zoster generalisatus, erythrodermie (Obr. 1), hyperpigmentace (1). Díky vzrůstajícímu počtu přeživších pacientů a novým možnostem cílené protinádorové terapie mají nežádoucí účinky onkologické terapie zvyšující se tendenci.

V dnešní době jsou možnosti onkologické terapie velmi široké. Zahrnují chirurgickou terapii, radioterapii, transplantaci, klasickou chemoterapii, cílenou terapii, imunoterapii a hormonální léčbu.

Radioterapie

Přibližně 50 % onkologických pacientů podstupuje radioterapii. Rozvoj radiačních změn na kůži je velice častým projevem u ozařovaných pacientů, vyskytuje se s různou intenzitou přibližně u 95 % pacientů (3, 4). Negativní vliv na kůži se může projevit

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.

Převzato z: *Onkologie*. 2024;18(2):125-129

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

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 3. 2024

MUDr. Linda Vavříková

linda.vavrikova@fnol.cz

jako akutní radiodermatitida nebo chronická radiodermatitida, často s letitým zpožděním. Projevy jsou závislé na dávce, lokalitě, ozařovaném objemu (4).

Mezi nejčastější příznaky radiační dermatitidy patří svědění a pálení kůže, bolest, deskvacace, otoky, sekundární infekce. Projevy jsou doprovázené fyzickým a psychickým diskomfortem.

Závažnost radiační dermatitidy se posuzuje podle škály CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Tab. 1) nebo podle stupnice RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment Cancer) (Tab. 2) (4).

Akutní radiodermatitida se projevuje do 90 dnů od zahájení terapie. Časný erytém se může objevit již 3. den po zahájení terapie, nejčastěji během 1.–3. týdne, během 2.–4. týdne se rozvíjí trvalejší erytém, kůže je suchá, šupinatá, subjektivně je přítomno svědění, pálení a bolestivost kůže. Po více než 90 dnech se vyskytují chronické kožní reakce – teleangiectázie, atrofie epidermis, hyperpigmentace, depigmentace, fibróza, otoky nebo lymfedém, případně ulcerace (Obr. 2). Velmi pozdním následkem mohou být keratózy, spinocelulární karcinom a jiné malignity (4).

Před zahájením radioterapie by měla proběhnout identifikace míry rizika rozvoje dermatitidy na základě vnějších a vnitřních faktorů. Mezi vnější rizikové faktory patří denní a celková dávka záření na kůži, rozsah a lokalita ozařované oblasti, použití bolusu pro zvýšení povrchové dávky záření, léky s radiosenzibilizačním účinkem (konkomitanti chemoterapie), mechanické dráždění, UV záření. Mezi vnitřní faktory řadíme věk (dětská pokožka), etnický původ s omezenou pigmentací, fototyp I a II dle Fitzpatricka, velikost prsou při ozařování této oblasti, kožní záhyby v ozařované oblasti, hormonální stav, výživový stav (malnutrice, obezita), komorbidity (diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění, obezita, onemocnění pojiva, imunosuprese), předchozí poškození a onemocnění kůže, infekce (4, 5).

Pro prevenci radiační dermatitidy je nutná pečlivá péče o pokožku během radioterapie. Vhodnou péčí je třeba dodržovat v průběhu radioterapie až do plného zhojení kožního postižení. Doporučuje se nosit volný oděv

Tab. 1. Obecná charakteristika gradingu nežádoucích účinků protinádorové léčby dle CTCAE v 5,0

Grade 1	mírné; bez symptomů; bez nutnosti intervence
Grade 2	střední; s mírnými symptomy; nutnost minimální intervence; limitující instrumentální ADL
Grade 3	vážné; nutnost hospitalizace; limitující personální ADL
Grade 4	život ohrožující; nutná urgentní intervence
Grade 5	smrt

ADL – Activities of Daily Living, aktivity denního života

Tab. 2. Kožní reakce podle RTOG a cíle léčby

Stupeň	Kožní reakce	Cíle léčby
RTOG 0	žádná viditelná změna na kůži	udržování integrity a hydratace pokožky
RTOG 1	mírný erytém, mírné napětí kůže, svědění	udržování integrity a hydratace pokožky, léčba svědění kůže, snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 2	výrazný erytém, suchá deskvacace, svědění, bolest	udržování integrity a hydratace pokožky, léčba svědění kůže, snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 2,5	vlhká deskvacace, žlutý/světle zelený exsudát, bolest s otokem	snižování rizika komplikací dalšího traumatu a infekce, snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 3	souvislá (konfluentní) vlhká deskvacace, žlutý/světle zelený exsudát, bolest s otokem	snižování rizika komplikací dalšího traumatu a infekce, snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 4	vředy, krvácení, nekróza	léčba ran, snižování bolesti a nepohodlí

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

z bavlny nebo měkkého přírodního materiálu v místě kontaktu s ozařovanou oblastí, eliminovat ostré švy, krajky, spony. Při ozařování v oblasti krku není vhodné nosit košile s límečkem, řetízky nebo náhrdelníky. K holení by se neměly používat žiletky ani holicí strojky, protože drobná poranění zvyšují riziko infekce. Leukoplast může způsobit chemické i mechanické podráždění. Pacienti by se měli vyvarovat slunečnímu záření, při pobytu venku je nutné používat přípravky s vysokým ochranným faktorem SPF 50, vhodné je umývání se vlažnou vodou, naopak se nedoporučuje saunování a plavání v přírodních tocích a bazénech (4, 5). Doporučuje se šetrné mytí, mýdlo s neutrálním pH, při sušení ručníkem je třeba zabránit mechanickému dráždění pokožky, použití kosmetiky bez parfemace a konzervačních látek. Emoliencia se neaplikují před radioterapií, či bezprostředně po ní, ale až v odstupe 2 hodin. Při vyhodnocení vysokého rizika rozvoje radiační dermatitidy je vhodné preventivně aplikovat silikonová krytí (Mepilex Lite, Mepitel Film) nebo voděodolné bariérové filmy ve formě spreje (Cavilon sprej, Secura sprej), následně (nejdříve 2 hodiny po ozaření) obklady neдрáždivým oplachovým roztokem (Prontosan, Dermacyn, Actimaris sensitiv, Octenisept) a ošetření vhodným hydratačním prostředkem. V terapii radiační dermatitidy jsou doporučovány zásady vlhkého hojení. Vhodné je používání extern bez konzervantů a parfémů, iritačních a alergizujících látek. Nevhodné je používání olejů, vazelíny

Obr. 1. Erythrodermie



Obr. 2. Postradiační ulcerace



a sádla pro okluzivní efekt. Kortikosteroidy pomáhají oddálit svým protizánětlivým účinkem čas nástupu závažných kožních reakcí a snížit výskyt těžké radiační dermatitidy. Nevhodné jsou preparáty s obsahem stříbra, které je obsaženo v iontové formě a hrozí jeho interakce s částicemi záření (4, 5).

Chemoterapie

Nežádoucí účinky chemoterapie se objevují v průběhu léčby a jejich následky můžeme pozorovat na nepostižených orgánech. Nežádoucí účinky se vyskytují přibližně u 38 % pacientů léčených chemoterapií (7). Kožní nežádoucí účinky patří k nejčastějším nežádoucím účinkům v průběhu léčby, jsou široce známé a mají velký dopad na psychiku pacienta. Mezi nejčastěji pozorované nežádoucí účinky patří anagenní efluvium. K výpadku vlasů dochází velmi časně po zahájení terapie, již po prvním cyklu léčby, kdy je přerušena vlasový cyklus v anagenní růstové fázi. Léky způsobující alopecii jsou methotrexát, cyklofosfamid, 6-merkaptopurin a doxorubicin (8). Během několika měsíců po ukončení terapie dochází k reiniciaci růstu vlasů, jejichž kvalita může být změněná (2). Mezi další časté nežádoucí účinky chemoterapie patří přesušení kůže (xeróza). Postižení nehtů se projevuje až po několika týdnech od podání prvního cyklu chemoterapie, více bývají postiženy nehty rukou než nohou. Dochází k postižení nehtové matricy s přechodným zpomalením růstu nehtu, tvoří se příčné rýhy na nehtové ploténce (Beauvoy linie), zhoršuje se kvalita nehtů, které jsou více lomivé a může dojít i k jejich odlučování od nehtového lůžka. K úpravě dochází s delší latencí po ukončení terapie. Dále se setkáváme s pruritem. Specifickým nežádoucím účinkem je hand-foot syndrom, který je charakterizován pálivými a svědivými erytémy na rukou a nohou, tvorbou hyperkeratóz, ragád či bul. Reakce extravazace je specifická komplikace při intravenózní aplikaci chemoterapeutika, kdy dojde k úniku látky mimo cévu. Podle destruktivního potenciálu na okolí tkáň se léčiva dělí na vezikanty, iritanty a nonvezikanty. Vezikanty způsobují puchýře a nekrózu tkáně, příkladem těchto chemoterapeutik jsou například antracykliny, vinca alkaloidy, taxany. Iritynty způsobí edém a bolestivost, příkladem je 5-fluorouracil, cisplatin. Non vezikanty

nezpůsobí klinicky závažné postižení (bleomy- cin, cyklofosfamid, metotrexát). Z dalších nežádoucích účinků se můžeme setkat s prurigo nodularis, ichtyózou, tromboflebitidou (2, 6).

K prevenci kožní toxicity je vhodné začít s adekvátní péčí o kůži již před zahájením protinádorové terapie. Důležitá je bezvadná hygiena, fotoprotekce a aplikace emoliencií. Používaná dermokosmetika by měla být bezpečná, efektní, bez parfemace, s minimem senzibilizujících a iritačních látek, pH přípravků by mělo být blízké fyziologickému. Kosmetika by měla být příjemná a jednoduše aplikovatelná. Používání emoliencií pomáhá zvyšovat kožní elasticitu, udržovat homeostázu a kontrolovat transepidermální ztráty vody (7).

Cílená terapie

Cílená terapie působí na molekulární úrovni a je tedy teoreticky více efektivní a méně škodlivá pro normální buňky lidského těla než klasická chemoterapie. Léčba je využívána u hematologických malignit, solidních tumorů hlavy a krku, prsou, plic, jater, ledvin, kolorekta a v terapii maligního melanomu. Příklady cílené terapie jsou BRAF inhibitory (dabrafenib a vemurafenib), MEK inhibitory (trametinib a cobimetinib), Bcr-abl inhibitory (imatinib, dasatinib, nilotinib), multikinázové inhibitory (sorafenib, sunitinib) a EGFR inhibitory (erlotinib, cetuximab, panitumumab) (7).

Multikinázové receptory mohou způsobit hand-foot syndrom, charakteristický tenkými hyperkeratotickými lézemi s přítomností puchýřů nebo bez nich, s okolním erytémem a ztlustěním kůže. Bolestivé léze jsou výraznější na místech se zvýšeným tlakem a třením. Vznikají většinou 2.–24. den od zahájení terapie, začínají šupením, otokem, zarudnutím, suchostí, olupováním. V prevenci se doporučuje omezení traumatických aktivit a iritancí, vhodná je aplikace extern s 10% ureou, nošení ortopedické obuvi. K redukci hyperkeratóz využijeme keratolytika, silné kortikosteroidy (2, 7).

EGFR inhibitory, stejně jako MEK inhibitory, způsobují akneiformní/papulopustulární erupci v seboroické lokalitě na hlavě, v obličeji a na horní části trupu. Objevuje se u 45–100 % pacientů. Folikulárně vázané

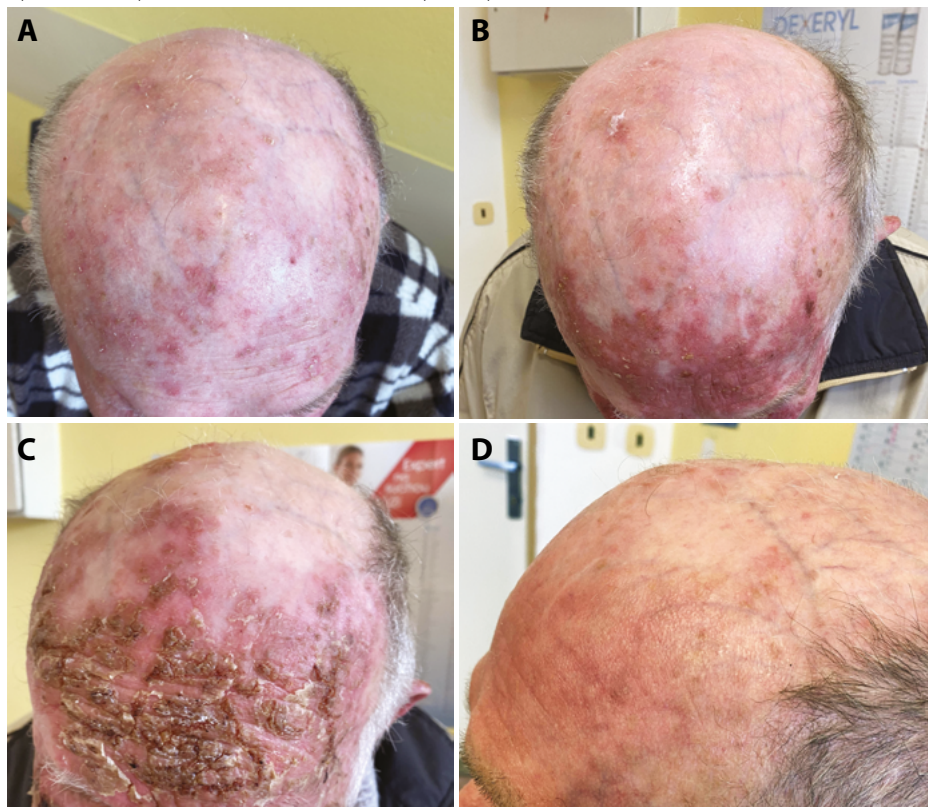
papuly a pustuly mohou být na povrchu pokryty krustami, nejsou přítomny komedony. Objevují se 8.–10. den terapie, s úpravou během 8–10. týdne po ukončení protinádorové terapie. Subjektivně jsou projevy citlivé, pálí a píchají. Přítomnost akneiformní erupce značí pozitivní prognostický faktor onkologické terapie. U pacientů s vysokým rizikem se profylakticky podávají perorální tetracykliny po dobu 6–8 týdnů, slabé nebo středně potentní zevní nebo celkové kortikosteroidy, případně nízká dávka isotretinoinu. V případě superinfekce podáváme celkově ATB na základě kultivačního vyšetření (6, 7, 9).

BRAF inhibitory způsobují proliferaci keratinocytů, epidermální neoplazie, zahrnující benigní léze (virové veruky, verukózní keratózy) a maligní léze (keratoakantom, spinocelulární karcinom) a mohou se objevit již týden po zahájení terapie, ale průměrně během 6–12 týdnů i v průběhu jednoho roku. V prevenci vzniku virových bradavic a verukózních keratóz se mohou využít systémové retinoidy, v terapii keratolytická externa, 5-fluorouracil, imiquimod nebo destruktivní metody. V případě spinocelulárního karcinomu a keratoakantomu je nutné dermatologické follow-up, při jednotlivých lézích je na místě terapie chirurgická, u mnohočetných projevů můžeme využít topický 5-fluorouracil (Obr. 3a–d), systémové retinoidy nebo fotodynamickou terapii (6, 7).

Imunoterapie

Imunoterapie aktivuje mechanismy imunitního systému hostitele. Monoklonální protilátky inhibují regulační molekuly inhibující aktivaci T-lymfocytů. Příkladem jsou látky anti-CTLA 4-ipilimumab), anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), anti PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) nebo kombinace (ipilimumab a nivolumab). Kožní toxicita se může projevit v průběhu terapie, většinou během prvních týdnů po zahájení léčby, ale i po vysazení terapie. Může výrazně zasahovat do denních aktivit pacienta, ovlivňovat psychiku a sebehodnocení pacienta. Nejčastěji pozorované kožní imunitně zprostředkované reakce jsou exantém, pruritus a vitiligo (Obr. 4). Tyto známky jsou považovány za dobrý prognostický faktor celkové odpovědi organismu na terapii.

Obr. 3. a) Pacient s aktinickými keratózami před zahájením terapie 5-fluorouracilem; b, c) Pacient v průběhu terapie 5-fluorouracilem; d) Pacient po terapii 5-fluorouracilem



Mezi méně časté nežádoucí účinky řadíme vaskulitidu, sarkoidózu, panikulitidu (Obr. 5), DRESS syndrom, Stevens-Johnsonův syndrom a TEN (2, 6, 7).

Hormonální terapie

Hormonální terapie je často podávána pacientkám s karcinomem prsu. Jedná se o inhibitory aromatázy (anastrozol, exemestan, letrozol) a selektivní modulátory estrogenového

receptoru (tamoxifen – antagonist estrogenu). Léky mohou způsobit reverzibilní alopecii, flush, vaginální suchost a atrofii. Dyspareunie a sekundární vaginismus jsou časté nežádoucí účinky selektivních modulátorů estrogenového receptoru (7).

Závěr

Vzhledem k tomu, že kožní nežádoucí účinky mají významný vliv na kvalitu života

Obr. 4. Vitiligo



Obr. 5. Panikulitida



pacienta, je role dermatologa v mezioborové spolupráci přínosná a včasná adekvátní dermatologická terapie umožní pokračování onkologické léčby bez jejího přerušení.

LITERATURA

1. Viktorinová M, Ditrichová D. Kožní projevy interních chorob. Interní med. praxi. 2005(5):242-249.
2. Důra M. Kožní komplikace u onkologických pacientů. Onkologie. 2021;15(1):25-29.
3. Sauder MB, Addona M, Andriessen A, et al. The Role of Skin Care in Oncology Patients. Skin Therapy Letter. 2020;1-12.
4. Cvek J, Vokurka S, Hajnová Fakušová E, et al. Doporučení pro preventivní a léčebnou péči o kůži pacientů podstupujících radioterapii. Klin Onkol. 2021;34(6):481-487.

5. Krupová L, Cvek J. Péče o kůži u pacientů podstupujících radioterapii. Med. praxi. 2022;19(5):358-361.
6. Huynh Dagher S, Blom A, Chabanol H, et al. Cutaneous toxicities from targeted therapies used in oncology: Literature review of clinical presentation and management. International Journal of Womens's Dermatology. 2021;7:615-624.
7. Sauder MB, Addona M, Andriessen A, et al. The Role of Skin

8. Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence. 6th edition Missouri: Elsevier; 2022.
9. Holubec L, Říčař J, Pizinger K, et al. Léčba kožní toxicity u nemocné s metastazujícím kolorektálním karcinomem léčené cetuximabem – klinická kazuistika. Onkologie. 2012; 6(5):279-281.

Dermatologie pro praxi

www.dermatologiepropraxi.cz



Liečba atopickej dermatitídy

MUDr. Gabriela Takáčová, MBA

Klinika dermatovenerológie, UPJŠ LF a UNLP, Košice

Atopická dermatitída je chronické zápalové ochorenie kože s multifaktoriálnou etiológiou. U väčšiny pacientov začína v detskom veku, u časti pacientov pretrváva do dospelosti. Cieľom terapie je predĺžiť remisiu. Terapia atopickej dermatitídy je komplexná. K dispozícii máme v súčasnosti široké spektrum možností topickej, fyzikálnej a systémovej liečby. Výber terapie zohľadňuje fázu ochorenia, závažnosť atopickej dermatitídy a individuálnu preferenciu pacienta.

Kľúčové slová: atopická dermatitída, kortikosteroidy, dupilumab, JAK-inhibítory.

Treatment of atopic dermatitis

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease with a multifactorial etiology. In most patients, it begins in childhood, in some patients it persists into adulthood. The goal of therapy is to prolong remission. The therapy of atopic dermatitis is complex. We currently have a wide range of topical, physical and systemic treatment options available. The choice of therapy takes into account the stage of the disease, the severity of atopic dermatitis and the individual preference of the patient.

Key words: atopic dermatitis, corticosteroids, dupilumab, JAK-inhibitors.

Definícia

Atopická dermatitída je chronická svrbivá zápalová dermatóza, ktorej typickou črtou je hyperreaktivita kože. Pacienti s atopickou dermatitídou trpia rôznymi komorbiditami – najmä očnými, neuropsychiatrickými a kardiovaskulárnymi. V pozadí atopickej dermatitídy je genetická predispozícia s dysfunkciou kožnej bariéry a neuroimunologickou dysbalanciou (2).

Epidemiológia

Celoživotná prevalencia atopickej dermatitídy je v rozvinutých krajinách 10–20 %, zatiaľ čo v dospeljej populácii asi 3–5 %. Začiatok je možný v každom veku, ale v 60 % prípadov začína ochorenie v detstve. Zhruba 30 % prípadov atopickej dermatitídy prechádza z detstva do dospelosti. Predisponujúce faktory pre prechod do dospelosti sú skorý vznik v dojčenskom veku, pozitívna rodinná anamnéza, ťažký priebeh v detstve a prítomnosť respiračných prejavov atopie. U časti pacientov

ochorenie začína v dospelosti (tzv. late-onset AD) (Obr. 1) (5).

Etiopatogenéza

V etiopatogenéze tohto ochorenia hrá hlavnú úlohu genetická predispozícia k dysfunkcii kožnej bariéry a imunologickej dysbalancii. Interakciu genetických, epigenetických, vonkajších a vnútorných faktorov dochádza ku klinickej manifestácii. V priebehu života dochádza k vzniku senzibilizácie na rôzne alergény (2).

Klinický obraz

Klinický obraz je rôznorodý (čo sa týka morfológie, lokalizácie prejavov, veku vzniku, priebehu, reakcie na terapiu). Medzi najčastejšie morfológické formy patrí: flexurálna (Obr. 2), numulárna, dyshidrotická (Obr. 3), pruriginózna, folikulárna. Jednotlivé morfológické formy sa vyskytujú v lokalitách s ohľadom na vek pacienta (Obr. 4). Všetky formy sú dopre-

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(3):151-153

<https://doi.org/10.36290/der.2024.029>

Článok prijat redakci: 31. 8. 2024

Článok prijat k tisku: 26. 9. 2024

MUDr. Gabriela Takáčová, MBA

gabi.takacova@gmail.com

Obr. 1. Prejav „late-onset“ atopickej dermatitídy u dospelého pacienta s erytémom v oblasti stehna



Obr. 2. Flexurálna forma atopickej dermatitídy



Obr. 3. Dyshidrotická forma atopickej dermatitídy



Obr. 4. Mokvajúce ložisko atopickej dermatitídy v oblasti predkolenia u doččata



vázané chronickým, vo väčšine prípadov intenzívnym pruritom (2).

Diagnostika

Diagnostika atopickej dermatitídy je založená najmä na klinickom obraze a priebehu ochorenia, po splnení diagnostických kritérií (Tab. 1). V prípade nejednoznačného klinického obrazu je diagnóza potvrdená histopatolo-

gickým vyšetrením. Pre tzv. „extrinsic formu“ je typické zvýšenie celkových IgE s pozitívou špecifických IgE, pozitívita prick testov, vysoká hladina IL 4 a 13, mutácia génu pre filagrín, narušenie kožnej bariéry a prítomnosť ostatných súčastí atopického pochodu. Pri „intrinsic forme“ sú prick testy, celkové aj špecifické IgE negatívne, nevyskytuje sa mutácia génu pre filagrín, ani porucha kožnej bariéry (5).

Tab. 1. Diagnostické kritériá atopickej dermatitídy

Hlavné diagnostické kritériá	Vedľajšie diagnostické kritériá
dermatitída (s typickou morfológiou a distribúciou)	Dennie-Morganovo znamenie (suborbitálna kožná riasa)
osobný alebo rodinný výskyt atopie	Hertogovo znamenie
pruritus	periorbitálna melanóza
chronický/chronicko-recidivujúci priebeh	keratosis pilaris
	xeróza/ichtyóza
	pityriasis alba
	biely dermatografizmus
	palmoplantárna hyperlinearita
	a iné

Tab. 2. Systémová liečba atopickej dermatitídy a stupeň odporúčania: podľa Európskych odporúčaní z roku 2022 (8), aktualizované podľa SPC jednotlivých liekov a EMA (Európska lieková agentúra)

Ťažká forma atopickej dermatitídy	Dlhodobá aj krátkodobá liečba			Krátkodobá liečba
Stupeň odporúčania	Malé molekuly/vek	Cielená liečba/vek	Konvenčné imunosupresíva/vek	Konvenčné imunosupresíva/vek
silný	abrocitinib ≥ 12 rokov baricitinib ≥ 2 roky upadacitinib ≥ 12 rokov	dupilumab ≥ 6 mesiacov tralokinumab ≥ 12 rokov	—	—
slabý	—	—	metotrexát ≥ 3 roky azatioprin ≥ 2 roky (off label)	cyklosporín A ≥ 16 rokov kortikosteroidy (akútne: 0,5 mg/kg/deň)
neodporúča sa	—	omalizumab ustekinumab (off label)	mykofenolát mofetil (off label)	mykofenolát mofetil (off label)

Tab. 3. Stupňovitá liečba atopickej dermatitídy podľa závažnosti (upravené podľa 2, 7, 8)

stupeň	priebeh	liečba
1.	aktívny/zhojený	emolenciá (aj na zhojenú kožu) + prevencia, režimové opatrenia, edukácia
2.	mierny/prechodný	lokálne kortikoidy/imunomodulátory (len na postihnutú kožu) + antiseptiká, prechodne lokálne antibiotiká
3.	stredne ťažký/recidivujúci	lokálne imunomodulátory/kortikoidy (na postihnutú kožu aj zhojené miesta), technika vlhkých obväzov, fototerapia, psychosomatická liečba, klimatoterapia
4.	ťažký/pretrvávajúci	imunosupresíva: (cyklosporín A, krátká kúra p.o. kortikoidmi, metotrexát, azatioprin) biologiká: dupilumab, tralokinumab (v SR nedostupný) JAK-inhibítory: baricitinib, abrocitinib, upadacitinib hospitalizácia

Tab. 4. Iné liečivá používané pri liečbe atopickej dermatitídy (a jej komplikácií) a ich indikácie: upravené podľa (2)

Liečivo	Indikácia
antibiotiká (širokospektrálne a protistafylokokové)	dokázaná fokálna infekcia impetiginizácia lézií atopickej dermatitídy
antivirotiká	prevencia a liečba eczema herpeticatum
retinoidy (acitretín)	chronická hyperkeratotická palmo-plantárna dermatitída

Liečba

Ciele a stratégiu liečby je možné zhrnúť do niekoľkých bodov:

1. liečba akútnych vzplanutí ekzému v čase zhoršenia,
2. predchádzanie ďalším vzplanutiam ochorenia, minimalizáciou alebo kompletným odstránením provokačných faktorov,
3. zabezpečenie dlhodobej starostlivosti o kožu pomocou zvlhčujúcich prípravkov,
4. dlhodobá priaznivá modifikácia priebehu ochorenia prevenciou a systematickou liečbou (6).

Vzhľadom na chronický charakter ochorenia je obzvlášť dôležité dbať na bezpečnosť predpisovanej terapie (4). Vo všeobecnosti sa odporúča stupňovitá terapia (Tab. 3) s ohľadom na závažnosť ochorenia. V prípade ľahkých foriem je postačujúca topická terapia,

ťažšie formy vyžadujú fototerapiu a systémovú liečbu. Zásadným benefitom cielenej liečby (závažnej atopickej dermatitídy) je zmiernenie až eliminácia chronického zápalu a úporného svrbenia, čím sa zásadne zlepšuje kvalita života pacientov. Systémová terapia (Tab. 2) je určená pre pacientov so závažnou formou atopickej dermatitídy po zlyhaní aspoň jednej z konvenčných modalít, s výnimkou systémových kortikosteroidov, prípadne pre pacientov, ktorí nemôžu dostávať klasickú systémovú terapiu z dôvodu jej intolerancie či kontraindikácií. Európske odporúčania (2022) pre systémovú terapiu zohľadňujú prínos a riziká daného liečiva (dlhodobá bezpečnosť), ako aj rýchlosť nástupu účinku.

V prípade všetkých foriem je potrebná starostlivosť o porušenú kožnú bariéru (emolenciá, hydratačné externá, olejové kúpele).

Dôležitým krokom je aj eliminácia spúšťačov a zhoršujúcich faktorov (1). Súčasné odporúčania sú založené na stupňovitom prístupe k liečbe (Tab. 3).

Využívanie iných liečebných modalít má doplnkový charakter. S ohľadom na aktuálny stav pacienta sa liečba dopĺňa o topickú a systémovú antibiotiká, antivirotiká a retinoidy (Tab. 4).

Terapiu dopĺňajú individuálne pripravované externá. Antihistaminiká nepredstavujú základné liečivá, ktoré sa uplatňujú v liečbe atopickej dermatitídy, pretože nezasahujú svojim mechanizmom účinku do samotnej etiopatogenézy (histamín nie je hlavným patologickým mediátorom pruritu pri atopickej dermatitíde, ale neuropeptidy, receptory proteáz, kiníny a cytokíny) (2). Alergén-špecifická imunoterapia (desenzibilizácia – vakcinácia) je odporúčaná u detí s atopickou konštitúciou, pozitívnymi kožnými testami na vzdušné alergény (3). V liečbe atopickej dermatitídy zohrávajú dôležitú úlohu režimové opatrenia, edukácia pacienta – diétne opatrenia, spôsob lokálneho ošetrovania a správny výber vehikula pri topickej liečbe, dôslednosť užívania celkovej terapie a dodržiavanie kontrol za účelom klinického a laboratórneho monitoringu v priebehu terapie (2).

Záver

Liečba atopickej dermatitídy je vzhľadom na multifaktoriálnu etiológiu komplexná, ale individualizovaná. Na dosiahnutie efektivity terapie a zlepšenie kvality života pacienta sa vyžaduje trpezlivosť, erudícia a dôvera medzi pacientom a lekárom. Výber vhodnej terapie odzrkadľuje závažnosť ochorenia, zohľadnenie komorbidít, preferenciu pacienta a dostupnosť inovatívnych liekov.

LITERATÚRA

1. Benáková N. Biologická liečba atopické dermatitídy. *Derma*. 2019;62(4):196-199. Available from: https://www.solen.cz/artkey/der2019040006_biologicka_lecba_atopicke_dermatitidy.php.
2. Benáková N. Moderní farmakoterapie v dermatologii. 2. vydanie. Praha: Maxdorf; 2023:374-376.
3. Duchková H. Správna liečba atopické dermatitídy v detském věku. *Pediatr. Praxi*. [online]. 2013;14(5):310-314. Available from: <https://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2013/05/10.pdf>.
4. Hurltová T. Nové možnosti v liečbe atopickej dermatitídy: cieľná liečba stredne ťažkej až ťažkej formy inovatívnymi liekmi. *Dermatologie prax*. [online]. 2022;16(3):87-91. Available from: https://www.solen.sk/storage/file/article/DER_3_2022_final%20%E2%80%93%20Hurtova.pdf.
5. Karlová I. Current possibilities of diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Dermatologie prax*. 2018;12:134-136. Available from: <https://doi.org/10.36290/der.2018.040>.
6. Nevoralová Z. Atopický ekzém – teorie i praktické rady. *Pediatr. praxi*. 2015;16(2): 89-96.

7. Wollenberg A, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. [online]. 2022;36(11):1904-1926. doi:10.1111/jdv.18429.
8. Wollenberg A, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. [online]. 2022;36(9):1409-1431. doi:10.1111/jdv.18345.

Kazuistika pacientky s kožními komplikacemi biologické léčby Crohnovy choroby, úspěšně léčenými risankizumabem

MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.

Dermatovenerologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Cílená biologická terapie přinesla dramatickou změnu v léčbě autoimunitních zá-
nětlivých onemocnění. Široké spektrum využití těchto léčiv je ve spojení s novou
třídou vedlejších účinků léčby, také někdy nazývaných paradoxní reakce. Cílovým
orgánem těchto reakcí je velmi často kůže. Článek prezentuje pacientku s Morbus
Crohn, léčenou biologiky, s postupnou tvorbou 3 kožních autoimunitních onemoc-
nění a jejich úspěšnou léčbou risankizumabem.

Klíčová slova: biologická léčba Morbus Crohn, kožní vedlejší projevy, léčba risanki-
zumabem.

Case report of a patient with skin complications of biological therapy Crohn's disease, successfully treated with risankizumab

Targeted biological therapy has brought about a dramatic change in the treatment
of autoimmune inflammatory diseases. The wide spectrum of use of these drugs is
associated with a new class of treatment side effects, also sometimes called paradoxical
reactions. The target organ of these reactions is very often the skin. The article presents
a patient with Crohn's disease, treated with biologics, with the gradual development
of 3 skin autoimmune diseases and their successful treatment with risankizumab.

Key words: biological treatment of Crohn's disease, skin side effects, risankizumab
treatmentem.

Úvod

Biologická léčba je všeobecně vnímána jako účinná a bezpečná ve srovnání s klasickou systémovou imunosupresivní terapií. Může však způsobit celou řadu různých kožních vedlejších reakcí, stejně tak jako infekční, autoimunitní nebo nádorové povahy (1). Navíc je cílená biologická léčba asociována s novou třídou vedlejších projevů, které se označují jako paradoxní, imunitně zprostředkované zánětlivé reakce (PR). Kůže je často postiženým orgánem těmito paradoxními reakcemi, typickým příkladem je rozvoj psoriázy u revmatologických pacientů, léčených inhibitory tumor necrosis faktor TNF alfa (2). Klinických případů postupně narůstá tak, jak se rozšiřuje spektrum biologik o anti-in-

terleukin IL-17, anti IL- 12/23, anti IL-23 a biosimilární léky (3). Odhadovaná prevalence kožních PR kolísá mezi 0,6–5,3 % pacientů, léčených anti TNF alfa (4). Kožní PR se mohou objevit kdykoli během biologické léčby, v 60 % se však toto děje v prvním roce léčby (5). Zahrnují klinicky psoriázu v celém jejím fenotypickém spektru, hidradenitis suppurativa, neutrofilní dermatózy (pyoderma gangrenosum, Morbus Sweet), granulomatózní kožní onemocnění (granuloma annulare, sarcoidosis, necrobiosis lipoidica). Psoriáza je relativně častý vedlejší efekt anti TNF léčby s manifestací u 1,5–5 % pacientů s Crohnovou chorobou (6). Nejčastěji jsou postiženy ženy, 2–6 měsíců po zahájení léčby (7). Výsledky posledních studií vykazují ještě vyšší

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(3):154-158

<https://doi.org/10.36290/der.2024.030>

Článek přijat redakcí: 30. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 29. 7. 2024

MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.

horazdovsky.jiri@nemcb.cz

Skyrizi®

(risankizumab)

JEDNODUŠE, BEZPEČNĚ
A DLOUHODOBĚ^{1*}

Potvrzená bezpečnost a dobrá
snášenlivost při dlouhodobé léčbě²

4 INDIKACE
(PsO, PsA, CD, UC)¹

JEN
4x
ROČNĚ^{1*}

8,8 LETÁ DATA
O BEZPEČNOSTI²

62%
PASI 100³

86%
PASI 90³



Zkrácené informace o léčivém přípravku • Název přípravku: Skyrizi 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněném peru, Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, Skyrizi 600 mg koncentrát pro infuzní roztok, Skyrizi 360 mg injekční roztok v zásobní vložce, Skyrizi 180 mg injekční roztok v zásobní vložce, Skyrizi 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Léčivá látka: risankizumab. Indikace: Skyrizi 75 mg, Skyrizi 150 mg: Ložisková psoriáza (PsO): Léčba středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu. Psoriatická artritida (PsA): Přípravek Skyrizi, samotný nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více DMARD. Indikace: Skyrizi 90 mg, 180 mg, 360 mg, 600 mg: Crohnova choroba (CD): Léčba dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí konvenční nebo biologické léčby. Ulcerózní kolitida (UC): Léčba dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí konvenční nebo biologické léčby. Dávkování a doba léčby: PsO, PsA: Doporučená dávka je 150 mg (dvě 75mg injekce nebo jedna 150mg injekce) podaná subkutánně v týdnů 0, týdnů 4 a následně každých 12 týdnů (buď jako dvě 75mg injekce v předplněné injekční stříkačce, nebo jedna 150mg injekce v předplněném peru nebo v předplněné injekční stříkačce). CD: Doporučená dávka je 600 mg podaná jako intravenózní infuze v týdnů 0, v týdnů 4 a v týdnů 8, následovaná subkutánní injekcí v dávkách 360 mg v týdnů 12 a následně každých 8 týdnů. U pacientů, u kterých nebyl zaznamenán důkaz terapeutického přínosu po 24 týdnech léčby, se má zvážit ukončení léčby. UC: Doporučená indukční dávka je 1 200 mg podaná jako intravenózní infuze v týdnů 0, v týdnů 4 a v týdnů 8. Od týdne 12 a poté každých 8 týdnů je doporučená udržovací dávka založená na individuálním stavu pacienta: Dávka 180 mg podávaná subkutánní injekcí je doporučena u pacientů s dostatečným zlepšením aktivity onemocnění po indukci; dávka 360 mg podávaná subkutánní injekcí je doporučena u pacientů s nedostatečným zlepšením aktivity onemocnění po indukci. U pacientů, u kterých nebyl zaznamenán důkaz terapeutického přínosu po 24 týdnech léčby, se má zvážit ukončení léčby. Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost přípravku Skyrizi v léčbě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dětí ve věku 0–17 let nebyly stanoveny. Způsob podání: Skyrizi 600 mg koncentrát pro infuzní roztok je určen pouze pro intravenózní podání. Pro návod k naředění léčivého přípravku před jeho podáním viz SmPC. Skyrizi 180 mg a 360 mg injekční roztok v zásobní vložce si mohou pacienti aplikovat sami po proškolení v technice podávání subkutánní injekce. Kontraindikace: Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; klinicky významné infekce (např. aktivní TBC). Zvláštní upozornění: Infekce: Risankizumab může zvyšovat riziko infekce. Léčba risankizumabem nesmí být zahájena u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud infekce neustoupí nebo není adekvátně vyléčena. Tuberkulóza: Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy (TB). Očkování: Před zahájením léčby má být zváženo dokončení všech očkování v souladu s aktuálními vakcinačními doporučeními. Hypersenzitivita: Pokud nastane závažná hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, musí být podávání risankizumabu ihned ukončeno a má být zahájena vhodná léčba. Interakce: Lékové interakce mezi risankizumabem a inhibitory, induktory nebo substráty enzymů metabolizujících léky nejsou očekávány, a tudíž není nutná žádná úprava dávky. Těhotenství a kojení: Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu nejméně 21 týdnů po léčbě používat účinnou metodu antikoncepce. Během těhotenství je z bezpečnostních důvodů preferováno risankizumab nepoužívat. Kojení: Není známo, zda je risankizumab vylučován do mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby risankizumabem pro matku je nutno rozhodnout, zda ukončit/přerušit podávání. Nežádoucí účinky: Velmi časté: infekce horních cest dýchacích; časté: tinea, bolest hlavy, pruritus, vyrážka, ekzém, únava, reakce v místě injekce; méně časté: folikulitida, kopřivka. Uchovávaní: Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C. Chraňte před mrazem. Balení: Skyrizi 75 mg: dvě předplněné skleněné injekční stříkačky, Skyrizi 150 mg: jedno předplněné pero nebo jedna předplněná injekční stříkačka. Skyrizi 600 mg: 1 injekční lahvička. Skyrizi 360 mg: 1 zásobní vložka a 1 „on-body“ injektor. Držitel rozhodnutí o registraci: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. Registrační čísla: Skyrizi 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: EU/1/19/1361/001. Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněném peru: EU/1/19/1361/002. Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: EU/1/19/1361/003. Skyrizi 600 mg: EU/1/19/1361/004. Skyrizi 360 mg: EU/1/19/1361/005. Skyrizi 180 mg: EU/1/19/1361/007. Skyrizi 90 mg: EU/1/19/1361/006. Datum poslední revize SmPC: 07/2024. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

*Ve 12týdenních intervalech (dvě 75mg injekce) při udržovací léčbě. V prvním roce léčby jedna dávka (dvě 75mg injekce) v týdnů 0, 4 a potom každých 12 týdnů – platí jen pro PsO a PsA.

REFERENCE: 1. SPC přípravku Skyrizi, datum poslední revize textu: 07/2024. 2. Gordon KB, Blauvelt A, Bachelez H, et al. Long-term safety of risankizumab in patients with psoriatic disease: integrated analysis of psoriasis and psoriatic arthritis clinical trial data. Poster presented at: 2023 European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress; October 11–13, 2023, Berlin, Germany. 3. Papp K, Lebwohl MG, Puig L, et al. Long-term safety and efficacy of risankizumab for the treatment of moderate to-severe plaque psoriasis: interim analysis from the LMMitless open-label extension trial beyond 5.5 years of follow-up. Poster presented at: 2023 American Academy of Dermatology Annual Meeting (AAD), March 17–21, 2023; New Orleans, LA.

AbbVie s.r.o., Metronom Business Center,
Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5,
tel.: 233 098 111, www.abbvie.cz

CZ-SKZD-240024

abbvie

Obr. 1. Před léčbou risankizumabem



incidenci, a sice až 10,5 % (8). Etiopatogeneticky se uplatňuje zvýšená exprese interferonu (IFN) alfa v kůži. Anti IL-12/23 ustekinumab je využíván k léčbě Crohnovy choroby i psoriázy, i když i zde jsou známy případy indukovaného paradoxního zhoršení psoriázy (7). De novo výskyt onemocnění hidradenitis suppurativa (HS) byl opakovaně publikován po podávání biologické léčby jako PR (9–11). Reakce se může vyskytnout nejen jako komplikace léčby anti

TNF alfa, ale také po léčbě anti IL-17, což jsou skupiny léčiv, indikované k léčbě samotné HS (12–13). Nedávno byly popsány případy HS jako komplikace léčby ustekinumabem, postižení bylo lehké, kolísalo mezi Hurley I–II (9). Případy alopecia areata (AA) se mohou vyskytnout při léčbě anti TNF alfa, zvláště adalimumabem, průměrně po 16,7 měsíci (kolísání mezi 0,04–89) (14). Obvykle se vyskytuje s dalšími typy PR. Pět, respektive 4 případy byly

popsány i během léčby ustekinumabem nebo anti-IL-23 a anti-IL-17, průměrně po 6,2 měsíci terapie (kolísání mezi 3–10 měsíci) respektive po 6,8 měsíci terapie (kolísání mezi 2–13 měsíci). Případy alopecia areata byly paradoxně publikovány i v souvislosti s léčbou dupilumabem. Dupilumab je představitelem první cílené biologické léčby atopického ekzému. Navzdory jeho významnému bezpečnostnímu profilu byly nedávno prezentovány studie zhoršení nebo novotvoření ložisek alopecia areata u pacientů léčených dupilumabem (15). Risankizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která se selektivně a s vysokou afinitou váže na unikátní podjednotku (p19) IL-23, čímž inhibuje interakci IL-23 s receptorovým komplexem IL-23 a dostředivou buněčnou signalizaci závislou na IL-23. IL-23 je významným regulátorem diferenciaci, přežívání a aktivity různých imunitních buněk, zejména Th17-lymfocytů, Th22-lymfocytů či přirozených lymfoidních buněk (ILC), které produkují prozánětlivé cytokiny (např. IL-17, IL-22 či TNF α). Jedná se pouze o selektivní blokádu IL-23, která neovlivňuje diferenciaci nepatogenních Th-17 lymfocytů. Tímto zůstává zachována fyziologická homeostáza na sliznicích.

Popis případu

Předkládám klinický případ mladé pacientky ročník 1995. V rodině se žádná zánětlivá autoimunitní onemocnění nevyskytují. Pacientka předávána do mé péče s gastroenterologického oddělení, kde je v péči od roku 2015 s těžkou formou Morbus Crohn (MC). Kromě tohoto onemocnění vážněji nestonala a s ničím se

Obr. 2. Po 16 týdnech terapie risankizumabem



Obr. 3. Po 28 týdnech terapie risankizumabem



neléčí, nemá žádnou dermatologickou anamnézu. O tíži onemocnění svědčí to, že je od roku 2022 v částečném invalidním důchodu. V souvislosti s onemocněním nelze nezmínit, že je pacientka kuřačka, kouří 10 let 5 elektronických cigaret denně. Pacientka měří 160 cm a váží 59 kg, BMI 23,5. Pacientka neodpovídala na léčbu azathioprinem, proto byla indikována na biologickou léčbu pro vysokou aktivitu MC tlustého střeva. Zahájena standardně terapie anti TNF alfa – biosimilární infliximab (IFX), po 2 aplikacích pacientka vykazuje známky neefektivity, podložené laboratorním stanovením nulové koncentrace IFX v séru a přítomností protilátek proti IFX. Pacientka je převedena na další biosimilární IFX Remsima ve standardním dávkování 3 mg/kg váhy intravenózně. Po 2 aplikacích léčiva, tj. po 2 měsících terapie se objevuje u pacientky dermatologická symptomatologie: nánosy stříbřitých šupin ve kštici, dále postižení dlaní a plosek erytémem, šupením s tvorbou pustulí, dále na trupu s převahou na zádech makulopapulózní infiltrovaná ložiska s nánosem šupin, do velikosti čočky. Dermatologický závěr: prvovýsev psoriasis vul-

garis gutatta a pustulosis palmoplantaris jako PR při léčbě infliximabem. BSA hodnoceno jako postižení 10 % povrchu těla, index PASI jako 8,6. Pacientce aplikována ještě 1 dávka Remsima, ale dochází k dalšímu zhoršování kožního nálezu ve kštici, ve dlaních a ploskách, přibývají ložiska na končetinách, PASI zhoršeno na 15,5. Jako novum se objevují po 3. aplikaci Remsima bolestivé, hnisavé, recidivující projevy v axilách, tříslích a perigenitálně, které jsou dermatologem uzavírány jako hidradenitis suppurativa, celkem 10 zánětlivých nodulů, 4 abscesy a 2 píštěle, hodnocení tíže postižení dle Hurley II–III, dle IHS4 = 26, tedy těžká forma HS. Po domluvě s gastroenterologem je indikována změna biologické léčby. Dalším lékem volby je pro gastroenterologa ustekinumab, dermatolog souhlasí a pacientka je po převedení dále sledována. Podávání ustekinumabu z gastroenterologické indikace je vyšší než z dermatologické, jednalo se o udržovací dávku 90 mg podkožně každých 8 týdnů. Při kolonoskopické kontrole po 1 měsíci terapie vykazuje příznivou klinickou odezvu na léčbu. Kožní nález však stagnuje, z hnisavých projevů perigenitálně vykul-

tivován *Stafylokok aureus*, pacientce po 14 dni podáván Duracef 2 × 500 mg/den per os, dále po konzultaci s gastroenterologem pokračováno v antibiotické terapii Doxyhexal 2 × 100 mg/den per os v kombinaci s Prednisonem 10 mg/den per os. Lokální léčba psoriázy a HS denně. Nově se v ložiscích psoriázy ve kštici, ale s postupným šířením i mimo tato ložiska, objevují projevy alopecia areata ve frontoparietální oblasti. Tíže postižení hodnoceno SALT skóre = 32. Po 4 měsících terapie ustekinumabem, při stacionárních projevech HS a AA dochází k dalšímu zhoršování pustulózní psoriázy dlaní a plosek, tentokrát pod obrazem Acrodermatitis continua Hallopeau-Siemens některých prstů rukou. S ohledem na všechny tyto skutečnosti zvažována nová změna biologické léčby tak, s očekávaním efektu terapie, pokud možno na všechny výše zmíněné diagnózy gastrodermatologické. Po konzultaci s gastroenterologem zvolena varianta anti IL-23, risankizumab. Jak dermatolog, tak gastroenterolog by musel žádat o léčbu v režimu paragrafu 16, neboť ani z gastroenterologické indikace nemá léčivo v květnu 2023 úhradu. Vzhledem k převaze diagnóz dermatologických jsem o tuto léčbu zažádal já a sice v dávce intenzifikované. Startovací dávka při PASI = 20,7 byla v polovině července 2023 risankizumab 150 mg podkožně, stejná dávka v týdnu 4, ale už od další dávky v týdnu 16, se jednalo v dávku 300 mg podkožně v indikaci gastroenterologické, dále každých 8 týdnů. Intenzifikaci dávky revizní lékař pojišťovny povoluje. Po 16. týdnech terapie, tj. před 3 aplikací léčiva risankizumab je pacientka stran alopecie kompletně zhojena, SALT = 0, stran Hidradenitis suppurativa kompletně zhojena, Hidradenitis suppurativa Clinical Response HiSCR = 100, projevy psoriázy na trupu a končetinách zhojeny, trvá erytém a olupování ložisek ve dlaních a ploskách, ale bez pustulí, postižené nehtové ploténky jsou z 25 % odrostlé. PASI hodnoceno 2,5. Po 28 týdnech terapie risankizumabem je pacientka po dermatologické stránce kompletně zhojena. Tento stav trvá doposud, pacientka léčbu toleruje bez komplikací, je vyhovující aplikační schéma i v intenzifikované dávce. Pacientka subjektivně spokojená, nepravidelně 2 kašovitě stolice denně. Laboratorně jen zcela bez odchylek, ultrazvukové vyšetření břicha se stacionárním nálezem na tlustém střevě, kolonoskopická kontrola pacientky plánovaná.

Závěr

Prezentovaná mladá pacientka s těžkou formou Crohnovy nemoci od roku 2015. V průběhu biologické léčby vykázala celkem

3 typy paradoxních kožních reakcí při této léčbě. Všechny reakce zvládnuty biologickou léčbou – rizankizumab, aplikace podkožně. Efekt terapie hodnocen lékaři obou odbor-

ností jako výborný. Otázkou do diskuze může být dávkování léčiva, ale zde bylo dáno diagnózou, která je v popisovaném případě dominantní.

LITERATURA

- Hernandez MV, Sanmarti R, Canete JD, et al. Cutaneous adverse events during treatment of chronic inflammatory rheumatic conditions with tumor necrosis factor antagonists: study using the spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases. *Arthritis Care Res.* 2013;65:2024-2031. doi: 10.1002/acr.22096.
- Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Paradoxical adverse effects of anti-TNF- α treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2009;5:421-431. doi: 10.1586/eci.09.18.
- Toussiot É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open.* 2016; 2:e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239.
- Bae JM, Kwon HS, Kim GM, et al. Paradoxical psoriasis following anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: a population-based cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142:1001.e2-1003.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.015.
- Brown G, Wang E, Leon A, et al. Tumor necrosis factor- α

- inhibitor-induced psoriasis: systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;76:334-341. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.012.
- Iborra M, Beltrán B, Bastida G, et al. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. *J Crohns Colitis.* 2011;5:157-161.
- Moran GW, Lim AW, Bailey JL, et al. Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1002-1024.
- Weizman AV, Sharma R, Afzal NM, et al. Stricturing and fistulizing Crohn's disease is associated with anti-tumor necrosis factor-induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63:2430-2438.
- Faivre C, Villani AP, Aubin F, et al. French Society of Dermatology and Club Rheumatism and Inflammation. Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016;74:1153-1159.

- Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Paradoxical adverse effects of anti-TNF- α treatment: Onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2009;5:421-431.
- Toussiot É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immunemediated diseases: An analytical and comprehensive overview. *RMD Open.* 2016;15:1-12.
- Martina E, Campanati A, Giuliodori K, et al. Hidradenitis suppurativa in Crohn's disease during adalimumab therapy: A paradox? *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* 2017;26:21-23.
- Navarro-Triviño FJ, Sanchez-Parera R, Ruiz-Villaverde R. Secukinumab-induced paradoxical hidradenitis suppurativa. *Dermatol. Ther.* 2020;33:e13150.
- Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, et al. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: a systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(5):1080-1091.
- Marks DH, Mesinkovska N, Senna MM. Cause or cure? Review of dupilumab and alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2019. doi:10.1016/j.jaad.2019.06.010.

Připravujeme do Dermatologie pro praxi

2024

4

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Homeopatická léčba dětských exantémových nemocí v ambulanci PLDD
- Diagnostika a léčba Mycosis fungoides a Sézaryho syndromu
- Pokroky v léčbě jaziev po popáleninách: Komplexný prehľad chirurgických a nechirurgických postupov
- Nežádoucí účinky methotrexátu při podávání nízkých dávek

SDĚLENÍ Z PRAXE

- Svědivý tuber ve kšticí u dítěte
- Erozivní pustulární dermatóza sklapu u 32leté pacientky
- Hnisající ložisko ve kšticí

OKÉNKO ESTETICKÉ DERMATOLOGIE

- Topická aplikace beta glukanu u iritačních dermatitid

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



VYJDE
V
PROSINCI

 SOLEN
let s vámi

Rekonštrukcia posuvným lalokom po excízii bazocelulárneho karcinómu

MUDr. Júlia Bartková, MBA, MPH,^{1,2} Miroslava Verbat³, MUDr. Ema Šutáková⁴, MUDr. Dominika Miklišová⁵, Ema Knezovičová², MUDr. Iva Tresnerová¹, MUDr. Jana Bartošková⁶

¹Klinika popálenín a plastickej chirurgie, Fakultní nemocnice, Brno

²Lekárska fakulta Masarykovej univerzity, Brno

³I. lekárska fakulta Univerzita Karlova, Praha

⁴Chirurgické oddelení, Masarykova nemocnice, Rakovník

⁵Klinika traumatologie, Úrazová nemocnice, Brno a Lékařská fakulta MU, Brno

⁶Klinika estetické medicíny a plastické chirurgie, Relief Clinic, Znojmo

Onkologické ochorenie kože zostáva významným problémom verejného zdravia a predstavuje značnú záťaž pre systém zdravotnej starostlivosti na celom svete. Vzhľadom na vysokú mieru výskytu, ktorá neustále zvyšuje náklady na zdravotnú starostlivosť, existuje naliehavá potreba uprednostniť zlepšenie preventívnych programov zameraných na boj proti tomuto rastúcemu problému. Posilnenie preventívnych opatrení je prvoradé pri zmiernení záťaže, ktorú v systéme zdravotnej starostlivosti predstavuje onkologické ochorenie kože. Podporovaním povedomia o rizikových faktoroch, presadzovaním postupov včasnej detekcie a podporovaním správania bezpečného pred UV žiarením, umožňuje práve správna prevencia podniknúť proaktívne kroky na ochranu zdravia kože. Popisovaný prípad sa zaoberá 70-ročným pacientom prijatým k odstráneniu nádorovej lézie v nazálnom regióne a následnú rekonštrukciu defektu posuvným V-Y lalokom k jeho uzatvoreniu.

Kľúčové slová: bazocelulárny karcinóm, nemelanómová rakovina kože, posuvný lalok, rekonštrukcia.

Advancement flap reconstruction after excision of basal cell carcinoma

Skin cancer remains a significant public health concern, imposing a substantial burden on healthcare systems worldwide. With its high incidence rates continuously driving up healthcare costs, there is a pressing need to prioritize the improvement of preventive programs dedicated to combating this growing problem. Enhancing preventive measures is paramount in alleviating the strain placed on healthcare systems by skin cancer. By promoting awareness of risk factors, advocating for early detection practices, and encouraging UV-safe behaviors, preventive initiatives empower individuals to take proactive steps in safeguarding their skin health. The case discusses a 70-years old patient who came for excision of cancerous lesion in the nasal area followed by reconstruction with V-Y advancement flap for closure of the defect.

Key words: basal cell carcinoma, non melanoma skin cancer, advancement flap, reconstruction.

Úvod

Onkologické ochorenie kože predstavuje mnohostranné výzvy pre verejné zdravie a jej

vplyv sa odráža v systémoch zdravotnej starostlivosti na celom svete. Vysoká miera výskytu rakoviny kože výrazne prispieva k eska-

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(3):159-162

<https://doi.org/10.36290/der.2024.031>

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 4. 2024

MUDr. Júlia Bartková, MBA

bartkovaj@yahoo.com

lácii nákladov na zdravotnú starostlivosť, čo si vyžaduje proaktívny prístup na zmiernenie jej ekonomických a spoločenských dôsledkov. Preto existuje naliehavá potreba posilniť preventívne úsilie zamerané na obmedzenie nárastu tohto ochorenia. Ústredným prvkom pri riešení problému rakoviny kože by mohlo byť práve posilnenie preventívnych opatrení, ktoré slúžia ako základný kameň pri zmiernovaní záťaže kladenej na systémy zdravotnej starostlivosti. Uprednostňovaním preventívnych zásahov sa systém zdravotnej starostlivosti môže preventívne zamerať na základné rizikové faktory a cesty spojené s rozvojom rakoviny kože. Kľúčový aspekt účinných preventívnych stratégií spočíva v podpore povedomia o modifikovateľných rizikových faktoroch, ktoré prispievajú k vzniku rakoviny kože. Vzdelávanie jednotlivcov o nepriaznivých účinkoch nadmernej expozície UV žiareniu, genetickej predispozícii a vplyvoch prostredia im umožňuje prijímať informované rozhodnutia týkajúce sa zdravia kože. Okrem toho je presadzovanie postupov včasnej detekcie nápomocné pri identifikácii rakoviny kože v jej počiatočných štádiách, čím umožňuje včasný zásah a zlepšuje výsledky liečby. Uprednostňovaním zlepšení v iniciatívach verejného zdravia zameraných na podporu povedomia, presadzovanie včasnej detekcie a podporovanie správania bezpečného voči UV žiareniu môžeme zmierniť tlak kladený na systémy zdravotnej starostlivosti.

Popis prípadu

70-ročný muž s históriou BCC (bazocelulárny karcinóm, basal cell carcinoma) nosa bol

prijatý na Klinikum popálení a plastickej chirurgie Fakultnej nemocnice Brno na opätovné vyrezanie reziduálneho nádoru a následnú rekonštrukciu defektu. Anamnéza pacienta zahŕňa chronickú ischemickú chorobu srdca s infarktom myokardu. Pacient má stent umiestnený v pravej koronárnej tepne (ACD) a ramus interventricularis anterior < (RIA) ľavej koronárnej artérie. Okrem toho sa lieči na hypertenziu a hyperlipidemiú. Pred operáciou mu dočasne bolo prerušené užívanie kyseliny acetylsalicylovej z dôvodu možnej zvýšenej krvácanosti počas operácie a ako náhrada bol použitý heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH). Pacientovi bolo odporúčané podstúpiť jednoduchú excíziu podozrivej lézie v nazálnom regióne. Následne, o týždeň neskôr bolo v pláne defekt uzatvoriť. Excízia sa vykonávala v lokálnej anestézii Mesocain 1% s adrenalinom. Defekt po vyrezanej lézii bol prítomný v pravej časti nosovej oblasti pri nosovom koreni s rozmermi 3 × 4 cm. Rana bola dočasne pokrytá materiálom pozostávajúcím z polyesterovej sieťoviny, polyuretánovej peny a polyamidového úpletu. Okolité tkanivo nevykazovalo žiadne známky začervenania (Obr. 1). Histologická examinácia potvrdila prítomnosť BCC v neúplnej excízii s kladnými okrajmi vyšetrovanej oblasti. V dôsledku toho bola báza nádoru najprv znovu vyrezaná so širším okrajom a vzorka odoslaná na histologické vyšetrenie následne bol použitý načrtnutý posuvný lalok V-Y k uzatvoreniu defektu. Kožný lalok, bol čiastočne oddelený od pôvodného krvného zásobenia, ale ostal spojený na jednom konci s pôvodným cievnyim zásobením. Lalok bol navrhnutý tak, aby zodpovedal veľkosti a tvaru požadovanej pre konkrétnu oblasť, ktorú bolo

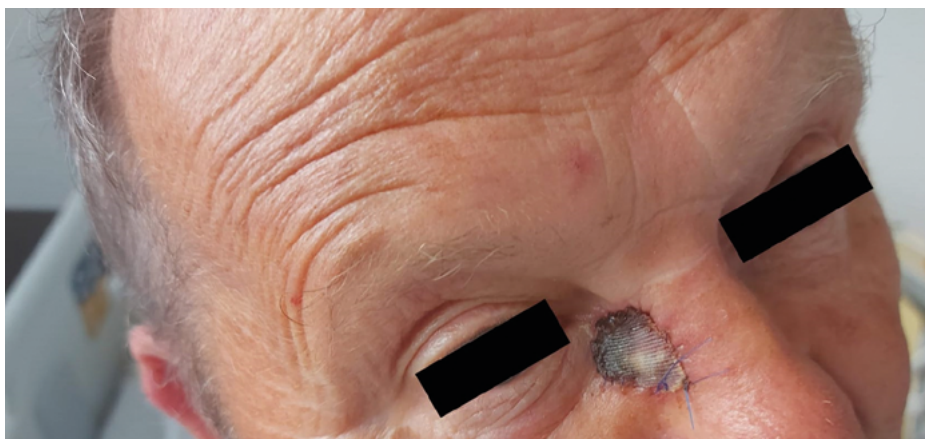
potrebné uzatvoriť a taktiež pozdĺž kožných línií napätia kože a pozdĺž pravého nasolabiálneho záhybu. Posuvný lalok bol posunutý tak ako v horizontálnej tak aj vo vertikálnej rovine tak, aby pokryl cieľovú oblasť a široká základňa V bolo posunutá do defektu. Akonáhle bol lalok v požadovanej polohe, bol chirurgický fixovaný stehom (Obr. 2). Histologické vyšetrenie nepreukázalo žiadne známky reziduálnej malignity. Lalok vyzeral v poriadku, bez známky nekrózy (Obr. 3).

Diskusia

Liečba rakoviny kože vytvára značné náklady pre zdravotnícky systém. Napriek úsiliu riešiť rizikové faktory (nedostatočná ochrana pred slnkom a úmyselné opaľovanie), výskyt onkologického ochorenia kože, vrátane výskytu melanómu, sa naďalej celosvetovo zvyšuje. Prevalencia nemelanómových kožných zhubných novotvarov bola k 31. 12. 2018 v ČR 192 267 osôb, teda 1 809 na 100 000 osôb. V porovnaní s predchádzajúcim rokom tak narástol počet žijúcich osôb s týmto ochorením o 3,5 %. Prevalencia nemelanómových kožných zhubných novotvarov je na rozdiel od incidencie ľahko vyššia v populácii žien ako u mužov, pomer zastúpenia mužov a žien v roku 2018 bol 0,9 : 1 (1). Predstavuje to náklady, ktorým sa dá do značnej miery predchádzať. Zmena by mohla priniesť peniaze, ktoré by zdravotnícky systém vedel využiť na dotáciu liečby chorôb bez možnosti prevencie (2). S dramatickým nárastom výskytu onkologického ochorenia kože v posledných desaťročiach je prevencia kľúčovým faktorom pri znižovaní rastúceho trendu v budúcnosti. Prevenciu možno rozdeliť do troch skupín – primárnej, sekundárnej a terciárnej. Cieľom primárnej prevencie je znížiť výskyt rakoviny kože tým, že sa zaoberá rizikovými faktormi a podporuje preventívne správanie pred jej prejavom. Primárna prevencia sa zameriava na koreňové príčiny rakoviny kože, čo môže viesť k úplnému predchádzaniu jej vzniku. Kľúčové stratégie primárnej prevencie zahŕňajú (3, 4):

1. Verejné osvetové kampane: Tieto iniciatívy zvyšujú povedomie o dôležitosti ochrany pred slnkom, nebezpečenstvách nadmerného vystavenia UV žiareniu a významného časného odhalenia prostredníctvom pravidelných vyšetrení kože.

Obr. 1. Dočasné prekrytie lézie umelým materiálom po excízii BCC



Obr. 2. A. Kompletná excízia BCC; nárez V-Y posunu; B. Perioperačne; C. Schematický nárez V-Y posunu a lézie po excízii; D. Schematický nález po uzatvorení defektu V-Y posunu



Obr. 3. Ambulantná kontrola 5. mesiac od finálneho uzáveru V-Y posunom



2. Podpora bezpečných slnečných praktík: Podporuje sa používanie širokospektrálnych opaľovacích krémov, nosenie ochrannej odevu, hľadanie tieňa počas nadmerných slnečných hodín a vyhýbanie sa solárnym zariadeniam, aby sa minimalizovalo vystavenie UV žiareniu a tým znížilo riziko rakoviny kože.
3. Intervencie: Implementácia regulácií, ako je obmedzenie prístupu nepľoetých k solárnym zariadeniam a podpora opatrení na ochranu pred slnkom v školách a pracoviskách, môže prispieť k snahám o primárnu prevenciu na úrovni celej populácie.

Sekundárna prevencia sa sústreďuje na časné odhalenie rakoviny kože a rýchlu intervenciu s cieľom zachytiť ju v jej počiatkových štádiách. Tento prístup zvyšuje šance na úspešné liečenie a znižuje súvisiacu chorobnosť a úmrtnosť. Je kľúčová pri identifikácii rakoviny kože v jej najčastejších a najliečiteľnejších fázach.

Kľúčové stratégie sekundárnej prevencie zahŕňajú (4):

1. Pravidelné vyšetrenia kože: Podpora jednotlivcov pri vykonávaní pravidelných samovyšetrení a vyhľadávanie odborných vyšetrení kože, aby sa čo najskôr zachytili podozrivé lézie.
2. Edukácia poskytovateľov zdravotnej starostlivosti: Školenie zdravotníckych pracovníkov na rozpoznávanie príznakov rakoviny kože a uskutočňovanie dôkladných vyšetrení, čo umožní včasné diagnostikovanie a odporúčanie ďalších krokov v liečbe.
3. Dostupné programy screeningu: Organizovanie komunitných screeningových udalostí a zabezpečenie prístupu k dermatologickým službám neohľadiac na socio-ekonomickú situáciu ľudí, aby sa podporilo časné odhalenie rakoviny kože a zabezpečil spravodlivý prístup k zdravotnej starostlivosti.

Terciárna prevencia má za úlohu znížiť negatívne následky a úmrtie spojené s diagnostikovanými prípadmi kožnej rakoviny prostredníctvom efektívnej liečby, rehabilitácie a podporných služieb. Zatiaľ čo primárna a sekundárna prevencia sa zaoberajú pred-

chádzaním vzniku alebo časným odhalením kožného rakovinového ochorenia, terciárna prevencia sa sústreďuje na zmiernenie jeho škodlivých účinkov a zlepšenie kvality života postihnutých jednotlivcov.

Kľúčové stratégie terciárnej prevencie zahŕňajú:

1. Multidisciplinárne prístupy k liečbe: Spolupráca medzi dermatológmi, onkológmi, chirurgmi a ďalšími zdravotníkmi profesionálne zabezpečuje komplexnú starostlivosť prispôbenú individuálnym potrebám pacientov s kožným rakovinovým ochorením.
2. Podporné služby starostlivosti: Poskytovanie prístupu k psychologickej podpore, programom pre prežívajúcich a rehabilitačným službám pomáha jednotlivcom zvládať emocionálne a fyzické výzvy spojené s diagnostikou a liečbou kožného rakovinového ochorenia.
3. Monitorovanie a kontrola (4): Pravidelné sledovanie pacientov po liečbe umožňuje časnú detekciu recidív alebo sekundárnych kožných rakovín, čo umožňuje rýchly zásah a zlepšuje dlhodobé výsledky.

Trvanie sledovania je stanovené na základe typu rakoviny kože (5). Kožný lalok patrí k najdôležitejším chirurgickým technikám na obnovu kožných defektov (6). Výhodou zákroku je minimalizácia jeho vplyvu na okolité tkanivo. Môže umožniť rýchlejšie hojenie a to vďaka zachovaniu vlastného krvného zásobenia a tkanivovej integrity. Avšak mož-

ná nekroza kožného laloku môže obmedziť jeho klinickú aplikáciu. V porovnaní s kožným štepom, je kožný lalok síce technicky náročnejší, no časovo kratší na realizáciu (7, 8). Sú rôzne kategórie kožných štepon a každý je typický svojou kompozíciou a tým aj rizikami a indikáciami. Absolútnymi kontraindikáciami pre kožné štepy sú neúplné odstránenia rakoviny, prebiehajúca infekcia či nekontrolovateľné krváčivé stavy. Relatívne kontraindikácie zahŕňajú fajčenie, antikoagulačné lieky, poruchy krvácania, chronické kortikosteroidy alebo podvýživu (9). Kožný lalok sa často volí aj z dôvodu lepšej estetiky a to kvôli možnosti nezladených farieb kožných štepon. Posuvný lalok V-Y je jednoduchá chirurgická technika, s dobrými estetickými výsledkami. Jeho výhoda spočíva v menšej skarifikácii susedného tkaniva. Je obzvlášť užitočný pre oblasti vyžadujúce predĺženie alebo uvoľnenie kontrakcie. Keďže vytvára menšie napätie, z dlhodobého hľadiska bolo popísané znížené riziko hypertrofickej jazvy (6). Posuvný lalok V-Y sa používa predovšetkým na malé až stredne veľké kožné lézie. Ide o ťažšie a posúvanie kožnej chlopne pozdĺž jedného vektora založené na elasticite kože, ale predovšetkým na plasticite, ktorú dokáže podkožné tukové tkanivo ponúknuť v danej anatomickej zóne. Väčšina posuvných lalokov sa týka cievneho zásobenia spolieha na subdermálne plexy (10).

Pred chirurgickým zákrokom sa musí zvážiť funkčnosť anatómie miesta defektu a kože darcu. Okrem toho sa pred rekon-

štrukciu musia posúdiť vektory napätia vrátane primárnych a sekundárnych pohybov. Špecifické funkčné oblasti, ako je zatváranie očí a orálna kompetencia, si vyžadujú zvýšenú opatnosť (10). Spolupráca plastického chirurga a dermatológa môže viesť k lepšiemu manažmentu a výsledkom u pacientov s rakovinou kože, pretože môžu ťažiť z odborných znalostí viacerých odborov. Obe strany tak ako dermatológovia, tak aj plastickí chirurgovia sa podieľajú na biopsii kožných a slizničných lézií, kryochirurgii, excízií kože, laserovej chirurgii a mechanickej dermabrázii. Menšie lézie často spadajú práve pre dermatológov, najčastejšie ide o výkony, kde je potreba jednoduchej excízie kože, kryochirurgie alebo laserovej chirurgie. Nádory, ktoré potrebujú širokú excíziu a eventuálne rekonštrukciu, by mali riešiť plastickí chirurgovia. Lekári oboch špecializácií v súčasnosti spolupracujú častejšie ako v minulosti a vymieňajú si skúsenosti z diagnostiky, chirurgickej liečby a estetického pooperačného výsledku (11).

Záver

V súčasnosti je nevyhnutné zlepšiť preventívne programy týkajúce sa onkologického ochorenia kože. Uprednostňovaním úsilia v oblasti prevencie môžeme pracovať na znižovaní záťaže spôsobenej onkologickým ochorením kože pre jednotlivcov a zároveň tiež pre systém zdravotnej starostlivosti a v konečnom dôsledku podporiť zdravšiu spoločnosť pre budúce generácie.

LITERATÚRA

1. Novotvary 2018 ČR, Cancer incidence in the Czech Republic, 2018 [online]. Praha: Ústav zdravotníckých informací a statistiky ČR; 2018 [cit.2023-08-14]. Available from: <https://www.uzis.cz/res/ff/008352/novotvary2018.pdf>.
2. Shih STF, Carter R, Heward S, et al. C. Skin cancer has a large impact on our public hospitals but prevention programs continue to demonstrate strong economic credentials. *Aust N Z J Public Health*. 2017;41(4):371-376. doi:10.1111/1753-6405.12679.
3. Guerra KC, Zafar N, Crane JS. Skin Cancer Prevention. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023:August 8.
4. LoConte NK, Gershenwald JE, Thomson CA, et al. Lifestyle Modifications and Policy Implications for Primary and Se-

- condary Cancer Prevention: Diet, Exercise, Sun Safety, and Alcohol Reduction. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:88-100. doi:10.1200/EDBK_200093.
5. Kornek T, Augustin M. Skin cancer prevention. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(4):283-298. doi:10.1111/ddg.12066.
6. Li Y, Jiang QL, Van der Merwe L, et al. Preclinical efficacy of stem cell therapy for skin flap: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):28. doi:10.1186/s13287-020-02103-w.
7. Barcan A, Nasturica I, Vladoiu V, et al. Transposition Flaps in the Reconstruction of Auricular Defects after MOHS Micrographic Surgery. *Chirurgia (Bucur)*. 2022;117(3):349-356.

- doi:10.21614/chirurgia.2741.
8. Kwon KH, Lee DG, Koo SH, et al. Usefulness of v-y advancement flap for defects after skin tumor excision. *Arch Plast Surg*. 2012;39(6):619-625. doi:10.5999/aps.2012.39.6.619.
9. Prohaska J, Cook C. *Skin Grafting*. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023.
10. Schopper H, Kriet JD, Humphrey C. Advancement flaps. *Plastic and Aesthetic Research*. 2022; 9:25. <http://dx.doi.org/10.20517/2347-9264.2021.72>.
11. Muccini JA Jr. The dermatologist and the facial plastic surgeon. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2003;11(2):197-207. doi:10.1016/S1064-7406(02)00024-X.

Vaskulární komplikace a hyaluronidáza

MUDr. Kateřina Klauzová, MBA

Asklepion, Institut laserové a estetické medicíny, Praha

Injekční aplikace výplňového materiálu zejména do oblasti obličeje jsou populární estetickou procedurou, která se využívá k obnovení objemu, zlepšení kontur a vyhlazení vrásek. Za nejbezpečnější je považována kyselina hyaluronová, ale i ta nese riziko vzniku vaskulárních komplikací. Tyto komplikace mohou být závažné a vést k ischemii, nekróze tkání nebo dokonce slepotě či centrální mozkové příhodě. Tento článek se zaměřuje na identifikaci rizik spojených s vaskulárními komplikacemi při aplikaci dermálních výplní a na strategie pro jejich prevenci a řešení.

Klíčová slova: hyaluronová kyselina, vaskulární komplikace, embolizace, hyaluronidáza, intraarteriální trombolytická terapie.

Vascular complications and hyaluronidase

The application of filler material, particularly in the facial area, is a popular aesthetic procedure used to restore volume, improve contours and smooth wrinkles. Hyaluronic acid is considered the safest option, but it too carries the risk of vascular complications. These complications can be severe and lead to ischemia, tissue necrosis, or even blindness or stroke. This article focuses on identifying the risks associated with vascular complications associated with dermal filler application and strategies for prevention and management.

Key words: hyaluronic acid, vascular complications, embolization, hyaluronidase, intra-arterial thrombolytic therapy.

Úvod

Při aplikaci dermálních výplní může dojít k vaskulární okluzi, která může mít pro pacienta devastující následky. Řešení komplikací, a zejména cévních, je nezbytnou součástí klinické praxe. Lékaři si musí osvojit metodiku při diagnostice a účinné léčbě cévní okluze. I když je výskyt relativně vzácný, vzhledem k nárůstu oblíbenosti těchto procedur má výskyt těchto komplikací vzrůstající tendenci. Taktéž je to důvod, proč je zákrok považován za lékařský a provádět ho musí se zákona pouze lékař ve zdravotnickém zařízení.

Nejdůležitější je vaskulárním komplikacím předcházet. Riziko lze snížit důkladnou znalostí topografické anatomie a správnou technikou aplikace. Včasné rozpoznání a stanovení klinické diagnózy umožňuje včas zahájit cíle-

nou terapii. Pro samotnou terapii je důležitá znalost patologického procesu tkáňové ischemie a jeho stadia, která pomohou určit rozsah ischemie a časový rámec od vzniku ischemie.

Reverzibilita výplní na bázi kyseliny hyaluronové je jejich silná výhoda, protože většína komplikací způsobená těmito výplněmi je řešitelná. Management komplikace a zejména vaskulární embolizace nereverzibilních výplní je velká výzva, dosud neexistují jejich antidota neboli látky, které jsou schopné tyto výplně rozpustit (1). Výplně na bázi hyaluronové kyseliny mohou být rozpuštěny za použití hyaluronidázy (1).

Hyaluronová kyselina

Kyselina hyaluronová (HA) je lineární polymer složený z disacharidů (2 000–25 000 disa-

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(3):163-166

<https://doi.org/10.36290/der.2024.032>

Článek přijat redakcí: 23. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 8. 2024

MUDr. Kateřina Klauzová, MBA

katerina.klauzova@gmail.com

charidů), střídá se D-glukuronová kyselina a D-N-acetylglukosamin, které jsou spojeny β-1,4 a β-1,3 glykosidickými vazbami.

Kyselina hyaluronová (HA) může jako kyselina existovat pouze v silně kyselém prostředí, v organismu je pH mírně kyselá až mírně alkalická, proto v organismu se kyselina hyaluronová vyskytuje jako její sůl – hyaluronan (v případě, že neudáváme konkrétní kationt) či hyaluronát (vždy s udáním kationtu, např. hyaluronát sodný) (2).

HA je schopna tvořit elektrostatické komplexy s mnoha proteiny, včetně hyaluronidáz.

HA tvoří extracelulární matrix všech obratlovců a obal některých bakterií. Působí jako lubrikant a šok absorbér, reguluje vodní bilanci a osmotický tlak, tvoří strukturu sklivce, Whartonova gelu a kloubní tekutiny. Reguluje migraci buněk, hojení ran a embryogenezi, hraje důležitou roli v patogenezi maligních nádorů, ovlivňuje imunitní systém, chemokiny a růstové faktory.

Při fyziologické koncentraci je rychle degradována (přibližně stejnou rychlostí jako sérový albumin) v lymfatických uzlinách a v játrech.

Hyaluronová kyselina – výplně

Pro výrobu hyaluronové kyseliny jsou používány různé techniky výroby. Přirozená HA má krátký poločas rozkladu, je proto potřeba ji stabilizovat a zpomalit rozklad, aniž by došlo ke změně molekuly natolik, že spouští imunitně zprostředkovanou nežádoucí účinky. Používá se k tomu její zesíťování pomocí 1,4-butandiol diglycidyletheru – BDDE, nebo polyethylenglykolu – PEG. Současné komerční přípravky s HA se resorbují nebo biodegradují během šesti až osmnácti měsíců. Různých rheologických vlastností, jako je tvrdost gelu, konzistence a zvedací kapacita (elastická, viskozita) a další, se docílí technikou zesíťování i kombinováním zesíťované a nezesíťované HA. Většina v současnosti dostupných komerčních produktů je neživočišného původu (syntetizováno bakterií *Streptococcus equi*). Výplň by měla stále reagovat na exogenní hyaluronidázu, ale odolávat endogenní hyaluronidáze.

Hyaluronidáza

Hyaluronidáza je enzym patřící mezi glykosidázy, která degraduje hyaluronovou ky-

selinu, chondroitin, chondroitin sulfát a jiné kyselé mukopolysacharidy pojivových tkání. V přírodě jsou hyaluronidázy široce rozšířeny, produkují je savci, bezobratlí (koryši, pijavice a hmyz), patogenní houby (*Candida*, *Streptomyces*), bakterie i bakteriofágy. Existují různé hyaluronidázy v různých savčích tkáních. Jsou součástí zvířecí jedů hadů, ještěrek, štírů, vos i včel.

Lidská hyaluronidáza je přítomna v orgánech (varlata, slezina, kůže, oči, játra, ledviny, děloha a placenta) i v tělesných tekutinách (slzy, krev a sperma). Existuje šest známých typů (hyaluronidáza 1–4, PH-20 a HYALP1). Hyaluronidáza 1 je v orgánech: játra, ledviny, slezina a srdce a je v séru a moči. Působí jako hlavní hyaluronidáza v plazmě a je aktivována při kyselém pH.

Hyaluronidáza 2 má slabší enzymatickou aktivitu.

Hyaluronidáza 3 se nachází pouze ve varlatech a kostní dřeni a její role není známa.

Hyaluronidáza 4 je chondroitin hydroláza.

Testikulární PH-20 hyaluronidáza a HYALP1 se nachází na povrchu lidských spermií na vnitřní akrozomální membráně a slouží k degradaci hyaluronové kyseliny ve vajíčku při oplodnění (3).

Hyaluronidáza – vyráběná jako HVLP

Hyaluronidáza se používá v lékařství více než šedesát let. Primární funkcí je vstřebávání léků do tkáně (hypodermoklýza, disperze lokálních anestetik v retrobulbárním bloku), snížení poškození tkáně v případech extravazace léku, používá se u subkutánní urografie (kontrastní látka), dále se využívá k urychlení absorpce rozsáhlého hematomu a léčby lymfedému.

S rostoucí popularitou výplní s kyselinou hyaluronovou se hyaluronidáza stala nezbytným lékem pro řešení komplikací a neuspokojivých výsledků (granulomy, nekróza, vaskulární komplikace), jedná se však off-label indikací. Česká republika v současné době nemá hromadně vyráběný přípravek s obsahem hyaluronidázy registrován. Dříve byla lékařská hyaluronidáza extrahována z hovězího dobytka nebo ovčích varlat, poté purifikována. V dnešní době se většinou používá mikrobiální hyaluronidáza (produkovaná *Streptococcus agalactiae*).

Mechanismus účinku hyaluronidázy a dávkování

Hyaluronidáza po aplikaci způsobí drastický pokles viskozity HA, závisí to však na proměnných, jako je typ hyaluronidázy, pH, složení od výrobce a ředění. Je dobré vědět, že aspirin a antihistaminika mohou snížit efekt hyaluronidázy.

Aktivita hyaluronidázy v důsledku ředění, difúze a deaktivace v průběhu času postupně klesá. Inhibitory hyaluronidázy se nacházejí jak v plazmě, tak i v podkoží. Hyaluronidáza se metabolizuje v ledvinách a játrech.

V experimentu s použitím hlodavců byl poločas rozpadu hyaluronidázy v podkoží méně než 30 minut. Hyaluronidáza při intravaskulárním podání má u lidí poločas inaktivace 2 až 3 minuty.

Hydrolyza hyaluronové kyseliny po aplikaci hyaluronidázy nastává během první minuty a stabilizuje se do 5 minut po expozici. Poté již k další hydrolyze nedochází. Hyaluronidáza potřebuje pro svůj efekt přístupu k intramolekulárním vazbám v kyselině hyaluronové. Faktory, které zhoršují tento přístup, jsou počet příčných vazeb mezi molekulami HA a koncentrace kyseliny hyaluronové. Pokud je potřeba rozpuštění HA v cévě, potvrdil DeLorenzi (2014), účinné rozpuštění HA i při subkutánním podání v blízkosti postižené cévy, bez potřeby intravaskulární aplikace, což se využívá k léčbě HA embolie (7). V dalším experimentu na zvířatech Wang a kol. (2017) potvrdil, že subkutánní injekce hyaluronidázy byly při prevenci kožní nekrózy účinnější než intravaskulární injekce. Do blízkosti krevní cévy (aby se rozpustila výplň HA uvnitř cévy) je třeba aplikovat minimálně 100 IU/hyaluronidázy nebo více na každé místo (4–8).

Nežádoucí reakce

Nežádoucí reakce po aplikaci hyaluronidázy jsou:

- lokální svědění a alergické reakce: 0,05 % až 0,69 %
- kopřivka a angioedém: 0,1 %

Vyšší riziko alergie je u dávky nad 100 000 IU i. v. 31,3 %. Jedná se o okamžité hypersenzitivní reakce (typ I, zprostředkované imuno-

globulinem E) nebo opožděné hypersenzitivní reakce (typ IV, zprostředkované T-buňkami).

Klinicky se alergie projevuje jako erytematózní edém, který vznikne za 1 až 2 hodiny. Terapeuticky se používají systémové steroidy, antihistaminika a steroidní krém. U opožděné reakce přecitlivělosti, které mohou vzniknout i po 24 hodinách nevyvolá kožní test pozitivní reakci do 20 minut. Pokud je čas na provedení kožního testu, lze ho provést. Aplikuje se 3 IU hyaluronidázy a posuzuje se výsledek za 20 minut. Existuje zkřížená reakce u alergií na bovinní kolagen a na včelí jed.

Management nežádoucích vaskulárních reakcí vyvolaných aplikací výplní

Vaskulární komplikace při aplikaci dermálních výplní mohou nastat buď přímou injekcí výplně do cévy, nebo kompresí cévy okolním materiálem výplně. Výsledkem je omezení průtoku krve do tkáně, což může způsobit ischemii a následnou nekrózu. Přímá injekce výplně do cévy může způsobit akutní okluzi, což vede k okamžitému přerušení krevního oběhu. To se může projevit jako bledost, bolest nebo ztráta funkce v postižené oblasti. V případě injekce do arterie může dojít k embolizaci, která může způsobit rozsáhlou ischemii a nekrózu. Komprese cévy nastává, když objem injikovaného materiálu vytváří tlak na

Obr. 1. Vaskulární komplikace, embolizace v oblasti glabely po aplikaci zesíťované kyseliny hyaluronové nelékařem; 4. den po aplikaci, kdy pacientka vyhledala lékaře. Ihned zahájena terapie (antibiotika, hyaluronidáza a místní terapie)



okolní tkáň, což vede k omezení průtoku krve. Tento proces je méně akutní než přímá injekce do cévy, ale může stále způsobit ischemii a nekrózu, pokud není včas rozpoznán a řešen.

Přesná znalost topografické anatomie obličeje je rozhodující, pomáhá snížit riziko vzniku devastujících vaskulárních komplikací, ale nelze jim zcela zabránit (1). Vaskulární postižení po podání výplně v oblasti obličeje je vzácné, ale počty stoupají v souvislosti s jejich rozšířením. Obliba stoupá jak mezi pacienty, tak mezi poskytovateli léků a bohužel i nelékaři. Riziko komplikací lze snížit používáním malých bolusů do 0,1 ml a používáním širších kanyl místo tenkých jehel. Ale stále platí, že znalost techniky aplikace a dokonalá znalost anatomie je stěžejní. V dnešní době se do popředí dostává i aplikace pod sonografickou kontrolou, zejména v oblastech, které jsou rizikové. Rozpoznání vaskulární příhody musí být rychlé, následované agresivní léčbou, aby se zabránilo závažným, potenciálně ireverzibilním komplikacím jako je nekróza tkáně a permanentní ztráta zraku nebo cévní mozková příhoda (9).

Prvními klinickými známkami vaskulární komplikace je bolest a změna zbarvení kůže. Zejména zbarvení kůže je třeba řádně zkontrolovat před samotnou aplikací, při použití anestetického krému se může zbarvení tkáně oproti normě změnit. Bolest může být i zcela zastřena díky obsahu lokálního anestetika v samotné výplni. Bedlivé pozorování změny

Obr. 2. 6. den po embolizaci (antibiotika, hyaluronidáza a místní terapie)



zbarvení kůže, které může být vzdálené od místa vpichu, je také velmi důležité. Často se sleduje oblast glabely. Byl zaznamenán i opožděný nástup až o 24 hodin (1). Jakékoli podezření na zvláštní bolestivost či parestézie, vyblednutí kůže nebo mramorování kůže v oblasti aplikace či přilehlé oblasti, znamená okamžité zastavení podávání injekce výplně, aplikace teplého obkladu, injekci hyaluronidázy a masáž postižené oblasti (13). Vysoká dávka hyaluronidázy (500–1500 UI) (někteří autoři přidávají lidokain) v opakované hodinové dávce po dobu 3 hodin tvoří základ terapie (14, 15). Pro aplikaci hyaluronidázy do podkoží se doporučuje použití velké kanyly, kvůli možné tvorbě hematomů, které by mohly znepřehlednit posuzovanou oblast (1). Někteří autoři doporučují podpurnou terapii nízkomolekulárními hepariny, kyselinou acetylosalicylovou a na zlepšení oxygenace tkáně hyperbarickou terapií (Obr. 1–3). Dále je třeba chránit tkáň před sekundární infekcí a dle rozsahu poškození nasadit místní či celkovou antibiotickou terapii a pro redukcii zánětu je vhodné zahájení terapie perorálními kortikosteroidy. Při rozvinuté destrukci tkáně se terapeuticky postupuje jako při hojení jakékoli rány. Místní a podpurná terapie se odvíjí od aktuálního stavu tkáně se snahou co nejvíce zachovat princip vlhkého hojení bez jakékoli komprese. Na podporu neovaskularizace někteří autoři doporučují aplikovat do postižené oblasti plazmu obohacenou o des-

Obr. 3. 8. den po embolizaci (antibiotika, hyaluronidáza, místní terapie, plazma terapie)



tičky nebo na tkáň působit fotostimulačními nízkovýkonnými lasery či fotostimulačním diodovým světlem.

Po aplikaci výplně se doporučuje (1):

- pravidelně kontrolovat oblast perfuze a okolí, počáteční známky vaskulární komprese mohou být jemné, kontrolovat kapilární návrat
- vybavit pacienta písemnými instrukcemi a kontakty a poučit ho
- lékař by měl být dostupný na telefonu 48 hodin po proceduře
- je dobré pacientovi druhý den po proceduře zavolat

Specifické vaskulární komplikace – oční

Velmi vzácná, ale pro zrak fatální, končí nezdíka amaurózou, je vaskulární komplikace, embolizace arterie centralis retinae. K této komplikaci může dojít kvůli tzv. proximální embolizaci, vstříkáváním HA při vysokém tlaku a rychlém tempem, dojde k embolizaci paradoxně proti proudu a embolus poté po proudu vmetne do jiných větví distálně, „paradoxní“ ischemická oblast se tímto principem může vyskytovat daleko od místa původního injekce. Díky anatomickému uspořádání může dokonce dojít k embolizaci kontralaterální arterie centralis retinae. Rozsáhlé jsou vaskulární kolaterály v nazální oblasti, které spojují periorbitální vnitřní karotidovou vaskulární oblast s periorální

vnější karotidovou oblastí. Byl popsán případ slepoty pravého oka po injekci HA do levé nosoretní rýhy (10).

Klinické příznaky poškození oka jsou během aplikace nebo okamžitě po ní: ztráta zraku, někdy současně s bolestí v oku v průběhu zákroku občas i oftalmoparéza z postižení okohybných svalů a ptóza víčka.

Pro oční příhody je doporučeno následující (1): kontaktujte okamžitě oftalmologa a odešlete k němu pacienta, zaznamenejte čas příhody, pro uchování zraku je velmi krátký časový interval (zhruba 90 minut, někteří autoři tvrdí i méně), aplikujte hyaluronidázu.

Dosud doporučovaná retrobulbární aplikace hyaluronidázy nepřinesla dle klinických pozorování očekávané efekty. Studie na králičím modelu potvrdila, že extravaskulární hyaluronidáza nebyla schopna proniknout do arteriálního lumenu izolované břišní aorty nebo živé aurikulární arterie králíka, aby rozpustila intravaskulární HA během 90minutového časového limitu, což vyvolává pochybnosti o tom, zda extravaskulární (retrobulbární) injekce hyaluronidázy má roli při léčbě embolie oční tepny hyaluronovou kyselinou. Pro penetraci pochvy zrakového nervu hyaluronidázou chybí důkazy. To vyvolává otázku o účinnosti retrobulbární injekce hyaluronidázy při zvrácení slepoty související s výplní (11). Než bude možné tuto léčbu přijmout jako léčbu volby, jsou zapotřebí další studie. Mimo to je aplikace léčiva retrobulbárně rizikový zákrok, zejména v netrénovaných rukách.

Slibněji vypadají jednotlivě hlášené případy ze světa. Při embolizaci HA do arterie centralis retinae se použily dva pulzy intraarteriální trombolytické terapie (hyaluronidáza a papaverin). Oční vzhled byl obnoven do normálu, prokrvení sítnice a zrakové funkce byly zlepšeny a zraková ostrost byla obnovena na úroveň detekce pohybu ruky. Opět je třeba respektovat časové okno 60–90 minut k obnově prokrvení sítnice (12). Některá pracoviště se snažila podat systémově hyaluronidázu a streptokinázu a postulovali, že úspěšnost je při shodné komplikaci stejná jako intraarteriální revaskularizace. Je třeba monitorovat pacienta na JIP, ale jde o rychlejší postup nevyžadující takovou zručnost a vybavení jako u intraarteriálního přístupu. Pro zajímavost je, že intrarteriální podání hyaluronidázy na zvířecím modelu bylo neúspěšné (13, 14).

Závěr

Aplikace hyaluronové kyseliny je populární procedura s progresivním růstem, ale stále se jedná o lékařský zákrok se všemi riziky, která plynou z aplikace jakékoliv cizorodé látky do organismu. Je potřeba rizika znát a vědět, jak se zachovat při jejich výskytu. Správně zvolená terapie může mnohdy zcela zvrátit jinak devastující poškození. Techniky aplikace, přístupy i samotná topografická i funkční anatomie obličeje s přihlédnutím k estetickým zákrokům podstupuje neustálému vědeckému bádání a posouvá se dopředu a mění se. Je proto potřeba sledovat trendy, zejména ty vědecké, a ne jen módní.

LITERATURA

1. Heydenrych I, Kapoor MK, De Bouller K, et al. A 10-point plan for avoiding hyaluronic acid dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures and algorithms for management. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018 Nov 23;11:603-611.
2. El Safory NS, Fazary AE, Lee ChK. Carbohydrate Polymers. Hyaluronidases, a group of glycosidases: Current and future perspectives. 2010;81:165-181.
3. Jung H. Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects. *Arch Plast Surg*. 2020 Jul;47(4):297-300. doi: 10.5999/aps.2020.00752. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32718106; PMCID: PMC7398804.
4. Cavallini M, Papagni M, Trocchi G. Sensitivity of Hyaluronic Acid Fillers to Hyaluronidase: An in vitro Analysis. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2020;11:1.
5. Cohen BE, Bashey S, Wysong A. The use of hyaluronidase in cosmetic dermatology: A review of the literature. *J Clin Investig Dermatol*. 2015;3:7.
6. Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, et al. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesthet Surg J*. 2013;33:1167-1174.
7. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I. *Aesthet Surg J*. 2013;33:561-575.
8. Kim DW, Yoon ES, Ji YH, et al. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2011;64:1590-1595
9. Snozzi P, van Loghem JAJ. Complication Management following Rejuvenation Procedures with Hyaluronic Acid Fillers—an Algorithm-based Approach. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018 Dec 17;6(12):e2061. doi: 10.1097/GOX.0000000000002061. PMID: 30656127; PMCID: PMC6326607.
10. Lucaciu A, Samp PF, Hattingen HE, et al. Sudden vision loss and neurological deficits after facial hyaluronic acid filler injection. *Neuro Res Pract*. 2022 Jul 18;4(1):40.
11. Adulkar N, Cheng Ch, Lee L. An In Vitro Model Assessing the Penetration of Hyaluronidase through Optic Nerve Dura for Management of Hyaluronic Acid Facial Filler Embolism. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Jul;144(1):43e-47e.
12. Zhou G, BM, Fu Q, MM, Zhang. Efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy for vision loss resulting from hyaluronic acid filler embolization. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Oct; 20(10):3205–3212.
13. Hurkal O, Sibar S, Cenetoglu S, et al. Arterial Occlusion After Hyaluronic Acid Injection: Treatment With Hyaluronidase and Streptokinase. *Ann Plast Surg*. 2021 Dec 1;87(6):e137-e144.
14. Chen J, Ruan J, Wang W, et al. Supraselective Arterial Hyaluronidase Thrombolysis Is Not an Effective Treatment for Hyaluronic Acid-Induced Retinal Artery Occlusion: Study in a Rabbit Model. *Plast Reconstr Surg*. 2021 Jan 1;147(1):69-75. doi: 10.1097/PRS.0000000000007449. PMID: 33370052.
15. DeLorenzi C. New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events. *Aesthet Surg J*. 2017 Jul 1;37(7):814-825. doi: 10.1093/asj/sjw251. PMID: 28333326.



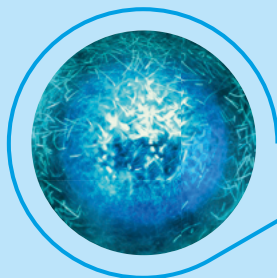
40 ml



EFFACLAR DUO+M

TROJITÁ UČINNOST PROTI NEDOKONALOSTEM

Speciálně vyvinuto pro mastnou pleť se sklonem k akné, určeno pro dospělé i dospívající.



AKTIVNÍ LÁTKA [PHYLOBIOMA]

Cíleně působí proti nadměrné produkci kožního mazu, čímž zklidňuje pleť a pomáhá odstraňovat nedokonalosti.

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 PŘETRVÁVAJÍCÍHO
ZÁNĚTU TYPU 2^{1,2}

VĚK
6 m⁺

RYCHLÁ A PŘETRVÁJÍCÍ
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 eosinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství exhalovaného oxidu dusnatého (FENO), jejichž nemoc není dostatečně kontrolována inhalacími kortikosteroidy (IKS) ve vysokých dávkách (v případě dětí od 6 do 11 let ve středních až vysokých dávkách) a dalším léčivým přípravkem k udržování léčby. **Chronická rinosinusitida s nosní polypózou (CRSwNP):** Dupixent je indikován jako přídatná terapie k intranazálním kortikosteroidům pro léčbu dospělých s těžkou CRSwNP u nichž terapie systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nezajišťují dostatečnou kontrolu onemocnění. **Prurigo nodularis:** Přípravek Dupixent je indikován k léčbě středně těžké až těžké prurigo nodularis (PN) u dospělých, kteří jsou vhodnými kandidáty pro systémovou terapii. **Eozinofilní ezofagitida (EoE):** Přípravek Dupixent je indikován 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. **Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN):** Dupixent je indikován u dospělých pacientů jako přídatná udržovací léčba nekontrolované chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) charakterizované zvýšeným počtem eosinofilů v krvi v kombinaci s inhalacími kortikosteroidem (IKS), dlouhodobě působícím beta2-agonistou (LABA) a dlouhodobě působícím muskarinovým antagonistou (LAMA) nebo v kombinaci s LABA a LAMA, nejsou-li IKS vhodné. **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 300 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 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 15 kg až méně než 30 kg: úvodní dávka 300 mg, následovaná dávkou 300 mg každé 4 týdny. Dupilumab v předplněném peru je určen k použití u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let. Dupilumab v předplněné injekční stříkačce je určen k použití u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců. 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. **CHOPN:** Doporučená dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 300 mg, podávaná každý druhý týden. **Zvláštní upozornění a pokyny pro použití:** Dupilumab není určen k léčbě akutních příznaků ani akutních exacerbací astmatu nebo CHOPN. Dupilumab není určen k léčbě akutního bronchospasmu ani status asthmaticus. Po zahájení léčby dupilumabem se nesmí náhle vysadit systémové, topické či inhalací 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 zúčastní programu zaměřeného na vývoj astmatu, byly hlášeny případy eozinofilní pneumonie a případy vaskulitidy konzistentní s eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA). **Parazitární infekce (helmintázy):** Pacienti se známými parazitárními infekcemi mají být vyloučeni z účasti v klinických studiích. Pacienti s již existujícími parazitárními infekcemi mají být léčeni ještě před zahájením léčby dupilumabem. Pokud se pacienti nakazí během léčby dupilumabem a nereagují na antiparazitární léčbu, musí být léčba dupilumabem přerušena, dokud infekce neodezní. **Příhody související s konjunktivitou a keratitidou:** Pacienti léčení dupilumabem, u nichž dojde k rozvoji konjunktivitidy a/bo keratitidy, musí být vyloučeni z účasti v klinických studiích. **Fertilita, těhotenství a kojení:** **Zhřetenství:** 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 přihlídnutím k přímému 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 při léčbě atopické dermatitidy, astmatu a CRSwNP jsou reakce v místě injekce (včetně erytému, edému, pruritu, bolesti a otoku), konjunktivitida, alergická konjunktivitida, artralgie, herpes úst a eozinofilie. Dalším nežádoucím účinkem hlášeným při léčbě EoE a CHOPN byla modrina v místě injekce. U pacientů s CHOPN byly hlášeny další nežádoucí účinky, jako je indurace v místě injekce, vyrážka v místě injekce a dermatitida v místě injekce. Vzácně byly hlášeny případy sérové nemoci, reakce podobné sérové nemoci, analytické reakce a ulcerózní keratitidy. **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 čísla:** EU/1/17/1229/005-006, 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:** 28. 6. 2024. Přípravek Dupixent je vydáván pouze na lékařský předpis, je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění dospělých pacientů, 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 eosinofilním 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, eozinofilní ezofagitida a CHOPN 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 28. 6. 2024. 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-2200799-9.0-08/2024
Určeno pro odbornou veřejnost.

DUPIXENT®
(dupilumab)