

Dermatologie pro praxi

2023

2

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

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Specifika péče o děti s epidermolysis bullosa

Role mikrobiomu a probiotik ve fotoprotekci a stárnutí kůže

Aktuální pohled na léčbu nehtové psoriázy

Péče o kůži u pacientů podstupujících radioterapii

Psoriáza a zánětlivá onemocnění střev

Ulcus cruris venosum v kontexte kvality života chorých

SDĚLENÍ Z PRAXE

Klinicky viditelné zlepšení u pacientky s lichen planopilaris

Závažná forma atopické dermatitidy – úspěšná léčba abrocitinibem

Kůže jako zrcadlo duše – adolescentní pacient s těžkou formou atopické dermatitidy úspěšně léčený dupilumabem

OKÉNKO ESTETICKÉ DERMATOLOGIE

Přelomový objev aneb je možné, aby pleť stárla dvakrát pomaleji?



Nejúspěšnější a nejžádanější výplňový
materiál ke zvětšení objemu rtů.

STYLAGE® LIPS PLUS

Lip Volume Augmentation
for a more
GLAMOROUS SMILE



IPN-Like Cross-linked Hylauronic Acid 20mg/g
+ Mannitol + 0.3% Lidocaine


VIVACY
PARIS

*Aesthe
Med*

Stylage Lips Plus dodává společnost Aesthe-Med s.r.o., oficiální distributor VIVACY pro Česko a Slovensko.

www.aesthe-med.cz

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

Leonardo da Vinci byl génius. Nejenom geniální malíř, také sochař, stavitel, hrál na loutnu, navrhoval různé přístroje, například bagr, dmychadla, kolesové lodi, potápěčský úbor, padák... ale třeba i křídla pro létání lidí. Ale nejsem si jistý, že bychom s nimi mohli létat... Před lety jsem byl v jeho domě pod zámek Amboise ve Francii, kde jsou mnohé jeho návrhy realizovány ve dřevě.

Medicínsky je zajímavý jeho asi nejpulárnější portrét – Mona Lisa. Je to obraz ženy, která se jmenovala Lisa Gherardini, její manžel se jmenoval Francesco del Giocondo, italsky se jí říká La Gioconda, francouzsky La Joconde. Leonardo ji maloval v letech 1503–1506. V roce 1516 uprchl před válkou do Francie, obraz vzal s sebou a draze jej prodal králi Františku I. Patřil pak francouzským králům, po potlačení monarchie revolucí byl vystaven v tehdy nově zřízené galerii

v Louvru. Skandál a možná také rozšíření slávy ve světě vznikl poté, co byl obraz ukraden v roce 1911. Policie podezírala moderní umělce, Guillaume Apollinaire byl dokonce zatčen a Pablo Picasso vyslýchán. Pak se ukázalo, že jej ukradl italský sklenář zaměstnaný v Louvru, Vincenzo Peruggia. Pokusil se jej prodat ve Florencii. Antikvář uvědomil policii, Peruggia byl odsouzen na 7 měsíců vězení a obraz se vrátil do Louvru, je tam dodnes. Ale jak interpretovat portrét usmívající se mladé ženy? Existuje série medicínských teorií. Úsměv někteří považují ne za úsměv, ale za projev nemoci. Publikovány byly popisy tvrdící, že jde o bruxismus, neurosyfilis, zakrývání ztráty předních zubů, parézu n. VII (jako neurologovi se mi to moc nezdá).

Další teorie se zabývají jejím vysokým čelem a absencí obočí. Například počínající frontální alopecie? Ale když se podíváme na jiné obrazy z té doby, zřejmě to byla móda a skenování obrazu nedávno ukázalo, že

obočí tam původně namalováno bylo. Další hypotéza tvrdí, že trpěla hypotyreoidismem. Zažloutlá pleť a oči, popisuje se také zduření štítné žlázy (já ho bohužel nevidím). Také malá boule na pravé ruce a u levého oka, snad lipomy.

Zajímavé je, že Sigmund Freud navrhl, že úsměv je vlastně úsměvem Leonardovy matky. Když se podíváme na jiné Leonardovy portréty žen, výraz je často vážný. Ale dáma s hranostajem se možná také trochu usmívá. Možná ne, ale určitě nemá neutrální výraz.

Já to vidím tak, že se Mona Lisa usmívá, nejspíše na Leonarda. Byl to dobře vypadající muž. Mohl se jí líbit. V každém případě, její úsměv stojí za zhlédnutí.

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

Fischer H. Diagnosing Mona Lisa. Hekatoen International, 2022.

Obr. 1. Mona Lisa, Louvre



Obr. 2. La Belle Ferronière, portrét z let 1490–1495, Louvre



Obr. 3. Dáma s hranostajem – portrét namalovaný v letech 1488–1490; Muzeum Czartoryských, Krakov



Obsah

SLOVO ÚVODEM

63 prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

Slovo úvodem

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

66 Mgr. Petra Šimánková

Specifika péče o děti s epidermolysis bullosa

72 MUDr. Tereza Chrpová Maulenová

Role mikrobiomu a probiotik ve fotoprotekci a stárnutí kůže

78 MUDr. Gabriela Janoušková

Aktuální pohled na léčbu nehtové psoriázy

84 Mgr. Lenka Krupová, Ph.D., doc. MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D.

Péče o kůži u pacientů podstupujících radioterapii

88 MUDr. Kristína Gibalová

Psoriáza a zánětlivá onemocnění střev

91 PhDr. Iveta Ondriová, PhD., PhDr. Terézia Fertalová, PhD., PhDr. Lívia Hadašová, PhD., MBA

Ulcus cruris venosum v kontexte kvality života chorých

SDĚLENÍ Z PRAXE

94 MUDr. Nadezhda Vidolova Brabcová

Klinicky viditelné zlepšení u pacientky s lichen planopilaris

97 MUDr. Michaela Chmelíková, MUDr. Milena Tánczosová, Ph.D.

Závažná forma atopické dermatitidy – úspěšná léčba abrocitinibem

100 MUDr. Michaela Nováková

Kůže jako zrcadlo duše – adolescentní pacient s těžkou formou atopické dermatitidy úspěšně léčený dupilumabem

OKÉNKO ESTETICKÉ DERMATOLOGIE

104 Mgr. Jana Kundratová, Ph.D., MBA

Přelomový objev aneb je možné, aby pleť stárla dvakrát pomaleji?

ZAZNĚLO NA KONGRESE

108 MUDr. Jan Šternberský, Ph.D.

První zkušenosti s inhibítorem IL-17A a IL-17F v léčbě psoriázy z FNOL

111 MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

Bimekizumab – cílená léčba psoriázy s unikátním mechanismem účinku

115 MUDr. Renata Kučerová, Ph.D.

Akné a mikrobiom

TIRÁŽ

Dermatologie pro praxi

Ročník 17, 2023, číslo 2

Redakční rada:

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

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 77900 Olomouc
IČ: 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 77900 Olomouc
tel: 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děrešová, deresova@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

Předplatné v ČR:

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

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem 17203.

ISSN print 1802-2960, ISSN on-line 1803-5337

Citační zkratka: Dermatol. praxi.

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Českoslovac a v databázi EBSCO.

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

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat.

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Specifika péče o děti s epidermolysis bullosa

Mgr. Petra Šimánková

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

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

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

Care for children with epidermolysis bullosa

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

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

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

(Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(1):8-12; <https://doi.org/10.36290/der.2023.001>)

Gastrointestinální komplikace

Jícnové eroze a striktury jsou běžným rysem DEB, zejména u recesivních podtypů, mohou se ale také vyskytovat i u typu KEB. Postižení sliznic dutiny ústní a stenózy nebo dilatace jícnu způsobují nociceptivní a neuropatickou bolest a významně přispívají k neprospívání a malnutrici dítěte (1, 2). Pacienti

s DEB postupují díky četným relapsům jícnových stenóz opakovanou invazivní dilatací jícnu. Děti trpí častou dysfagií a na základě jizvení v okolí dolního jícnového svěrače současně volnou regurgitací kyselého žaludečního obsahu do dolní části jícnu (1, 3, 4). U junkční EB dominují projevy dystrofie, neprospívání a enteropatie se ztrátou proteinů.

Zácpa a celiakie jsou nejčastěji pozorovány u pacientů starších 10 let postižených DEB. Výskyt celiakie je ale obecně vzácný a skutečná incidence tohoto onemocnění dosud není známá (1, 5). Chronická zácpa je komplikace sekundární k análním lézím souvisejícím s dietou s nízkým obsahem vlákniny, sníženým příjmem tekutin, protrahovaným

Mgr. Petra Šimánková

Slezská univerzita v Opavě, Fakulta veřejných politik, Ústav nelékařských zdravotnických studií, Opava
petra.simankova@fvp.slu.cz

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(2):66-71

Článek přijat redakcí: 8. 11. 2022

Článek přijat k publikaci: 29. 1. 2023

Obr. 1. Další ukázky postižení kůže a dalších abnormalit u novorozenců: a) absence kůže nad parieto-temporální oblastí pokožky hlavy rozšiřující se do interorbitálních a středních oblastí obličeje; perineální oblast; horní a dolní končetiny včetně stehen, nohou, chodidel, paží, předloktí a rukou; bilaterální zakalená rohovka, ektropium levého dolního víčka a dysplastické uši; b) pylorická atrezie: studie horní části gastrointestinálního traktu znázorňující obstrukci vývodu žaludku a sonografie břicha – žaludek naplněný vzduchem; c) ultrazvuk břicha prokazující víceúrovňové obstrukce močových cest: těžká hydronefróza levé ledviny (zcela vlevo); obstrukce levého ureteropelvickeho spojení (uprostřed); a malý a zhroucený močový měchýř a výrazně dilatovaný levý ureter, což znamená obstrukci vezikoureterické junkce (zcela vpravo). Zdroj obrázku: Pongmee et al. 2022. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2022.847150



vyprazdňováním a perorálním doplňováním železa z důvodu anémie. U některých pacientů je popisován naopak průjem v důsledku fragility sliznice, spojený s makroskopickou a/nebo mikroskopickou kolitidou (1, 4).

Doporučení

- Při klinickém podezření na stenózu jícnu je prvořadé včasné rentgenové vyšetření jícnu s kontrastní látkou pro lokalizaci stenózy či stenóz;
- u kojenců a malých dětí je vhodné vyloučit jiné zdravotní příčiny zácpy – vyloučení celiakie nebo alergie na bílkoviny kravského mléka;
- také léky proti bolesti včetně opiátů a kodeinu snižují střevní peristaltiku;
- perorální přípravky železa k léčbě anémie mohou způsobit zácpu;
- pediatr pravidelně hodnotí nutriční stav dětí i růstovou křivku a konzultuje s dietologem. Zásadní je monitoring hladiny hemoglobinu a albuminu;
- důležitá je včasná konzultace s gastroenterologem, detekce a léčba zácpy tak, aby se předešlo análním fisurám a následné bolesti při defekaci;
- pro prevenci zácpy zahrnout do denního jídelníčku adekvátní množství sacharidů, zejména sacharidů komplexních. Pokud

je to možné, adekvátně suplementovat vysoký obsah vlákniny do stravy;

- vláknina může být přítomna v rozpustné a nerozpustné formě;
- příjem vlákniny lze také zvýšit použitím čistého zdroje rozpustné vlákniny, jako je Optifibre® (Nestlé), což je zásadní faktor pro přípravu potravin a nápojů;
- pokud je nutná enterální výživa, je velmi vhodné od 6–8 měsíců užívat enterální přípravky s vlákninou odpovídající věku a od 9–12 měsíců;
- doporučuje se preventivně přidávat vlákninu u všech dětí od 12 měsíců;
- doplňková čistá vláknina by měla být zaváděna postupně podle pokynů výrobce;
- současně zvýšit perorální příjem tekutin;
- pokud je nasazena medikace, u které je zácpa známým nežádoucím účinkem, lze zvážit preventivní opatření – laxantiva na bázi polyetylglykolu dle věku dítěte až 2x denně, kontrola pravidelného návyku;
- k léčbě zácpy u kojenců a mladších dětí lze použít změkčovadla stolice, jako je laktulóza;
- při dysfagii přizpůsobit typ a formu stravy stavu dítěte. Předjetí zhoršení stavu a preferovat na přechodnou dobu tekutou nebo polotekutou výživu, nejlépe studenou;

- kontrolovat zubní kaz, kvalitu chrupu a dutiny ústní – mohou znamenat snížený příjem potravin, které se obtížně kousou a žvýkají (např. syrové ovoce a zelenina (1–4, 6).

Ruce, nohy, pseudosyndaktylie

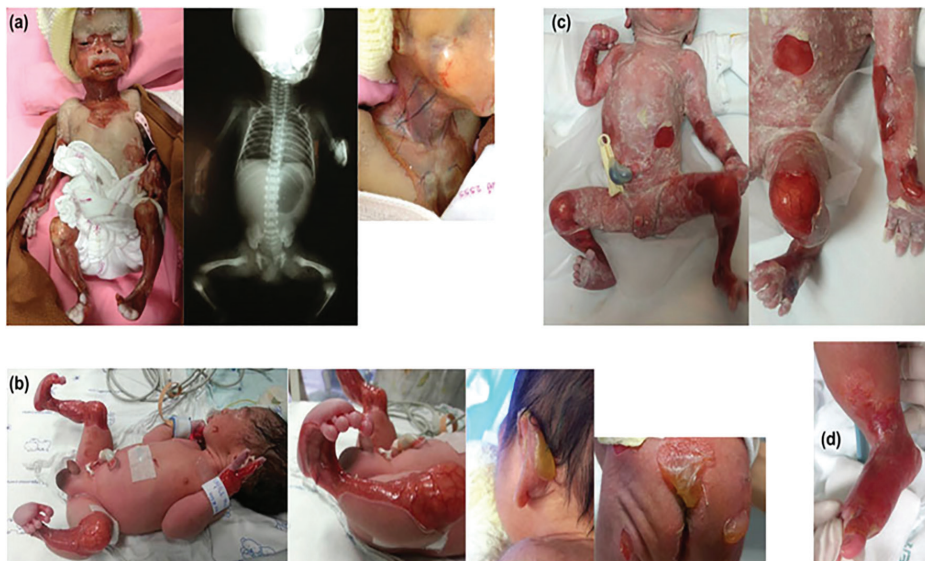
Devadesát procent pacientů s EB má jeden nebo více podiatrických projevů, včetně puchýřů, hyperkeratózy, plochých nohou, dystrofie nehtů nebo strukturálních abnormalit ovlivňujících polohu nohou (7). V důsledku chronicky se opakujících traumatů a souvisejících zánětlivých a fibrotických remodelačních procesů se u větších dětí objevují flečnické kontraktury prstů, addukční kontraktury palců a pseudosyndaktylie rukou a nohou (3, 8, 9). Tyto komplikace se týkají především typu recesivní dystrofické epidermolysis bullosa. V závěrečné fázi se všechny prsty na ruce a nohy obalí kůží tzv. „rukavičková deformita“ neboli syndrom „rukavice“, který ohrožuje funkční vývoj ruky i nohy dítěte. Pseudosyndaktylie u pacientů s tímto onemocněním se vyznačují vysokou mírou recidivy. Chirurgický zákrok je i přes svá rizika pro nápravu závažných deformit ruky a nohy a zlepšení kvality života pacienta nicméně zásadní (3, 8, 9).

Doporučení pro praxi

- Je důrazně doporučováno nabízet podiatrické vzdělávací programy k prevenci vzniku puchýřů a ran všem rodičům a dětem;
- puchýře vyskytující se na ruce a nohu vyžadují speciální převazy, aby se zabránilo časnému sloučení, srůstu prstů;
- separace jednotlivých prstů by měla být provedena pomocí snadno modelovatelných obvazů, jako jsou měkké pěnové krytí např. Mepilex nebo Mepilex Lite, které se nařezou na proužky a vkládají mezi prsty. K tomuto účelu lze použít také například gázy impregnované parafínem, které se opět nastříhají na tenké proužky a vloží (9, 10);
- odstranění případných přilnavých obvazů vždy ideálně silikonovým sprejem;
- v rámci preventivních opatření pseudosyndaktylie je vhodné použití ergoterapeutických opatření, protizánětlivých a antifibrotických léků;

- v závažných případech je nutné přistoupit k chirurgické intervenci – uvolnění kontraktur prstů, a to jak na noze, tak na ruce, a adheziolýze. I když je tato intervence spojena s vysokým rizikem recidivy, je většinou léčených pacientů a jejich rodin hodnocena pozitivně;
- pro prevenci puchýřů na nohou je zásadní používání vložek tlumících nárazy, ortopedických vložek a obuvi na míru, která by měla mít bezešvou vnitřní podšívku a zaoblenou špičku. Bavlněné ponožky se stříbrným vláknem a stříbrným vinylovým potahem (například CoolSorb) lze použít s jednoduchými vložkami. Ponožky poskytují ventilaci, odvádějí vlhkost a snižují tření;
- u batolat, která začínají chodit, preferujeme pro domácí chůzi chodit naboso nebo jen v ponožkách, což vede k normálnímu růstu a rozvíjí svalovou sílu kloubů. Dítě bude také těžit z proprioceptivní zpětné vazby při chůzi naboso. Tyto přínosy musí být vyváženy rizikem poškození nechráněné kůže;
- venku by měly být dětské nohy chráněny v lehké pružné obuvi vyrobené z přírodních materiálů;
- děti s EB mohou mít jednu nohu menší než druhou kvůli prenatální ztrátě kůže a podkožní tkáně: to lze zvládnout správně padnoucí obuví různých velikostí na míru dětské noze;
- děti s těžkými typy EB, které potřebují objemné obvazy na chodidla, mohou mít potíže s hledáním vhodné obuvi. Lze využít lehké plastové boty typu Crocs;
- změny nehtů (dystrofické nehty) na rukou i nohou se vyskytují u všech podtypů EB již v dětském věku;
- nehty by měly být zachovány kde je to možné, protože chrání špičky prstů před třením a tlakem;
- nehty se udržují zastřižené rovně, denně až týdně, v závislosti na věku a tloušťce nehtu, je vhodné aplikovat krém na bázi močoviny, ke snížení tloušťky keratinové vrstvy a hydrataci nehtu;
- postižené děti jsou vážně ohrožené ve svém motorickém a psychosociálním vývoji, proto by mezioborová péče měla být zahájena již v rané fázi. Multidisciplinární terapie by měla zahrnovat podiatra, ergo-

Obr. 2. Kožní postižení a další abnormality novorozenců: a) výrazná absence kůže a erytematózní atrofické skvrny na obličeji, krku, horní hrudní stěně a na horních a dolních končetinách; rentgen ukazuje žaludek s objemnou vzduchovou bublinou svědčící o pylorické atrezii; b) erytematózní atrofické skvrny a absence kůže na dolních končetinách, zasahující až k chodidlům, a napjaté velké buly v zadní části levého ušního boltce, sakrální oblasti a hýždě; c) erytematózní atrofické skvrny a absence kůže na břišní stěně, předloktí a dolních končetinách. d) Lokalizovaná absence kůže na hřbetu pravé nohy až ke kotníku. Zdroj obrázku: Pongmee et al. 2022. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2022.847150



terapeuta a fyzioterapeuta, aby se snížila bolest při chůzi a podpořila mobilita (3, 7, 9–11).

Orocentální projevy

Orocentální změny se v závislosti na podtypu EB velmi liší. Pokud jde o mírné subtypy EB mohou ústní měkké tkáně pacientů vykazovat pouze příležitostně vezikulobulózní léze s rychlým hojením a bez jizev. V těžších případech RDEB může být postižena celá ústní sliznice rozsáhlými puchýři s jizvením a následnou mikro stomií, ankyloglosií, obliterací vestibula, denudací jazyka a ankyloglossií. Chrup v důsledku přítomnosti zubních anomálií, jako je hypoplazie skloviny, může být mnohočetně postižen kazem. Kariézní chrup doprovází bolest a omezený příjem potravy s následným hubnutím dítěte se všemi jeho dopady. Současná výrazně zvýšená vulnerability sliznice dutiny ústní zapříčiňuje mnohdy nedostatečnou ústní hygienu dítěte, se kterou souvisí řada dalších zubních komplikací (1–3, 12, 13).

Doporučení

- Každé dítě, i bez aktuálních zásadních potíží v ústní dutině, musí být pro významnou predispozici k lézím ústní tkáně pečlivě sledováno a ošetřováno ještě

dříve, než se objeví problémy s dutinou ústní;

- návštěvy zubaře se doporučují časně, ideálně od prvních měsíců života v případech, kdy byla stanovena včasná diagnóza, a edukace rodičů by měla být poskytnuta ještě před prořezáním zubů;
- důraz je kladen na pravidelné zubní prohlídky v intervalu 3 až 6 měsíců;
- denní čištění zubů by mělo začít ihned, jakmile se zub prořeže;
- pro důslednou hygienu jsou voleny vhodné zubní kartáčky – malá hlava kartáčku, měkké štětiny, které lze před použitím ještě změkčit teplou vodou;
- v případě potřeby existují rukojeti kartáčku přizpůsobené funkci ruky pro pacienty s pseudosyndaktylií, kteří mají problémy s manuální zručností;
- manuální zubní kartáček je vhodnější než elektrický kartáček;
- v období výrazných orálních slizničních erozí a lézí motivovat dítě k čištění zubů měkkými tampony a vodou;
- je třeba se vyhnout dráždivé zubní pastě;
- dětem s EB jsou předepisovány ústní vody a ústní gely zaměřené na léčbu mukozitidy, ústních lézí a candidi. Zejména po jídle je vhodné vyplachování ústní dutiny vodou nebo dvakrát denně

antiseptickou ústní vodou (např. chlorhexidín 0,12%; polyhexanid 0,12%, bez alkoholu);

- pro děti a rodiče je indikováno poradenství s nutričním specialistou za účelem stanovení dietního preventivního programu k prevenci zubního kazu;
- pro prevenci zubního kazu je zásadní strava s omezením cukrovinek;
- ve stravě jsou upřednostňovány měkké potraviny, minimalizují se potraviny či tekutiny kyselé (např. ovocné šťávy);
- u bolestivých vředů může pomoci použití lokálních anestetik (např. roztok lidokain hydrochloridu 1% s dexpanthenolem nebo xylokain 2% gel);
- dle stavu chrupu je vhodná měsíční aplikace fluoridového laku ošetřujícím zubním lékařem (1, 2, 12, 13).

Malnutrice, porucha růstu a anémie

U pacientů s epidermolysis bullosa jsou v důsledku chronického zánětu, nadměrné ztráty bílkovin puchýři, recidivujícím sekundárním infekcím a systémového postižení nutriční potřeby významně zvýšené. Závažnost rizika malnutrice u dětí s epidermolysis bullosa významně koreluje se závažností onemocnění a je nezávislým prediktorem středně těžké až těžké malnutrice (6, 14). Puchýře v jícnu a jiné gastrointestinální komplikace mohou komplikovat příjem potravy a potíže při krmení zejména novorozenců a kojenců. Mnohdy snížený příjem potravy a zvýšené nutriční potřeby vedou k podvýživě dětí a následné retardaci růstu, opoždění vývoje a chronickým, nehojícím se ranám. U dětí s minimálními puchýři a bez postižení gastrointestinálního systému, jsou nutriční potřeby srovnatelné s potřebami zdravých dětí stejného věku a pohlaví (6, 10, 14). Podvýživa je častější u pacientů ve věku 1–10 let a souvisí také s deficitem celkového proteinu a sérového albuminu (1). Anémie odrážející chronický zánět typický pro pacienty s EB představuje jednu z nejdůležitějších komplikací především u pacientů s DEB. Nejvíce postižení anémií jsou často pacienti ve věku do 1 roku. Nedostatek vitamínu D byl většinou pozorován u pacientů starších 10 let postižených DEB. Některé studie po-

pisují roli nedostatku vitamínu D vzhledem k anémii (1, 2, 11).

Doporučení

- V přístupech pediatrické a nutriční péče dominuje specifická dieta s vyvážením všech makroživin, dietní doporučení pro pestrou a vyváženou výživu a celkové zlepšení kalorického příjmu s omezením cukru;
- pacienti vyžadují vyšší množství bílkovin ve stravě z důvodu větších ztrát prostřednictvím kožních lézí a zánětlivých procesů;
- výživa by měla být optimalizována tak, aby podporovala hojení ran: je třeba vypočítat kalorický příjem a doporučit dietu s dostatečným množstvím bílkovin a mikroživin (vitamíny, zinek, železo atd). Pro saturaci zvýšené potřeby kalorií a doplnění chutnosti pokrmu lze přidat adekvátní množství tuků v podobě másla;
- vhodná je suplementace specifických vitamínových doplňků, například formou každodenní konzumace běžného komerčně dostupného multivitaminového sirupu dle chuti dítěte a stavu sliznic dutiny ústní;
- nabízet dítěti potraviny bohaté na vitaminy jako A, C, D, B₆, B₁₂, thiamin, riboflavin a minerály jako zinek, vápník a železo;
- doporučeno je podávat často a malé porce jídla přizpůsobená chutím dítěte;
- při podávání stravy je nutné brát v úvahu chuť a preference dítěte, špatný chrup, averzi k jídlu a psychické stavy – apatie, deprese;
- k léčbě anémie je třeba u pacientů s EB nejprve řešit výživu;
- na základě laboratorních a klinických monitorování je dále na místě pravidelná substituce železa. Navíc snížená gastrointestinální absorpce, chronické ztráty, nutriční deficity a chronický zánětlivý stav mohou u pacientů s EB vést k nutnosti pravidelných transfuzí (1, 6, 12).

Další komplikace

Sepse je jednou z nejčastějších extrakutálních komplikací u pacientů s EB. Zatímco sepsa se ukázala jako hlavní příčina morbidit a mortality u mladších pacientů, spinocelulární karcinom byl v souladu s li-

terárními nálezy většinou pozorován u starších pacientů, z nichž většina byla postižena DEB (1). Puchýře, které se mohou vyskytovat i v dýchacích cestách, nebo zhoršující se zjizvení granulační tkáně, může mít za následek potenciálně život ohrožující obstrukci dýchacích cest dítěte. U specifických forem JEB nebo u EBS dětí se svalovou dystrofií se v důsledku lézí tracheolaryngeálních struktur vyskytuje dušnost s rizikem úplné obstrukce dýchacích cest, slabý nebo chraplavý pláč, dysfonie, inspirační stridor, edém měkkých tkání, vezikulace nebo puchýře a ulcerace, ztluštění a zjizvení pravých a nepravých hlasivek (1, 2, 13). Nefro-urologické komplikace, puchýře nebo striktury močového ústrojí mohou způsobit akutní retenci moče, akutní i chronické ledvinové selhání, exstomie močového měchýře a fimózy (1). Genitourinární eroze vedoucí k jizvení jsou časté u typů JEB, DEB i KEB. Oční nálezy zahrnují puchýře a eroze rohovky, zjizvení rohovky, puchýře na spojivce, spojivkové eroze, symblefaron – srůst víček s očním bulbem, puchýře a jizvy na očních víčkách, ekotropium a obstrukci slzných cest. Důsledkem opakovaného poranění rohovky hojícího se jizvou může dojít k výraznému poškození zraku (13). Eroze rohovky se projevují akutním nástupem výrazné bolesti očí a vyžadují okamžitou léčbu, eliminaci komplikací a poškození rohovky. U některých pacientů s EBS byl zjištěn také strabismus a očním synechie (1, 2). Mezi endokrinními komplikacemi EB patří osteoporóza, hypotyreóza, Hashimotova tyreoiditida a diabetes 1. typu. Kardiologickými komplikacemi jsou například intraventrikulární defekt, změny rytmu aj. Navíc byl popsán i případ akutního infarktu myokardu u pacienta s JEB (1, 2, 12).

Děti s onemocněním EB trpí častěji obstrukčním syndromem spánkové apnoe, epilepsií, a depresí. Zažívají výrazný stres nejen ze stálé bolesti, ale také z pocitů odlišnosti od své skupiny vrstevníků. Psychologické intervence hrají významnou roli v péči o dítě i jeho rodinu. V psychologickém přístupu lze využít například sekundární obvazový materiál, který, protože je často na těle dítěte téměř všudypřítomný, může být zbarvený tak, aby co nejvěrněji kopírovaly kůži nebo oděv dítěte (15).

Novorozenec a kojeneček – rozšířená specifika péče

Rozsah a závažnost postižení kůže a sliznic novorozenců a kojenců je extrémně variabilní. Fragilní kůže těchto dětí vyžaduje při ošetřování specifická opatření a především kůže nezralého novorozence s EB, u kterého probíhá funkční adaptace na mimoděložní prostředí, vyžaduje při péči a manipulaci zvláštní opatrnost. Kožní a slizniční léze predisponují k opakujícím se a potenciálně život ohrožujícím infekcím a způsobují ztrátu tekutin a elektrolytů, což může vést k rychlé dehydrataci dítěte a závažné dysbalanci elektrolytů (10, 16). Zásady pro léčbu puchýřů a ošetření ran jsou podobné jako u větších dětí a dospělých. Veškerá péče probíhá s ohledem na specifický podtyp EB a věk pacienta, stav výživy, chronickou anémii a hypoalbuminémii, charakteristiky rány včetně infekce a zánětu, související příznaky, konkrétně bolest a svědění (12). Navíc v případě výskytu puchýřů na ústní sliznici může mít novorozenec potíže s krmením a podpora specializovaného ošetřovatelského personálu za účelem podpory kojení hraje klíčovou roli již od prvních dnů života (16).

Další doporučení

- Identifikační jmenovku novorozence je nutné připevnit místo na zápěstí na oděv dítěte;
- pupečník by měl být zajištěn ligaturou. Plastové svorky odírají kůži a nejsou vhodné;
- u novorozenců je třeba se vyhnout krevním testům z paty, protože při uchopení paty je kůže namáhána stříhem může dojít ke kožní erozi a puchýři;
- teplo a vlhkost snižují práh odolnosti kůže a přispívají ke vzniku puchýřů. Proto jsou nutná nastavit všeobecná opatření ke snížení působení obou těchto faktorů. Toto se týká také péče o novorozence v inkubátoru. Po stabilizaci organismu, a pokud to stav dítěte umožňuje je dítě časně přemístováno z inkubátoru do postýlky;
- pokud je to možné, měl by být podporován častý kontakt skin to skin s rodiči;
- pro eliminaci vzniku puchýřů v dýchacích cestách je vhodné se vyhnout naso a oro-

faryngeálnímu odsávání. V případě nutnosti se volí měkký katétr s minimálním sacím tlakem;

- pro měření saturace krve kyslíkem (pulzní oxymetrie) je vhodné použít klipové senzory namísto lepicích;
- aby se omezilo odírání pokožky od elastických okrajů jednorázové pleny, měly by být okraje nejprve podloženy měkkým materiálem (např. měkká silikonová kontaktní vrstva nebo pěna jako Mepitac®, Mölnlycke). Bezpečnější jsou pleny se suchým zipem, protože je méně pravděpodobné, že se zajišťovací lepicí pásky přichytí ke kůži. Zevní genitál a hýždě je vhodné čistit tekutým, měkkým parafínem nebo čistícím prostředkem na bázi změkčovadla/oleje;
- je vhodné vybírat oblečení lehké, hladké s vlastnostmi hedvábí s ochrannou aktivitou antimikrobiálního činidla, nejlépe bezešvé s předním zapínáním či vázáním. Oblečení by mělo být oblékáno na ruby, švy způsobují tření kůže dítěte;
- zvláštní pozornost by měla být věnována manipulaci s dítětem a omezení tření. Při zvedání nahého kojence by měla pečující osoba dítě zlehka otočit na stranu, teprve poté položit dítěti jednu ruku za krk a hlavičku a druhou ruku položit na hýždě dítěte stočit jej zpět na záda do svých dlaní a teprve poté dítě zvednout;
- je třeba se vyhnout lepicím páskám. K zajištění elektrod, katétrů, sond atd. se doporučují měkké silikonové fixační pásky umožňující atraumatické odstranění např. opět Mepitac. Odlepujeme svinutím pásky ne klasickým odlepením lepicí pásky;
- k odstranění elektrod nebo náhodně aplikovaných pásek nebo obvazů, ale také oděvů přilepených na rány, je vhodné použít například Niltac spray;
- pravidelná koupel dítěte ve vlažné až mírně teplé vodě s použitím změkčujících, olejových přípravků, by měla být frekvenčně přizpůsobena každému dítěti individuálně;
- infikované rány by měly být včas ošetřeny antiseptikem (např. obsahujícím 0,1 % chlorhexidinu). Po koupeli netřeme

kůži ručníkem, pouze osušíme jemným přikládáním hebké tkaniny na kůži;

- před kojením dítěte, je vhodné aplikovat na bradavku matky, rty a tváře dítěte, měkký parafín či lehkou vazelinu, aby se snížilo tření způsobené sáním dítěte z prsu;
- v případě krmení dítěte z láhve je vhodné savičku změkčit převařenou teplou vodou a podle sání dítěte případně upravit otvory v savičce tak, aby i slabé sání umožnilo uspokojivý průtok. Delší savičky, nebo speciální Habermannovy savičky, používané pro rozštěpy rtu/patra, zabraňují traumatizaci okraje dásní a nosu z objímky láhve;
- pro ochranu kůže kojenců a batolat je vhodné tzv. polstrování kostěných výběžků, jako jsou kyčle, lokty a kolena a to zejména, když děti začínají lézt a chodit. Lze použít obvazový materiál a gázu;
- ačkoli při větší aktivitě může dojít k většímu poranění, podpora motorického vývoje, zkoumání a samostatnosti je i pro tyto děti fyziologická a musí být plynule podporována;
- při zavádění příkrmů je vhodné používat lžičky s měkkými, hladkými okraji. Příkrmy obsahující větší kousky jsou pro dítě obtížněji zpracovatelné a mají potenciál zvýšit negativní zkušenosti dítěte s krmením. Nucené krmení je pro další výživu dítěte kontraproduktivní;
- při výběru potravin pro dítě je vhodné vybírat vysoce energetické potraviny připravované v dítětem preferované konzistenci (hustá, tekutá, polotuhá, kaše) a dále postupně upravovat;
- očkování proti infekčním onemocněním není kontraindikováno (1, 4, 10, 13, 17, 18).

Závěr

EB je vzácné onemocnění se systémovým postižením, které vyžaduje komplexní a multidisciplinární přístup. Optimalizace zdravotní péče o pacienty EB vyžaduje realizaci celé řady opatření, které by měly tento proces usnadnit, a celkově přispět ke zlepšení péče o pacienty. Tento přehled se zabýval současnými postupy v ošetřovatelské péči o děti s epidermolysis bullosa.

LITERATURA

1. Marchili Mr, Spina G, Roversi M, et al. Epidermolysis Bullosa in children: the central role of the pediatrician. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2022;17(1) [cit. 2022-08-22]. ISSN 1750-1172. Available from: doi:10.1186/s13023-021-02144-1.
2. Mellerio J, El Hachem EM, Bellon N, et al. Emergency management in epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations from the European reference network for rare skin diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2020;15(1) [cit. 2022-08-22]. ISSN 1750-1172. Available from: doi:10.1186/s13023-020-01403-x.
3. Ott Hc, Eich C, Schriek K, Ludwikowski B. Epidermolysis bullosa hereditaria bei Schulkindern und Adoleszenten. *Der Hautarzt* [Internet]. 2016;67(4):279-286 [cit. 2022-08-21]. ISSN 0017-8470. Available from: doi:10.1007/s00105-016-3774-6.
4. Chan J, Weisman MA, King A, et al. Occupational therapy for epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2019;14(1) [cit. 2022-08-25]. ISSN 1750-1172. Available from: doi:10.1186/s13023-019-1059-8.
5. Lu Cy, Hsieh MS, Wei KC, et al. Gastrointestinal involvement of primary skin diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2020;34(12): 2766-2774 [cit. 2022-10-12]. ISSN 0926-9959. Available from: doi:10.1111/jdv.16676.
6. Manjunath SR, Mahajan D, Handa S, et al. The severity of malnutrition in children with epidermolysis bullosa correlates with disease severity. *Scientific Reports* [Internet]. 2021;11(1) [cit. 2022-08-21]. ISSN 2045-2322. Available from: doi:10.1038/s41598-021-96354.
7. Khan MT, O'sullivan M, Faitli B, et al. Foot care in epidermolysis bullosa: evidence-based guideline. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2020;182(3):593-604 [cit. 2022-10-19]. ISSN 0007-0963. Available from: doi:10.1111/bjd.18381.
8. Tuncer S, Sezgin B, Kaya B, et al. An algorithmic approach for the management of hand deformities in dystrophic epidermolysis bullosa. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery* [Internet]. 2017;52(2):80-86 [cit. 2022-10-09]. ISSN 2000. Available from: doi:10.1080/2000656X.2017.1338183.
9. Lembo F, Parisi D, Cecchino LR, et al. Release of pseudosyndactyly in recessive dystrophic epidermolysis bullosa using a dermal regeneration template glove: the Foggia experience. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2021;16(1) [cit. 2022-10-09]. ISSN 1750-1172. Available from: doi:10.1186/s13023-021-01697-5.
10. Nedelcuță R, Călin G, Nedelcuță, et al. Collagen-based biomaterials with possible therapeutic effects. *Journal of Mind and Medical Sciences* [Internet]. 2021;324-329 [cit. 2022-08-28]. ISSN 23927674. Available from: doi:10.22543/7674.82.P324329.
11. Breitenbach J, Gruber Ch, Klausegger A, et al. Pseudosyndactyly – an inflammatory and fibrotic wound healing disorder in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2015;13(12):1257-1266 [cit. 2022-08-21]. ISSN 16100379. Available from: doi:10.1111/ddg.12839.
12. Has C, El Hachem M, Bučková H, et al. Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2021;35(12):2349-2360 [cit. 2022-08-24]. ISSN 0926-9959. Available from: doi:10.1111/jdv.17629.
13. Krämer S, Lucas J, Gamboa F, et al. Clinical practice guidelines: Oral health care for children and adults living with epidermolysis bullosa. *Special Care in Dentistry* [Internet]. 2020;40(S1):3-81 [cit. 2022-09-12]. ISSN 0275-1879. Available from: doi:10.1111/scd.12511.
14. Reimer A, Hess M, Schwieger-Briel A, et al. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study*. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2020;182(6):1437-1448 [cit. 2022-08-21]. ISSN 0007-0963. Available from: doi:10.1111/bjd.18475.
15. Hartenstein-Pinter A, Hübner-Möhler B, Zernikow B, et al. Verbandsmaterial bei Kindern mit Epidermolysis bullosa. *Der Schmerz* [Internet]. 2020;34(2):156-165 [cit. 2022-08-27]. ISSN 0932. Available from: doi:10.1007/s00482-019-00439-8.
16. Retrosi Ch, Diociaiuti A, Ranieri C, et al. Multidisciplinary care for patients with epidermolysis bullosa from birth to adolescence: experience of one Italian reference center. *Italian Journal of Pediatrics* [Internet]. 2022;48(1) [cit. 2022-09-11]. ISSN 1824-7288. Available from: doi:10.1186/s13052-022-01252-3.
17. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2014;9(1) [cit. 2022-08-27]. ISSN 1750-1172. Available from: doi:10.1186/1750-1172-9-76.
18. Kaur J, Budhwar J, Maheshwary A, Bhatti KS. Blistering in a newborn: a rare case report. *Int J Res Dermatol*. 2020;6(3):432. doi: 10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20201596.

Připravujeme do Dermatologie pro praxi

2023

3

- Aknitická keratóza
- Atopická dermatitida a oko
- Problematika kožní tuberkulózy a atypické mykobakterie
- První pomoc a ambulantní ošetřování u popálenin
- Kazuistika z praxe: Pemphigus foliaceus

▼
VYJDE
V
ŘÍJNU

Role mikrobiomu a probiotik ve fotoprotekci a stárnutí kůže

MUDr. Tereza Chrpová Maulenová

Kožní oddělení, Masarykova Nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., Krajská zdravotní, a. s.

UV záření významně přispívá k urychlení procesu stárnutí kůže. Po podrobném studování mikrobiomu lidského těla se pozornost ubírá ke zkoumání jeho konkrétních zástupců a jejich podílu na procesu stárnutí kůže a fotoprotekci. Jedním z nejnovějších trendů v boji proti stárnutí pleti je probiotická péče. Přestože výzkum v této oblasti je teprve v počátečních fázích, na trh se rychle dostávají nové produkty. Cílem tohoto článku je zaměřit pozornost na aktuální poznatky o vlivu mikrobiomu a možnosti uplatnění probiotik v prevenci stárnutí kůže a ochraně před UV zářením.

Klíčová slova: mikrobiom, probiotika, fotoprotekce, stárnutí kůže.

The role of microbiome and probiotics in photoprotection and skin aging

UV radiation significantly contributes to the acceleration of the skin aging process. After a detailed study of the microbiome of the human body, attention is now turning to the investigation of its specific representatives and their contribution to the skin ageing process and photoprotection. One of the latest trends in the fight against skin aging is probiotic skin care. Although research in this area is only in its early stages, new products are rapidly entering the market. The aim of this article is to focus attention on current knowledge about the influence of the microbiome and the possibility of using probiotics in the prevention of skin aging and protection against UV radiation.

Key words: microbiome, probiotics, photoprotection, skin aging.

Seznam zkratk

UV – ultrafialové (záření)

ROS – reactive oxygen species (volné kyslíkové radikály)

PABA – kyselina paraaminobenzoová

FDA – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv

MAPK – mitogenem aktivované proteinkinázy

NF-κB – nukleární faktor kappa B

AP-1 – aktivační protein-1

TNFα – tumor nekrotizující faktor α

MMP – matrixové metaloproteinázy

PAU – polycyklické aromatické uhlovodíky

MAA – mykosporinu podobné aminokyseliny

GSA – gut-skin axis (osa střevo – kůže)

PELB – bakterie *Lactobacillus buchneri*

dekády nového tisíciletí probíhá podrobné mapování mikrobiomu lidského těla. V posledních letech se pozornost cíleně soustřeďuje na zkoumání podílu vlivu mikrobiomu na stárnutí kůže a fotoprotekci a na možnosti ovlivnění těchto procesů. Současně se zkoumá potenciál lokálně či perorálně podávaných mikrobiálních kmenů a jejich vliv na lidský organismus. Jedním z nejnovějších trendů v boji proti stárnutí pleti je probiotická péče. Přestože výzkum v této oblasti je teprve v počátečních fázích a mnoho otázek zůstává zatím nezodpovězeno, na trhu se postupně objevují nové produkty obsahující probiotika a prebiotika ve formě lokální i perorální.

da mikroorganismů zahrnující bakterie, viry, kvasinky, houby, roztoče a archaea. Souborné označení genomů těchto mikroorganismů nazýváme mikrobiom. Kožní mikrobiom, stejně jako střevní mikrobiom, hraje důležitou roli v ochraně před vnějšími patogeny, regulaci imunitních reakcí, produkci enzymů a dalších metabolicky aktivních látek a eliminaci katabolitů (1).

Nejpočetnějším zástupcem kožní mikrobioty jsou bakterie. Na prvním místě stojí kmen grampozitivních bakterií *Actinobacteria* (51,8%), zahrnující např. rody *Corynebacterium*, *Cutibacterium*, *Bifidobacterium*, *Streptomyces* nebo *Micrococcus*. Následuje kmen *Firmicutes* (22,4%), pod nějž řadíme např. rody *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium* či *Lactobacillus*. Poslední dva zástupce bakteriálních kmenů představují *Proteobacteria*

Úvod

Ultrafialové záření (UV) významně přispívá k urychlení procesu stárnutí kůže. Od první

Mikrobiom

Lidskou kůži a další epitelové povrchy těla již od prenatálního období osidluje celá řa-



MUDr. Tereza Chrpová Maulenová
Kožní oddělení, Masarykova Nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., Krajská zdravotní, a. s.
Tereza.ChrpovaMaulenova@kzcr.eu

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(2):72-77

Článek přijat redakcí: 3. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2023

NOVÝ UV FILTR: MEXORYL 400

NAŠE ULTIMÁTNÍ OCHRANA S FILTREM
PROTI ULTRADLOUHOVLNNÉMU UVA ZÁŘENÍ**
NYNÍ TAKÉ PRO MASTNOU PLEŤ

ANTHELIOS UVMUNE 400
OIL CONTROL spf 50+



12H
ZMATŇUJÍCÍ
EFEKT***

(16,5%) a *Bacteroidetes* (6,3%) (2). Ostatní bakteriální kmeny tvoří zbylé jedno procento.

Složení kožního mikrobiomu není neměnné, ale je ovlivněno věkem, respektive stárnutím a celou řadou dalších zevních i vnitřních faktorů.

Podrobné informace o vzniku, vývoji a významu mikrobiomu pro svého hostitele přesahují kapacitu tohoto článku a pro podrobnější představu odkazují na článek „*Mikrobiom a probiotika v kontextu dermatologie*“ otištěný v časopisu *Dermatologie pro praxi* 1/2022 (3).

Probiotika definuje Světová zdravotnická organizace jako „živé mikroorganismy, které při podávání v přiměřeném množství přispívají ke zlepšení zdravotního stavu hostitele“ (3).

Prebiotika byla v roce 2008 na 6. zasedání Mezinárodní vědecké asociace pro probiotika a prebiotika definována jako „selektivně fermentovaná složka, která vede ke specifickým změnám ve složení a/nebo aktivitě gastrointestinální mikrobioty, a tím přináší prospěch pro zdraví hostitele“ (4). Prebiotika, stejně jako probiotika, mohou být aplikována i v lokální formě na kůži.

V literatuře se můžeme setkat i s označením „postbiotikum“, které vymezuje metabolické produkty jako jsou enzymy, peptidy, kyselina teichoová, muropeptidy odvozené od peptidoglykanu, exopolysacharidy, proteiny buněčného povrchu, bakteriociny a další organické látky, které probiotický organismus vytváří během svého života (5).

Účinky UV záření na kůži

Spektrum slunečního záření dělíme na ultrafialovou (10%), viditelnou (40%) a infračervenou (50%) část elektromagnetického vlnění. UV paprsky zaujímají vlnové délky od 100 do 400 nm (6). UVC záření (< 290 nm) je zcela pohlceno ozónovou vrstvou. Přibližně 90–95% z celého spektra UV tvoří UVA záření (320–400 nm), které penetruje kůží do dermis až k hranici podkožního vaziva. Kromě časné pigmentace UVA podněcuje tvorbu volných kyslíkových radikálů (reactive oxygen species, ROS) a tím ovlivňuje řadu procesů v konečném důsledku zodpovědných za stárnutí kůže. Tímto mechanismem se UVA též nepřímo podílí na kancerogenezi.

UVB záření (280–320 nm) proniká skrz epidermis k úrovni dermoepidermální junctce a je zodpovědné za vznik akutního erytému

a pozdní pigmentace. Tím přispívá mimo jiné i k urychlení procesu stárnutí kůže. V dlouhodobém hledisku se jeho kumulativní vliv připisuje zejména kancerogenezi, a to v důsledku mutací DNA keratinocytů, konkrétně dimerizací pyrimidinových bází, inhibicí replikace plazmidové DNA nebo vznikem mutací po opravě chyb. Tyto mutace mohou eliminovat apoptotickou schopnost buněk, což podporuje vznik a rozvoj kožních malignit (1).

Na druhou stranu se UVB záření připisují pozitivní vlastnosti v souvislosti s metabolismem vitamínu D₃ v kůži. Po expozici úkospekterému UVB se zvyšují sérové hladiny vitamínu D, které následně pozitivně ovlivňují složení střevního mikrobiomu, což má ve svém důsledku dopad na celou řadu imunologických pochodů (7).

Účinky UV záření na kůži ovlivňuje mimo jiné délka expozice či fototyp (6).

Fotoprotekce je definována jako soubor chemických, fyzikálních a behaviorálních opatření k prevenci nebo potlačení aktinického poškození kůže (8). Mezi ně řadíme zejména pobyt ve stínu, ochranu oděvem či používání „opalovacích krémů“ neboli *sunscreenů*, tedy prostředků, které mohou UV záření absorbovat, odrážet nebo rozptylovat.

Některé složky opalovacích krémů dostupné v současné době na trhu, jsou spojovány s různými nežádoucími účinky (9). Několik studií například zjistilo, že některé z nejpoužívanějších UV-filtrů (např. benzofenon-3,3-benzyliden-kafr, 3-(4-methyl-benzyliden) kafr, 2-ethylhexyl 4-methoxycinamat, homosalát, 2-ethylhexyl 4-dimethylamino-benzoát mohou působit jako tzv. endokrinní disruptory a pozměňovat hladiny hormonů v krvi (10).

Kyselina 4-aminobenzoová a kyselina paraaminobenzoová (PABA) byly již v minulosti Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) vyřazeny ze seznamu povolených filtrů pro svoji fotonestabilitu a zvýšené riziko fotoalergických dermatitid. Oxybenzon (BP-3) a oktinoxát (OMC), dvě běžné složky opalovacích krémů, byly před dvěma lety zakázány v Key Westu na Floridě a na Havaji kvůli jejich toxickým účinkům na mořské ekosystémy (11). Existují studie, které uvádí, že tyto sloučeniny mohou být bioakumulovány v mořských organismech, které jsou součástí potravního

řetězce, a některé z nich jsou spojovány se škodlivými účinky na zdraví korálů (9).

Stárnutí kůže

Stárnutí kůže je geneticky naprogramovaný proces (tzv. „*intrinsic*“ nebo chronologické stárnutí), který může být současně akcelerován širokou škálou zevních faktorů (tzv. „*extrinsic*“ stárnutí, respektive aktinické stárnutí). Vnitřní stárnutí kůže a aktinické stárnutí jsou patofyziologicky odlišné procesy vedoucí ke změnám struktury, funkce a vzhledu kůže. Klinicky se projevují tvorbou vrásek, změnami pigmentace nebo suchostí kůže. Na stárnutí kůže ale nelze nahlížet jen z estetického hlediska. Během tohoto procesu dochází k poruše bariérové funkce kůže, snížení obsahu lipidů a zvýšené ztrátě vody v epidermis, oploštění *rete ridges* či pozměněné aktivitě melanocytů. Musíme vzít v úvahu i nižší aktivitu imunitního systému vedoucí ke zvýšené náchylnosti vůči infekcím či tvorbě prekanceróz a nádorů. Naopak počet zánětlivých buněk jako jsou eozinofily, lymfocyty, žírné buňky a mononukleární buňky se ve stárnoucí kůži zvyšuje (12). V důsledku ovlivnění cévních endotelových buněk a redukce kožních kapilár se snižuje perfúze, což vede ke zpomalenému hojení. V dermis pozorujeme fragmentaci a postupný úbytek elastických a kolagenních vláken, klinicky se manifestujících sníženou pružností kůže a tvorbou vrásek.

Až 80% podíl na extrinsickém stárnutí kůže se připisuje expozici UV záření, a to zejména UVA (7). Díky produkci ROS se UVA podílí na indukci zánětlivé kaskády a nepřímo též na poškození DNA buněk či přestavbě extracelulární matrix v dermis. Akumulace ROS vede k dysbalanci mezi oxidanty a anti-oxidanty. Dochází k oxidačnímu stresu, což je následováno oxidací membránových fosfolipidů a ovlivněním transmembránových signálních drah. Nadměrné množství ROS aktivuje dvě hlavní regulační signální dráhy, a sice signální dráhy mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK) a nukleárního faktoru kappa B (NF-κB), které indukují aktivační protein-1 (AP-1) pro expresi c-Fos, c-Jun a NF-κB (12, 13). Aktivované AP-1 a NF-κB vedou ke zvýšené expresi tumor nekrotizujícího faktoru α (TNFα) a matrixových metaloproteináz (MMP), z nichž zejména typy 2, 3, 9, 12, a 13 podpo-

rují degradaci kolagenu (především kolagenu typu I a III) a elastických vláken, narušujících struktury dermis (12). Tento typ poškození je obtížně napravitelný a vede k uvolnění a ochabnutí kůže, abnormálnímu nárůstu vrásek a dalším makroskopickým poškozením způsobeným fotostárnutím (1). ROS ovlivňují i aerobní metabolismus mitochondrií a jejich dysfunkce je dalším faktorem podílejícím se na stárnutí kůže.

Pozornost se zaměřuje též na škodliviny zevního prostředí. Soeur et. al publikoval v r. 2017 článek, kde popisuje škodlivý synergičtý efekt současného působení UV záření a atmosférických znečišťujících látek jako je cigaretový kouř a polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU) (14). Účinky těchto znečišťujících látek mohou být zesilovány UV zářením. To bylo prokázáno zejména u UVA a benzo[a]pyrenu, jednoho z neškodlivějších fotoreaktivních PAU, což vede ke snížení životaschopnosti buněk v důsledku zvýšení peroxidace lipidů a zlomů DNA (14). Kombinace slunečního záření a látek znečišťujících ovzduší synergičtý zhoršuje poškození kůže a urychluje její stárnutí (14).

Mezi ostatní modulátory stárnutí kůže řadíme kouření, pití alkoholu, stravovací návyky, stres a další faktory, souhrnně označované jako „životní styl“. Může se uplatňovat i mechanické trauma.

Role mikrobiomu a probiotik ve fotoprotekci

Bylo zjištěno, že po expozici kůže UV záření dochází ke změnám složení a funkce kožní mikrobioty. Produkce porfyriinů bakterií *Cutibacterium acnes* se po expozici UV paprskům snižuje. Snižuje se též zastoupení čeledí *Lactobacillaceae* a *Pseudomonadaceae*, naproti tomu osídlení kmenem *Cyanobacteria* se zvyšuje (15). Tento bakteriální kmen evolučně vyvinul rozmanité obranné mechanismy včetně biosyntézy sloučenin pohlcujících či odstraňujících UV záření (5). Tyto mechanismy zahrnují produkci enzymu *superoxiddismutázy*, který se uplatňuje v boji proti kyslíkovým radikálům, a produkci tzv. „*mykosporinu podobných aminokyselin*“ (MAAs). MAAs jsou metabolity produkované *Cyanobakteriemi*, některými houbami a mořskými řasami, které mají schopnost rozptylovat UV záření ve for-

mě tepla bez produkce ROS. Současně jsou schopny blokovat UV-indukované pyrimidinové dimery a pyrimidin-pyrimidonové fotoprodukty, které vedou k mutacím, buněčným změnám a buněčné smrti (5).

Bylo dokázáno, že *Staphylococcus epidermidis* produkuje 6-N hydroxyaminopurin, který je schopen inhibovat syntézu DNA a selektivně bránit proliferaci nádorových buněk, stejně jako potlačovat UV zářením indukovaný *de novo* buněčný růst (5).

Kvasinky rodu *Malassezia furfur* patřící mezi saprofyty lidské kůže, jsou schopny produkovat pityriacitrin, indolový alkaloid absorbující UV záření, který kvasinkové kolonie chrání před UV zářením. Kolonizace kůže vybranými kmeny malassezií produkujícími pityriacitrin by mohla mít pozitivní přínos z hlediska ochrany před UV zářením. Na druhou stranu toxiny *M. furfur* mohou také v důsledku zánětlivé reakce a produkce toxinů vést ke ztrátě pigmentu (7).

Kůže disponuje mechanismy chránícími proti škodlivým účinkům UV záření. Kromě mikrobiomu se na ochraně před UV zářením podílí reaktivní zesílení rohové vrstvy, melanocyty produkující pigment melanin, antioxidantní enzymy, enzymy opravující poškozenou DNA či v nejkrajnějších případech programovaná buněčná smrt neboli apoptóza. To samo o sobě však někdy nestačí.

S ohledem na možné nežádoucí účinky stávajících *sunscreenu*, zmiňovaných výše, se pozornost dermatokosmetických firem zaměřuje na výzkum a vývoj nových účinných molekul chránících proti škodlivým účinkům UV. Fotoprotektivní efekt *sunscreenu* zahrnuje nejen UV-absorbční složku, ale též složku antioxidantní a protizánětlivou. Díky těmto vlastnostem mají dermatokosmetické přípravky obsahující probiotické a postbiotické složky schopnost blokovat účinky UV záření a chránit nebo obnovovat rovnováhu kožní mikroflóry (9, 16).

Streptomyces spp. je bakteriální rod spadající do kmene *Actinobacteria*, od kterého jsou odvozeny více než dvě třetiny antibiotik, ale i dalších látek jako topické imunomodulátory, cytostatika či antimykotika, běžně používaná v klinické praxi. V kontextu ochrany před UV zářením Souak et al. ve své publikaci popisuje metabolity s antioxidantními, protizánětlivými

a UV pohlcujícími vlastnostmi produkované tímto bakteriálním kmenem, které představují velký potenciál ve vývoji nových, bezpečných a ekologických prostředků k opalování (5).

Některé mikroorganismy jsou schopny samy o sobě produkovat melanin. Do této skupiny spadá *Streptomyces glaucescens*, *Cladosporium spp.*, *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus neoformans* (7). *Escherichia* a *Enterococcus* mohou ovlivňovat pigmentaci produkcí serotoninu (7).

Probiotika tak v budoucnu možná rozšíří možnosti stávajících principů fotoprotekce a prevence vzniku zhoubných novotvarů (3).

Role mikrobiomu a probiotik v procesu stárnutí kůže

Patofyziologie stárnutí kůže úzce souvisí s poškozením vyvolaným ROS, včetně aktivace signálních drah MAPK, zvýšení syntézy MMP a snížení produkce kolagenu (1).

Dochází též ke změně skladby mikrobiomu kůže. Kmen *Firmicutes* je více zastoupen v mladší věkové skupině, zatímco kmeny *Bacteroidetes* a *Proteobacteria* se lineárně zvyšují s věkem.

Výzkumem bakteriálního osídlení kůže pomocí sekvenování 16S rRNA ve dvou věkových skupinách žen žijících v západní Evropě se zabýval Jugé et al. Do studie zahrnul 17 žen ve věkovém rozmezí 21–31 let a 17 žen ve věku od 54 do 69 let. Data odhalila vyšší alfa diverzitu na kůži starších žen ve srovnání s mladšími (17). Celková struktura mikrobioty se mezi oběma věkovými skupinami lišila, což prokázala analýza beta diverzity, která rovněž poukázala na vysokou interpersonální variabilitu ve skupině starších žen. Analýza taxonomického složení navíc ukázala jak nárůst *Proteobacteria*, tak pokles *Actinobacteria* na kůži starších osob a na úrovni rodů vykazovala starší kůže významný nárůst relativního počtu *Corynebacterium* a pokles *Propionibacterium* (17).

Vztah mikrobioty a ovlivnění procesu vnitřního stárnutí kůže a aktinického stárnutí se pokusil objasnit Li et al. ve své studii z roku 2020. Zaměřil se na složení a funkci specifických mikrobiálních společenstev v jednotlivých fázích stárnutí a jejich schopnost ovlivnit poškození kůže způsobené UV zářením, integritu imunitní bariéry, biosyntézu a metabolismus látek, které mění proces stárnutí (18). Pomocí

sekvenace DNA analyzoval rozdíly ve složení kožního mikrobiomu způsobené stárnutím u 80 dobrovolníků čtyř různých věkových skupin (3–7 let, 19–23 let, 37–42 let, 65–74 let) ve dvou anatomických lokalitách (UV exponované – tvář, UV neexponované – břicho). Na základě získaných dat publikoval rozdílné složení kožního mikrobiomu při procesu vnitřního stárnutí u UV-neexponovaných míst a při procesu aktinického stárnutí v místech UV-exponovaných v závislosti na věku. Byly popsány velké rozdíly v druhové diverzitě bakterií, která se postupně s věkem zvyšovala, zatímco mykotické organismy vykazovaly nejvyšší rozmanitost ve střední věkové skupině. Ve shodě s ostatními výzkumy byly popsány čtyři hlavní bakteriální kmene a též dva hlavní kmene mykotické: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Ascomycetes* a *Basidiomycetes*, které tvořily více než 78% celkového kožního mikrobiomu (5, 18). Kromě toho bylo ve skupině dětí detekováno vyšší zastoupení kmene *Cyanobacteria* (4,67%), zatímco ve skupině starších osob převažovaly bakterie kmene *Fusobacteria* (1,24%) (18). Na UV-exponovaných místech také dominovaly výše popsané bakteriální a mykotické kmene, ale významně se lišilo složení na úrovni rodů, resp. druhů. Byl zaznamenán velký rozdíl v mikrobiálním složení na kůži dětí a ostatních věkových skupin. U dětí se v relativně vyšší míře vyskytoval bakteriální kmen *Cyanobacteria*, což může souviset s prevencí poškození kůže a vzniku pigmentací způsobených UV zářením. Ve skupině starších osob byla pozorována pozitivní korelace streptokoka s vznikem a progresivní tvorbou pigmentových skvrn a vrásek, zatímco u dětské skupiny byl pozorován opačný trend (18). Rody *Streptococcus*, *Leptotrichia* a *Enhydrobacter* se častěji vyskytovaly na UV-exponovaných místech ve skupině starších osob, stejně jako kvasinky rodu *Malassezia*.

Všechny tyto mikrobiální faktory pravděpodobně ovlivňují integritu imunitní kožní bariéry, fotoprotektivní bariéru kůže, biosyntézu a metabolismus látek souvisejících se stárnutím a dlouhodobou zánětlivou stimulací, čímž se podílí na regulaci procesů vnitřního stárnutí kůže a solárního stárnutí.

Probiotika jeví svůj potenciál ve schopnosti pozitivně modulovat nejen kožní mikrobiom, ale též komunikační osu střeva-kůže (GSA), potlačovat produkci ROS, inhibovat

zánětlivou kaskádu a tím přispívat k prevenci stárnutí kůže.

Kang et al. zkoumal rostlinné extrakty fermentované pomocí bakterie *Lactobacillus buchneri* (PELB), která se nachází v kimči a zaměřil se na antifotoagingový účinek PELB při aktinickém stárnutí vyvolaném ultrafialovým zářením na modelech in vitro. PELB předem ošetřili normální lidské dermální fibroblasty a epidermální keratinocyty, které následně vystavili UVB záření. Bylo zjištěno, že PELB in vitro snižuje aktivitu elastázy a zvyšuje expresi kolagenu typu I, snižuje aktivitu kolagenázy a podporuje expresi hydratačního faktoru a antioxidačních enzymů. Výsledky studie naznačují, že PELB by mohl být užitečný v kosmetickém průmyslu díky svým ochranným účinkům proti UVB indukovanému fotostárnutí (19, 20).

Im et al. popsal příznivý vliv lokální aplikace *Lactobacillus acidophilus* IDCC 3302 na ochranu epidermálních buněk před poškozením vyvolaným UVB v důsledku zvýšení aktivity antioxidačních enzymů v kůži, hydratačních faktorů a potlačení hladiny MMP prostřednictvím inhibice signální dráhy MAPK (21). Podobné účinky byly popsány u dalších bakteriálních kmenů, např. *Lactobacillus acidophilus* KCCM12625, *Lactobacillus buchneri*, *Limosilactobacillus fermentum* XJC60 (19, 22, 23).

V současné době není pochyb o interakci komunikační osy střeva – kůže (gut-skin axis, GSA) a významném vlivu střevní mikrobioty na celou řadu kožních onemocnění a vzhled kůže jako takový (24). Nejen proto se zkoumá vliv perorálně podávaných probiotik v prevenci stárnutí kůže. Perorální probiotika působí přímo na střevní mikrobiotu a rychle obnovují homeostázu střevního mikrobiomu, který hraje zásadní roli v homeostáze kůže (1). Přesný mechanismus interakce střevní a kožní mikroflóry nebyl dosud plně objasněn. Předpokládá se, že v důsledku porušené adheze intestinálního epitelu pronikají mikrobiální agens či jejich metabolity do krevního řečiště, kde mohou být spouštěči systémového zánětu, resp. abnormální imunitní reakce (2). Touto cestou se pak mohou hromadit v kůži, což může poškodit kožní bariéru a zvyšovat její náchylnost k zánětům.

Ve studii s perorálním podáním kmene *Bifidobacterium breve* bezsrstým myším pro-

kazatelně došlo k zabránění UV indukované transepidermální ztrátě vody a potlačení UV zářením indukovanému zvýšení hladiny peroxidu vodíku, oxidaci proteinů a aktivitě xantinoxidázy v kůži (7).

Perorálně podávané probiotikum *Lactobacillus johnsonii* subjektům ex vivo vystaveným UV záření zabránilo UV zářením indukovanému úbytku Langerhansových buněk a zlepšilo obnovu imunitní homeostázy. Další probiotika, jako *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium breve* Strain Yakult, *Bifidobacterium longum* a *Lactobacillus plantarum* HY7714, mají nesporně pozitivní efekt na fotostárnutí u lidí a myši (5). Kromě toho je známo, že perorálně podávaná prebiotika, jako jsou oligosacharidy, zabraňují transepidermální ztrátě vody, snižují erytém a zabraňují poškození kůže (7).

Perorální probiotika by tedy mohla zvrátit tyto dermatologické stavy prostřednictvím pozitivní modulace mikrobiální interakce střeva a kůže (1).

Závěr

Postupně se objevují důkazy o proměnlivosti mikrobiomu během procesu stárnutí kůže a jeho významném podílu na regulaci kožní homeostázy. Celá řada studií prokazuje pozitivní přínos užívání lokálních či celkových probiotik.

V současné době jsou ve farmaceutickém průmyslu hojně využívána antibiotika, enzymy či inhibitory enzymů, peptidy a vakcíny, které jsou od mikroorganismů odvozené.

Modulace mikrobiomu prostřednictvím podání probiotik se jeví jako perspektivní, a to nejen v rámci prevence stárnutí kůže a ochrany před škodlivými účinky UV záření.

Na druhou stranu je potřeba dodat, že přestože existuje celá řada dílčích výzkumů, chybí souhrnný pohled na věc. Je třeba též vyjasnit praktické aspekty, jako uchovávání či transport probiotik. Navzdory slibným chemickým a biologickým vlastnostem zkoumaných probiotik má výzkum mikroorganismů a sloučenin od nich odvozených několik významných logistických a technologických nevýhod, které mohou omezovat jejich průmyslové využití. Problémem může být složitost přirozeně se vyskytujících struktur, respektive ekonomicky a časově nákladná syntéza, nízký výtěžek během procesu izolace a omezená

dostupnost zdrojových organismů pro získání většího množství k uspokojení nabídky (9).

Postupně se ale daří tyto technologické nástrahy překonat a v budoucnu lze očeká-

vat rozšíření stávajících principů fotoprotekce a spektra prostředků k prevenci stárnutí kůže.

LITERATURA

1. Teng Y, Huang Y, Danfeng X, et al. The Role of Probiotics in Skin Photoaging and Related Mechanisms: A Review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022;2455-2464.
2. Chrpová Maulenová T. Mikrobiom pohledem dermatologa. Česká dermatovenerologie. 2022;12:20-24.
3. Chrpová Maulenová T. Microbiome and probiotics in the context of dermatology. Dermatol. Praxi. 2022;16:22-27.
4. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. Foods. 2019;8:92.
5. Souak D, Barreau M, Courtois A, et al. Challenging Cosmetic Innovation: The Skin Microbiota and Probiotics Protect the Skin from UV-Induced Damage. Microorganisms. 2021;9:936.
6. Burge S, Martin R, Wallis D. Oxford Handbook of Medical Dermatology, second edition, 2nd ed., 2017. doi:10.1111/ced.13140.
7. Patra V, Gallais Sérézal I, Wolf P. Potential of Skin Microbiome, Pro- and/or Pre-Biotics to Affect Local Cutaneous Responses to UV Exposure. Nutrients 2020;12:1795.
8. Gilchrist BA. Actinic Injury. Annu Rev Med. 1990;41:199-210.
9. Sánchez-Suárez J, Coy-Barrera E, Villamil L, Díaz L. Streptomyces-Derived Metabolites with Potential Photoprotective Properties – A Systematic Literature Review and Meta-Analysis on the Reported Chemodiversity. Molecules 2020;25:3221.
10. Krause M, Klit A, Blomberg Jensen M, et al. Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. Int J Androl 2012;35:424-436.
11. Suh S, Pham C, Smith J, Mesinkovska NA. The banned sunscreen ingredients and their impact on human health: a systematic review. Int J Dermatol. 2020;59:1033-1042.
12. Lee H, Hong Y, Kim M. Structural and Functional Changes and Possible Molecular Mechanisms in Aged Skin. Int J Mol Sci. 2021;22:12489.
13. Ghosh K, Capell BC. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: Critical Effector in Skin Cancer and Aging. Journal of Investigative Dermatology. 2016;136:2133-2139.
14. Soeur J, Belaidi J-P, Chollet C, et al. Photo-pollution stress in skin: Traces of pollutants (PAH and particulate matter) impair redox homeostasis in keratinocytes exposed to UVA1. J Dermatol Sci. 2017;86:162-169.
15. Burns EM, Ahmed H, Isedeh PN, et al. Ultraviolet radiation, both UVA and UVB, influences the composition of the skin microbiome. Exp Dermatol. 2019;28:136-141.
16. Ngoc, Tran, Moon, et al. Recent Trends of Sunscreen Cosmetic: An Update Review. Cosmetics 2019;6:64.
17. Jugé R, Rouaud-Tinguely P, Breugnot J, et al. Shift in skin microbiota of Western European women across aging. J Appl Microbiol. 2018;125:907-916.
18. Li Z, Bai X, Peng T, et al. New Insights Into the Skin Microbial Communities and Skin Aging. Front Microbiol. 2020;11. doi:10.3389/fmicb.2020.565549.
19. Kang Y-M, Hong C-H, Kang S-H, et al. Anti-Photoaging Effect of Plant Extract Fermented with Lactobacillus buchneri on CCD-986sk Fibroblasts and HaCaT Keratinocytes. J Funct Biomater. 2020;11:3.
20. França K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. Dermatol Ther (Heidelb) 2021;11:71-77.
21. Im A, Lee B, Kang D, Chae S. Protective effects of tyndallized Lactobacillus acidophilus IDCC 3302 against UVB-induced photodamage to epidermal keratinocytes cells. Int J Mol Med 2019. doi:10.3892/ijmm.2019.4161.
22. Lim HY, Jeong D, Park SH, et al. Antiwrinkle and Antimelanogenesis Effects of Tyndallized Lactobacillus acidophilus KCCM12625P. Int J Mol Sci. 2020;21:1620.
23. Chen H, Li Y, Xie X, et al. Exploration of the Molecular Mechanisms Underlying the Anti-Photoaging Effect of Limosilactobacillus fermentum XJC60. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12. doi:10.3389/fcimb.2022.838060.
24. Tlaskalová Hogenová H, Jirásková Zákostelská Z, Petanová J, Kverka M. Microbiota, immunity and immunologically-mediated diseases. Vnitr Lek. 2019;65:98-107.



ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

TIŠTĚNÁ FORMA

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

**Komunikujeme
s lékaři všemi
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

KNIHY
EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY

E-SHOP, ARCHIV ČLÁNKŮ,
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ

ON-LINE



SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ

KONGRESY



Aktuální pohled na léčbu nehtové psoriázy

MUDr. Gabriela Janoušková

Dermatovenerologické oddělení FN Motol, Praha

Psoriáza je chronické zánětlivé imunitně zprostředkované onemocnění, které postihuje 2–3 % populace. Prevalence postižení nehtů u pacientů s psoriázou se pohybuje mezi 10 až 82 %. Nehtová psoriáza je považována za rizikový faktor vývoje psoriatické artritidy. Odhaduje se, že u pacientů s psoriatickou artritidou jsou nehty postiženy v 80 až 90 % případů. Přestože projevy na nehtech mají závažný negativní dopad na kvalitu života pacienta, bývá nehtová psoriáza často přehlížena nebo neefektivně léčena.

Klíčová slova: nehtová psoriáza, NAPSÍ, lokální a celková léčba, biologika.

Current view on the treatment of nail psoriasis

Psoriasis is a chronic inflammatory immune-mediated disease that affects 2–3% of the population. The prevalence of nail involvement in psoriasis patients ranges from 10 to 82%. Nail psoriasis is considered a risk factor for the development of psoriatic arthritis. It is estimated that 80 to 90% of psoriatic arthritis patients have nail involvement. Although nail manifestations have a serious negative impact on the patient's quality of life, nail psoriasis is often overlooked or ineffectively treated.

Key words: nail psoriasis, NAPSÍ, topical and systemic therapy, biologics.

Úvod

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění, které postihuje 2–3 % populace. Postižení nehtů je popisováno u 10 až 82 % pacientů s psoriázou a předznamenává vážnější průběh onemocnění (1).

Izolovaná nehtová psoriáza je přítomná u 5 až 10 % pacientů (2). Postižení nehtů u pacientů s psoriatickou artritidou (PsA) dosahuje až 90 %, přičemž změny na nehtech jsou důležitým prediktorem entezitidy spojené s časnými stadii PsA (3, 4). Možným vysvětlením této vysoké incidence je blízká anatomická lokalizace mezi nehtem a distálním interfalangeálním skloubením, místem manifestace PsA. Některé studie naznačují, že PsA je častěji spojena s nehtovou psoriázou než s izolovanou kožní psoriázou (3). Ne všechny studie však toto zjištění potvrdily. Publikovaná data poukazují na významné ovlivnění kvality života pacientů s projevy nehtové psoriázy,

kteřá představuje významné psychologické zatížení a omezení profesních i každodenních aktivit nemocného. Přestože projevy na nehtech považuje 86 % pacientů za obtěžující, 87 % za esteticky rušivé a 59 % za bolestivé, bývá nehtová psoriáza často přehlížena nebo neefektivně léčena (5).

Klinický obraz

Klinická manifestace nehtové psoriázy souvisí s anatomickou lokalizací postižené části nehtu.

Následkem fokální abnormální keratinizace proximální nehtové matrix dochází k dolíčkování nehtů, prohloubení důlků, červené skvrny v oblasti lunuly, leukonychie (bělavé zbarvení nehtových plotének) a ztráta transparentnosti nehtu souvisí s postižením střední části matrix. Zasažením celé nehtové matrix dochází k drobení nehtů. Při postižení nehtového lůžka mohou být na nehtech patrné

olejové skvrny, třískovité hemoragie, subunguální hyperkeratózy a onycholýza, která je u psoriatických nehtů typicky ohraničena erytermatózním lemlem (6). Podobně jako u kožní psoriázy může být nástup psoriatických změn na nehtech úzce spojen s Koebnerovou izomorfní odpovědí vyvolanou mechanickým traumatem, například při manikúře včetně zastříhování kutikuly, odstraňováním subunguálních nánosů nebo nošením nevhodné obuvi. Od roku 2003 je k objektivnímu hodnocení nehtového postižení používán skórovací systém NAPSÍ (The Nail Psoriasis Severity Index), který hodnotí míru postižení nehtu (7). Celkové NAPSÍ skóre získáme součtem skóre jednotlivých nehtů, které jsou rozděleny na kvadranty a v těchto kvadrantech hodnotíme zvláště přítomnost změn vycházejících z postižení nehtové matrix (leukonychie, červené skvrny v oblasti lunuly, dolíčkování nebo drobení nehtů, skóre 0–4) a nehtového lůžka (ole-



MUDr. Gabriela Janoušková
Dermatovenerologické oddělení FN Motol, Praha
gabina.janouskova@gmail.com

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(2):78-83

Článek přijat redakcí: 10. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 2. 2023

jové skvrny, třískovité hemoragie, subunguální hyperkeratózy a onycholýza, skóre 0–4). Obě skóre se pro každý nehet sčítají. V roce 2007 byla navržena modifikace NAPSÍ (mNAPSÍ) s cílem zvýšit senzitivitu NAPSÍ odstupňováním závažnosti každého parametru od 0 do 3 v jednotlivých kvadrantech (8). Ačkoli je mNAPSÍ časově náročný, prokazuje vynikající spolehlivost a přesnost hodnocení postižení psoriatického nehtu. Skórovací index NAPPA (Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis) používaný převážně v klinických studiích odráží nejen závažnost nehtové psoriázy, ale i kvalitu života pacientů (1).

Léčba

Nehtová psoriáza je refrakterní onemocnění a účinnost léčby je stále omezená. Vzhledem k specifické anatomii nehtů je obtížné dosáhnout účinných koncentrací lokálních léčiv v nehtové ploténce, nehtovém lůžku nebo nehtové matrix. Léčba psoriázy nehtů by měla být individualizována podle počtu postižených nehtů, postiženého místa nehtu a přítomnosti postižení kůže a/nebo kloubů.

Ačkoli existuje několik doporučených léčebných postupů, zatím není k dispozici konzistentní léčebný algoritmus. Pomalý růst nehtů a s tím související nutnost dlouhodobé terapie s možnými vedlejšími účinky a případným zklamáním z výsledku léčby může mít negativní vliv na pacientovu spolupráci a motivaci (9). Vzhledem k vysoké prevalenci souběžně se vyskytující onychomykózy je důležitá správná diagnostika a cílená léčba i tohoto onemocnění k dosažení lepšího výsledku všech ostatních léčebných postupů (10).

Lokální léčba

Ačkoli topická léčba je základem terapie kožních projevů psoriázy, její využití v léčbě projevů na nehtech je jen minimálně dokumentováno (6). Jestliže změny na nehtech jsou mírného rozsahu nebo postižení nehtů je jediným klinickým projevem onemocnění se zasažením ≤ 3 nehtů, pak v první linii jsou lékem volby topické preparáty (11). Nejčastěji jsou používány lokální kortikosteroidy, analoga vitamínu D_3 , méně často ditranol, 5-fluorouracil, takrolimus a tazaroten a cyklosporin. Úspěch lokální léčby do značné míry závisí na anatomické lokalizaci psoriatických projevů.

Při postižení nehtové matrix se doporučuje aplikace lokálních preparátů na proximální nehtový val, při postižení nehtového lůžka je před zahájením léčby vhodné odstranit nehet k hyponychiu.

Lokální monoterapie kortikosteroidy

Často používané silně účinné a velmi silně účinné kortikosteroidy se zdají být efektivnější při postižení nehtové matrix než nehtového lůžka. Aplikují se jednou až dvakrát denně, případně je preferována pulzní léčba omezující výskyt nežádoucích účinků vyplývajících z dlouhodobé aplikace topických kortikosteroidů. Klinický efekt lze pozorovat za 4–6 měsíců léčby. Nejčastěji doporučovaný je 0,05% klobetazol-propionát v krému nebo masti aplikovaný v okluzi. V roce 1999 Baran a Tosti popsali úspěšnou aplikaci 8% klobetazol-propionátu v laku na postižené nehty s téměř 80% léčebnou odpovědí (12). Léčba lakem je efektivní jak při postižení nehtové matrix, tak i nehtového lůžka (13).

Kombinovaná terapie

Z dostupných publikací je zřejmé, že nejčastější topickou léčbou jsou lokálně aplikované kortikosteroidy v kombinaci s deriváty vitamínu D_3 , tazarotemem či topickými inhibitory kalcineurinu.

Synergický účinek těchto léčiv může vést k snížení dávkování kortikosteroidů a tím i redukci jejich nežádoucích účinků. Výsledky studií hodnotící efekt kombinované léčby lokálními kortikosteroidy a kalcipotriolu jsou sporné, nicméně představují nejčastěji používanou lokální léčbu současnosti (14, 15).

Analoga vitamínu D_3

Účinnost kalcipotriolu v masti na projevy nehtové psoriázy při aplikaci 2× denně po dobu 5 měsíců byla hodnocena ve studii s 24 pacienty. Kalcipotriol byl hodnocen jako zvláště účinný v redukci subunguální hyperkeratózy, onycholýzy a dyskolorace nehtu (16). Dvojitě zaslepená, randomizovaná studie zahrnující 58 pacientů s psoriatickým postižením nehtového lůžka porovnávala efekt lokální léčby kalcipotriolu v masti při aplikaci 2× denně a betametazon-dipropionátu se salicylovou vazelinou.

Použití obou postupů vykazovalo podobné léčebné výsledky v redukci subunguálních hyperkeratóz u poloviny pacientů (17). Na vzorku 15 pacientů byl hodnocen efekt léčby takalcitolem, který je in vitro účinnější než kalcipotriol. Při aplikaci takalcitolu v masti 1× denně po dobu 6 měsíců došlo k podstatnému zlepšení zejména onycholýzy a subunguální hyperkeratózy (18).

Ostatní lokální léčba

Několik studií dokládá pozitivní efekt aplikace 0,1% tazarotenu v gelu u nehtové psoriázy, a to zejména zlepšení onycholýzy a dolíčkování, případně hyperkeratózy a olejových skvrn. K dispozici jsou i data poukazující na zlepšení projevů po aplikaci 0,1% a 0,03% takrolimu masti a 70% cyklosporinu v olejovém roztoku (19). Aplikace 2× denně 1% 5-fluorouracilu v souboru 20 pacientů vedla ke zlepšení subunguální hyperkeratózy a dolíčkování v 75%, aplikace 1× denně rovněž vykazuje statisticky významné zlepšení. Antralin aplikovaný ve stoupající koncentraci 0,4–2% denně na nehtové lůžko na dobu 30 minut byl středně účinný u 60% pacientů. Účinnost a bezpečnost aplikace indigo naturalis v oleji prokazuje studie, do které bylo zahrnuto 31 pacientů. Aktivní komponentu indigo naturalis, indirubin, využívá čínská medicína již desetiletí v léčbě psoriázy. V této studii došlo po 12týdenní léčbě k redukci mNAPSÍ o 49,8%, po 24 týdnech o 76,6% při aplikaci 2× denně (20).

Intralezionální léčba

Konvenční léčbou nehtové psoriázy je intralezionální aplikace kortikosteroidů. Aplikace triamcinolon-acetonidu do proximálního nehtového valu při postižení nehtové matrix může zlepšit zejména dolíčkování a rýhování (19). Dalším intralezionálně používaným lékem u psoriázy nehtů je metotrexát (MTX). Kazuistické sdělení uvádí signifikantní zlepšení subunguální hyperkeratózy a dolíčkování při použití intralezionálně aplikovaného MTX v dávce 2,5 mg jednou týdně po dobu 6 týdnů, které přetrvávalo i 2 roky po léčbě (21). V roce 2018 Üstüner et al. dospěli k závěru, že injekce intralezionálního MTX se jeví účinnější při léčbě psoriázy nehtů se známky postižení nehtové matrix, zatímco injekce triamcinolon-acetonidu je efektivnější

při postižení nehtového lůžka (22). Otevřená studie porovnávající účinnost intramatrikálně podaného triamcinolon-acetonidu, MTX a cyklosporinu u psoriatického nehtu prokázala, že cyklosporin byl nejméně účinným lékem s nejvíce vedlejšími účinky (23). Významným omezením intralezionální léčby je výrazná bolestivost zákroku.

Fototerapie

Fototerapie používaná při léčbě psoriázy nehtů zahrnuje ultrafialové záření B (UVB), kombinaci psoralenu a ultrafialového záření A (PUVA) a pulzní barvivový laser (PDL). PUVA terapie vykazuje různé výsledky, lepší léčebná odpověď je patrná při postižení nehtového lůžka, zatímco při postižení nehtové matrix je efekt minimální. Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie prokázala, že použití PDL může být účinnou a dobře tolerovanou alternativou v léčbě psoriázy nehtů (24).

Systémová léčba

Systémová terapie se obvykle doporučuje pacientům s postiženými > 3 nehty, u pacientů rezistentních na topickou či intralezionální léčbu nebo u nemocných s významně sníženou kvalitou života, zejména u pacientů se souběžnými kožními projevy a/nebo PsA (1).

Acitretin

Acitretin, syntetický derivát vitamínu A, se v léčbě kožních projevů psoriázy používá již řadu let a rovněž byl prokázán jeho pozitivní přínos i v léčbě lupénky nehtů. Data uvádějí, že nízké dávky acitretinu (0,2–0,3 mg/kg/den) vedly k průměrnému zlepšení NAPSÍ o 41 % po 6 měsících léčby (25). Některé studie naznačují, že může dojít ke zlepšení NAPSÍ o 40–50 % za 6–12 měsíců. Souhrnně je acitretin však podstatně méně účinný v krátkodobém horizontu a léčba by tedy měla trvat alespoň 6 měsíců (26, 27). Terapie acitretinem je vhodná zejména pro pacienty se ztluštěnými nehty a výraznou subunguální hyperkeratózou.

Cyklosporin

Léčba cyklosporinem v nízké dávce vede u většiny pacientů alespoň k mírnému zlepšení projevů nehtové psoriázy jak při postižení nehtové matrix, tak i nehtového lůžka.

Systémovou léčbu cyklosporinem je možné podpořit lokální aplikací kalcipotriolu v krému, po 3měsíční léčbě bylo zaznamenáno výrazné zlepšení u 79 % pacientů v porovnání se 48 % pacientů léčených cyklosporinem v monoterapii (28).

Metotrexát

Ačkoli je MTX jedním z nejčastěji používaných systémových léků v léčbě psoriázy nehtů, jeho terapeutická účinnost je mnohem nižší než u většiny biologických látek (26, 27, 29). Optimální dávka MTX by měla být 15 mg/týden, maximální dávka by neměla překročit 30 mg/týden. Léčbu MTX je vhodné ponechat do dosažení alespoň mírného zlepšení s následným zvážením redukce dávky (1, 30).

Biologická léčba

Cílená biologická léčba je v posledních letech trendem v léčbě psoriázy nehtů u pacientů se současnými závažnými kožními a artritickými projevy, u nichž konvenční systémová terapie nebyla dostatečně účinná. Přestože je obtížné porovnávat výsledky léčby jednotlivými biologiky, inhibitory interleukinu IL-17 vykazují lepší účinnost v krátkodobém horizontu v porovnání s inhibitory IL-23 a inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), ačkoli dlouhodobá účinnost je u inhibitorů IL-17 a inhibitorů TNF- α obdobná. Inhibitory IL-23 a inhibitory TNF- α vykazují podobný efekt v léčbě psoriázy nehtů (31).

Inhibitory TNF- α

Adalimumab (ADM)

Bezpečnost a účinnost ADM byla hodnocena v randomizované placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou a souběžnou středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali 40 mg ADM každý druhý týden (počínaje týdnem 1 po dávce 80 mg v týdnu 0) nebo placebo, přičemž primárním cílem bylo skóre NAPSÍ-75 (75% snížení oproti výchozí hodnotě ve skóre NAPSÍ) v týdnu 26. Primární cílový parametr byl dosažen u 47,4 % pacientů s ADM oproti 3,4 % pacientů dostávající placebo, v 52. týdnu dosáhlo NAPSÍ-75

54,5 % pacientů ve skupině kontinuálně dostávající ADM (32).

Etanercept (ETN)

24týdenní randomizovanou otevřenou studii provedl Ortonne a kol. v roce 2013 (33). Účinnost dvou dávkovacích režimů ETN byla porovnávána u pacientů, u kterých dříve selhala alespoň jedna systémová terapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny s ETN, která dostávala 50 mg 2× týdně po dobu 12 týdnů a následně 1× týdně dalších 12 týdnů nebo do skupiny aplikující ETN 50 mg 1× týdně 24 týdnů. Primárním cílem bylo průměrné zlepšení NAPSÍ během 24 týdnů terapie u nehtu s nejzávažnějšími abnormalitami. Na začátku léčby bylo průměrné NAPSÍ cílového nehtu 6,0 ve skupině ETN 2× týdně/1× týdně, resp. 5,8 ve skupině ETN 1× týdně/1× týdně. V 24. týdnu se průměrné cílové skóre NAPSÍ snížilo o 4,3 ve skupině 2× týdně/1× týdně a o 4,4 ve skupině 1× týdně/1× týdně.

Infliximab (IFX)

Účinek léčby IFX byl hodnocen v 50týdenní multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, primárně navržené k hodnocení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti IFX u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou. Zároveň bylo hodnoceno procentuální zlepšení NAPSÍ v 10., 24. a 50. týdnu. K úplnému zhojení nehtové psoriázy došlo u 6,9 % pacientů v týdnu 10, u 26,4 % pacientů ve 24. týdnu a u 44,7 % pacientů po 50 týdnech léčby. Ve skupině s placebem bylo zhojení nehtů zaznamenáno u 1,7 % a 5,1 % pacientů v týdnech 10 a 24 (34).

Golimumab (GOM)

Studie GO-VIBRANT fáze 3 zahrnovala biologicky naivní pacienty s aktivními projevy psoriatické artritidy, u kterých byla mimo jiné hodnocena účinnost léčby projevů nehtové psoriázy. Pacienti byli randomizováni k intravenózní aplikaci GOM v dávce 2 mg/kg v týdnech 0, 4 a poté každých 8 týdnů až do týdne 52 nebo k placebo v týdnech 0, 4, 12 a 20. Pacienti, kteří dostávali placebo, byli převedeni na GOM v 24. týdnu studie. Pacienti dostávající GOM dosáhli většího snížení skóre NAPSÍ oproti placebo v 14. týdnu (-9,6 vs. -1,9) a v týdnu 24 (-11,4 vs. -3,7) (35).

Cetrolizumab pegol (CZP)

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie hodnotila účinnost CZP u pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem nebo 400 mg CZP v týdnu 0, 2 a 4 následované dávkou buď 200 mg CZP každé 2 týdny nebo 400 mg CZP každé 4 týdny podávaným subkutánně. Jedním ze sekundárních cílových parametrů bylo hodnocení účinku CZP na nehtovou psoriázu. Změna mNAPSI oproti výchozímu stavu v týdnu 24 byla -1,6 ve skupině CZP 200 mg à 2 týdny, -2,0 ve skupině CZP 400 mg à 4 týdny a -1,1 u placeba (36).

Inhibitory IL-23

Guselkumab (GUS)

V roce 2018 Foley a kol. analyzovali data o účinnosti GUS ve srovnání s ADM a placebem při léčbě psoriázy křtice, dlaní a/nebo chodidel a nehtů ze studií VOYAGE 1 a VOYAGE 2. Pacienti byli randomizováni k GUS v dávce 100 mg v týdnu 0, 4 a poté každých 8 týdnů; nebo ADM v dávce 80 mg v týdnu 0, 40 mg v týdnu 1 a poté každé 2 týdny; nebo placebo následované GUS 100 mg počínaje 16. týdnem. Postižení nehtů psoriázou bylo hodnoceno pomocí skóre f-PGA (Physician Global Assessment of Fingernail Psoriasis) a NAPSI nejvíce postiženého nehtu. Procento pacientů, kteří dosáhli úplného nebo téměř úplného zhojení projevů nehtové psoriázy (f-PGA skóre 0 nebo 1) bylo statisticky významně vyšší ve skupině s GUS oproti skupině s placebem v týdnu 16 (46,7 % vs. 15,2 %), ale srovnatelné se skupinou pacientů léčených ADM v týdnu 24 (60,0 % vs. 64,3 %). Procento pacientů, kteří dosáhli cílového skóre NAPSI 0 byl statisticky významně vyšší ve skupině s GUS ve srovnání se skupinou s placebem v týdnu 16 (16,0 % vs. 5,4 %) a srovnatelné mezi skupinami s GUS a ADM v týdnu 24 (30,6 % vs. 32,6 %) (37).

Ustekinumab (UST)

Účinnost a bezpečnost UST u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (PHOENIX 1). Pacienti byli randomizováni k léčbě UST 45 mg nebo 90 mg v týdnech 0, 4 a poté každých 12 týdnů; nebo k placebu v týd-

nech 0 a 4 s následným přechodem na UST v týdnu 12. Pacienti, kteří byli původně randomizováni k léčbě UST v týdnu 0, a kteří dosáhli dlouhodobé odpovědi (alespoň 75% zlepšení v Psoriasis Area Severity Index [PASI 75]) v 28. a 40. týdnu byli v 40. týdnu znovu randomizováni buď k pokračování v udržovacím dávkování nebo k ukončení léčby. Nehtová psoriáza se hodnotila pomocí skóre NAPSI na nejvíce postiženém nehtu, f-PGA a průměrného počtu postižených nehtů. V 24. týdnu došlo k zlepšení skóre NAPSI o 46,5 % (UST 45 mg) a 48,7 % (UST 90 mg). Podstatné zlepšení f-PGA bylo pozorováno v 24. týdnu. Většina pacientů léčených UST s výchozím skóre f-PGA ≥ 3 dosáhla zlepšení alespoň o 1 bod. Mezi pacienty s výchozím skóre f-PGA 2 se zlepšilo na skóre 1 21 % pacientů ve skupině s dávkou UST 45 mg a 12 % pacientů s dávkou 90 mg. Mezi pacienty s f-PGA 4 a 5 došlo ke zlepšení u 72,0 % pacientů (UST 45 mg) a 95 % pacientů (UST 90 mg) (38).

Risankizumab (RZB)

V randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii KEEPsAKE 1 fáze 3 byla hodnocena účinnost RZB u pacientů s aktivní psoriatickou artritidou a sekundární cílové parametry zahrnovaly kromě jiných mNAPSI a f-PGA. Pacienti byli v poměru 1 : 1 randomizováni k podávání RZB 150 mg nebo placeba v týdnech 0, 4 a 16. Pacienti dostávající RZB dosáhli většího snížení skóre mNAPSI oproti placebu v 24. týdnu (-9,8 vs. -5,6) a f-PGA (-0,8 vs. -0,4) (39). Elewski a kol. analyzovali výsledky studie LIMMitless, probíhající fáze 3, multicentrické, otevřené prodloužené studie k vyhodnocení dlouhodobé účinnosti RZB na projevy psoriázy nehtů, pokožky křtice, dlaní a plosek (40). Pacienti studie LIMMitless se rekrutovali z pacientů dříve zařazených do studie UltIMMa-1 a UltIMMa-2 fáze 3, ve které byli dospělí se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou randomizováni k léčbě RZB 150 mg po dobu 52 týdnů a poté pokračovali v otevřené studii v léčbě RZB každých 12 týdnů. Po 256 týdnech nepřetržitě léčby dosáhly 2/3 pacientů skóre NAPSI 0 a průměrné zlepšení NAPSI oproti výchozímu stavu bylo 81,4 %. Ve dvojitě zaslepených, randomizovaných studiích fáze 3 (UltIMMa-1 a UltIMMa-2) byli pacienti randomizováni k léčbě RZB 150 mg; UST 45 mg

nebo 90 mg v závislosti na hmotnosti; nebo dostávali placebo. Po 16 týdnech léčby byli pacienti v rameni s placebem převedeni na léčbu RZB. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 52 týdnů. Po 52 týdnech došlo v rameni s RZB k významnému zlepšení NAPSI v porovnání s UST (-16,1 vs. -12,2) (41).

Tildrakizumab (TIL)

Rychlé zlepšení psoriázy nehtů při léčbě TIL bylo zjištěno v retrospektivní studii zahrnující 8 pacientů. Průměrná výchozí hodnota mNAPSI byla 51,9, ve 4. týdnu bylo průměrné mNAPSI skóre 30,8 (40,6% zlepšení) a v 20. týdnu mNAPSI 5,1 (90% zlepšení) (42).

Inhibitory IL-17

Ixekizumab (IXE)

IXORA-S byla 52týdenní multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, head-to-head studie, ve které byli pacienti se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou randomizováni do skupiny léčené buď IXE (počáteční dávka 160 mg, poté 80 mg každé 2 týdny po dobu 12 týdnů následovaná dávkou 80 mg každé 4 týdny) nebo UST (45 mg/90 mg podle hmotnosti pacienta v týdnech 0, 4 a poté každých 12 týdnů). 61,8 % a 63,3 % pacientů léčených IXE nebo UST mělo příznaky nehtové psoriázy, z nich 64,3 % a 60,0 % mělo významnou výchozí psoriázu nehtů definovanou jako NAPSI ≥ 16 s počtem postižených nehtů ≥ 4 nehty. Průměrné výchozí skóre NAPSI bylo 28,3 a 24,8 ve skupinách léčených IXE a UST. Statisticky významně více pacientů s výchozí psoriázou nehtů dosáhlo NAPSI 0 ve skupině s IXE než s UST v 16. týdnu léčby (31,0 % vs. 16,2 %) i v týdnu 52 (61,9 % vs. 28,6 %). Mezi pacienty s významnou výchozí psoriázou nehtů dosáhlo NAPSI 0 v týdnu 20 ve skupině s IXE 25,9 % pacientů (vs. UST 9,5 %) a v 52. týdnu 57,4 % (vs. 17,5 %) (43). Účinnost IXE na projevy nehtové psoriázy byla rovněž hodnocena v analýze podskupin studie UNCOVER-3, ve které byli pacienti náhodně přiřazeni k léčbě IXE (80 mg každé 4 týdny po úvodní dávce 160 mg; nebo 80 mg každé 2 týdny po úvodní dávce 160 mg), ETN (50 mg dvakrát týdně), nebo placebo. Od 12. týdne dostávali pacienti s IXE nezaslepený IXE každé 4 týdny až do 60. týdne, ostatní pacienti byli rovněž převedeni

na IXE ve stejném dávkovacím schématu po úvodní nasycovací dávce, přičemž pacienti s ETN byly na IXE převedeny až po 4týdenní terapii placebem. Účinnost byla hodnocena průměrným procentuálním zlepšením NAPSÍ v 12. a 60. týdnu. V 12. týdnu bylo dosaženo většího průměrného procentuálního zlepšení NAPSÍ u IXE podávaného á 4 týdny (36,7%) a IXE á 2 týdny (35,2%) vs. ETN (20,0%) a placebo (-34,3%). V 60. týdnu bylo průměrné procentuální zlepšení NAPSÍ vyšší než 80%, a to bez ohledu na počáteční léčbu a úplného vymizení příznaků nehtové psoriázy bylo dosaženo u více než 50% pacientů (44).

Brodalumab (BRD)

V roce 2020 byly publikovány údaje dvou studií fáze III (AMAGINE-2/-3), které hodnotily účinnost léčby BRD u nehtové psoriázy. Pacienti se středně těžkou až těžkou psoriázou byli náhodně přiděleni k léčbě BRD (210 mg nebo 140 mg v týdnu 0, 1 a následně každé 2 týdny), UST (45 mg nebo 90 mg dle hmotnosti pacienta ve standardním dávkovacím režimu) nebo placebem. Ve 12. týdnu byli pacienti léčeni BRD znovu randomizováni k udržovací dávce BRD 210 mg každé 2 týdny nebo 140 mg každé 2 týdny, každé 4 týdny nebo každých 8 týdnů. Pacienti užívající UST pokračovali v léčbě UST každých 12 týdnů a pacienti užívající placebo dostávali 210 mg BRD každé 2 týdny. Cílové parametry zahrnovaly mimo jiné průměrné zlepšení NAPSÍ a dosažení skóre NAPSÍ 0. Srovnání BRD a UST prokázalo zlepšení průměrného skóre NAPSÍ 43,7% vs. 31,8% v týdnu 12, 76,9% vs. 58,9% v týdnu 24, 82,4% vs. 69% v týdnu 36 a 83,1% vs. 75% v týdnu 52. NAPSÍ 0 dosáhlo v týdnu 12 7,9% pacientů ve skupině s BRD vs. 2,2% pacientů užívajících

UST, v týdnu 24 31,6% vs. 18,8%, v týdnu 36 54,2% vs. 33,7% a v týdnu 52 dosáhlo NAPSÍ 0 63,8% pacientů ve skupině s BRD vs. 39,1% pacientů užívajících UST (45).

Secukinumab (SCK)

Cílem TRANSFIGURE, dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované, multicentrické studie fáze IIIb bylo prokázat účinnost a bezpečnost SCK při léčbě psoriázy nehtů. Pacienti dostávali placebo nebo SCK 150 mg nebo 300 mg 1× týdně po dobu 5 týdnů a následně každé 4 týdny až do týdne 132. Pacienti, kteří dostávali placebo, byli v 16. týdnu převedeni na SCK 150 mg nebo 300 mg ve shodném dávkovacím schématu jako pacienti od počátku zařazení do ramen se SCK. Průměrné zlepšení NAPSÍ bylo hodnoceno v týdnech 16, 32 a 132. Obě dávky SCK prokázaly v 16. týdnu převahu nad placebem s průměrným zlepšením NAPSÍ o 37,9% a 45,3% vs. 10,8%. Účinnost zůstala zachována i v 32. týdnu (zlepšení NAPSÍ o 52,6% a 63,6%) a v 2,5 letech (zlepšení o 63,6% a 73,3%) (46).

Inhibitory fosfodiesterázy 4

Apremilast (APR)

V roce 2016 byla publikována sekundární analýza studií ESTEEM 1 a 2 zaměřená na účinnost APR v obtížně léčitelných lokalitách psoriázy, včetně postižení nehtů. Pacienti užívali APR 30 mg 2× denně nebo placebo a v 16. týdnu byli ti, kteří užívali placebo převedeni na APR. Ve studii ESTEEM 1 vykazovali pacienti užívající APR zlepšení NAPSÍ v týdnech 16, 32 a 52 o 22,5%, 43,6% a 60,2% a NAPSÍ-50 (50% snížení skóre NAPSÍ oproti výchozí hodnotě)

dosáhlo 33,3%, 45,2% a 63% pacientů. Ve studii ESTEEM 2 vykazovali pacienti užívající APR zlepšení NAPSÍ o 29%, 60% a 59,7% v týdnech 16, 32 a 52, přičemž 44,6%, 55,4% a 68,6% pacientů dosáhlo NAPSÍ-50 (47).

Inhibitory Janusových kináz

Tofacitinib (TFB)

Post-hoc analýza dat ze studií fáze 3, OPT Pivotal 1 a OPT Pivotal 2 byla zaměřena na zhodnocení účinnosti TFB v léčbě psoriázy nehtů po dobu 52 týdnů. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených TFB 5 mg, 10 mg nebo placebem dvakrát denně. V 16. týdnu byli pacienti s placebem znovu randomizováni do skupin léčených TFB 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně. V týdnu 16 významně více pacientů užívajících TFB 5 mg a TFB 10 mg oproti placebo dosáhlo NAPSÍ-50 (32,8%, 44,2% vs. 12,0%), NAPSÍ-75 (16,9%, 28,1% vs. 6,8%) a NAPSÍ-100 (10,3%, 18,2% vs. 5,1%). Zlepšení přetrvávalo až do 52. týdne (48).

Závěr

Nehtová psoriáza negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů, je spojena se závažnějším průběhem psoriázy a je důležitým prediktorem entezitidy, která je spojena s časnými stadii psoriatické artritidy. Včasná diagnostika a adekvátní léčba vede k zabránění funkčního poškození nehtů a oddálení nástupu či progresu kloubního onemocnění. Biologická léčba prokázala vysokou účinnost nejen v léčbě ložiskové psoriázy a psoriatické artritidy, ale i v terapii nehtové psoriázy. Proto by důležitou roli v rozhodování o zahájení biologické léčby měl hrát nejen závažnost psoriatických kožních lézí ale i psoriáza nehtů.

LITERATURA

- Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, Daniel CR, DiChiacchio N, et al. Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: a dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):228-240.
- Klaassen KMG, van de Kerhof PCM, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):314-319.
- Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233-239.
- Kaeley GS, Lih Eder, Aydin SZ, Rich P, Bakewell CJ. Nail psoriasis: diagnosis, assessment, treatment options, and unmet clinical needs. *J Rheumatol*. 2021;48:1208-1220.

- Ortonne JP, Baran R, Corvest M, Schmitt C, Voisard JJ, Taieb C. Development and validation of nail psoriasis quality of life scale (NPQ10). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(1):22-27.
- Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murény F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:1-27.
- Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:206-212.
- Cassel SE, Bieber JD, Rich P, et al. The modified nail psoriasis Severity index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheum*. 2007;34:123-129.

- Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin Dermatol*. 2008;26:448-459.
- Klaassen KM, Dulak MG, van de Kerhof PC, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):533-541.
- Gregoriou S, Kalogeromitos D, Kosionis N, Gkouvi A, Rigopoulos D. Treatment options for nail psoriasis. *Expert Rev Dermatol*. 2008;3:339-344.
- Baran R, Tosti A. Topical treatment of nail psoriasis with a new corticoid-containing nail lacquer formulation. *J Dermatol Treatment*. 1999;10(3):201-204.
- Nakamura RC, Abreu LD, Duque-Estrada B, Tamler C, Leverone AP. Comparison of nail lacquer clobetasol efficacy at 0,05%, 1%, and 8% in nail psoriasis treatment: prospective,

controlled and randomized pilot study. *An Bras Dermatol Sifl*. 2012;87:203-211.

14. Tzung TY, Chen CY, Yang CY, Lo PY, Chen YH. Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):279-280.
15. Rigopoulos D, Gregoriou S, Daniel Iii CR, et al. Treatment of nail psoriasis with a two-compound formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment. *Dermatology*. 2009;218(4):338-341.
16. Zakeri M, Valikhani M, Mortazavi H, Barzegari M. Topical calcipotriol therapy in nail psoriasis: a study of 24 cases. *Dermatol Online J*. 2005;11(3):5.
17. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, et al. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with bethametasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol*. 1998;139:655-659.
18. Balbás GM, Regaña MS, Millet PU. Tacalcitol ointment for the treatment of nail psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2009;20(5):308-310.
19. Oram Y, Akkaya AD. Treatment of Nail Psoriasis: Common Concepts and New Trends. *Dermatol Res Pract*. 2013; doi: 10.1155/2013/180496.
20. Lin Y-K, See LC, Huang YH, et al. Efficacy and safety of Indigo naturalis extract in oil (Lindiol) in treating nail psoriasis: A randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial. *Phytomedicine*. 2014;21(7):1015-1020.
21. Saricaoglu H, Oz A, Turan H. (2011) Nail psoriasis successfully treated with intralesional methotrexate: case report. *Dermatology*. 2011;222(1):5-7.
22. Üstüner P, Balevi A, Özdemir M. The Comparison of the Efficacy and Safety of Intralesional Triamcinolone Acetonide and Methotrexate Injections for the Treatment of Fingernail Psoriasis. *J Ankara Univ Fac Med*. 2018;71:145-151.
23. Ravindran S, Criton S. Intramatrix injections for nail psoriasis: An open-label comparative study of triamcinolone, methotrexate, and cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019;85(1):81-82.
24. Treewittayapoom C, Singvahanont P, Chanprapaph K, Haneke E. The effect of different pulse durations in the treatment of nail psoriasis with 595-nm pulsed dye laser: a randomized, double-blind, intrapatient left-to-right study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):807-812.
25. Tosti A, Ricotti C, Romanelli P, Cameli N, Piraccini BM, Evaluation of the Efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):269-271.
26. Sánchez-Regaña M, Sola-Ortigosa J, Alsina-Gibert M, et al. Nail psoriasis: a retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy). *J Eur*

Acad Dermatol Venereol. 2011;25(5):579-586.

27. Mahmood T, Zaghi D, Menter A. Emerging oral drugs for psoriasis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015;20(2):209-220.
28. Feliciani C, Zampetti A, Forleo P, Ceritelli L, Amerio P, Proietto G, Tulli A, Amerio P. Nail psoriasis: Combined therapy with systemic cyclosporine and topical calcipotriol. *J Cutan Med Surg*. 2004;8:122-125.
29. Gümüşel M, Özdemir M, Mevlitoğlu I, Bodur S. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(9):1080-1084.
30. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451-485.
31. Haderl E, Mosca M, Hong J, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Nail psoriasis: Review of Effective Therapies and Recommendations for Management. *Dermatol Ther*. 2021;11(3): 799-831.
32. Elewski BE, Baker CS, Crowley JJ, et al. Adalimumab for nail psoriasis: efficacy and safety over 52 weeks from a phase-3, randomized, placebo-controlled-trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(11):2168-2178.
33. Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, Marino V, Gallo G, Brault Y, Germain JM. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1080-1087.
34. Rich P, Griffiths CEM, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, Xu S, Hsu MC, Guzzo C. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(2):224-231.
35. Mease P, Husni EM, Charkravarty SD, Kafka S, Parent D, Kim L, Lo KH, Hsia EC, Kavanaugh A. Evaluation of Improvement in Skin and Nail Psoriasis in Bio-naive Patients with Active Psoriatic Arthritis Treated with Golimumab: Results Through week 52 of the GO-VIBRANT Study. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(11):640-647.
36. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomized placebo controlled study (RAPID PsA). *An Rheum Dis*. 2014;73:48-55.
37. Foley P, Gordon K, Griffiths CHEM, et al. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions. *Jama Dermatol*. 2018;154(6):676-683.
38. Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, Kerkmann U, Ghislain PD, Poulin Y, PHOENIX 1 investigators. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Der-*

matol. 2014;170(2):398-407.

39. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriasis arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:225-231.
40. Elewski B, Crowley J, Armstrong A, Photowala H, Zhan T, Chen MM, Gooderham M. Efficacy and Safety of Long-term Risankizumab Treatment for Nail, Scalp, and Palmoplantar Psoriasis: A 4.5-Year Interim Analysis From the LIMMItless OpenLabel Extension Trial. Presented at: 31st EADV Congress; Milan, Italy; September 7-10, 2022.
41. Elewski B, Rich P, Crowley J, Foley P, Wu T, Reyes-servin O, Poulin Y. Risankizumab profile in nail, scalp, and palmoplantar psoriasis: efficacy and safety at 52 weeks in an integrated analysis of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Presented at: 24th World Congress of Dermatology; Milan, Italy; June 10-15, 2019. Accessed August 11, 2021.
42. Brunasso A. Nail Psoriasis Improvement During Tildrakizumab Therapy: A Real-Life Experience. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(8):914-916.
43. Waseil N, Thaci D, French LE, Conrad C, Dutronc Y, Gallo G, Berggren L, Lacour JP. Ixekizumab and Ustekinumab Efficacy in Nail Psoriasis in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: 52-Week Results from Phase 3, Head-to-Head Study (IXORA-5). *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(4):663-670.
44. Van de Kerhof P, Guenther L, Gottlieb AB, et al. Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate to severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):477-482.
45. Elewski B, Rich P, Lain E, Soung J, Lewitt GM, Jacobson A. Efficacy of brodalumab in the treatment of scalp and nail psoriasis: results from three phase 3 trials. *J Dermatol Treatment*. 2020;0(0):1-5.
46. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Zajayeri S, Mrowietz U, Augustin M, Elewski B, You R, Regnault P, Frueh JA. Secukinumab shows high and sustained efficacy in nail psoriasis: 2.5-year results from the randomized placebo-controlled TRANFIGURE study. *Br J Dermatol*. 2021;184(3):425-436.
47. Nguyen CM, Leon A, Danesh M, Beroukham K, Wu JJ, Koo J. Improvement of Nail and Scalp Psoriasis Using Apremilast in Patients with Chronic Psoriasis: Phase 2b and 3, 52-Week, Randomized Placebo-Controlled Trial Results. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(3):272-276.
48. Merola JF, Elewski B, Tatulych S, Lan S, Tallam N, Kaur M. Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: Two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):79-87.

KNIŽNÍ NOVINKA



Monika Arenbergerová, Marek Pásek, Petr Arenberger

MALIGNÍ MELANOM – DIAGNOSTIKA A LÉČBA

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

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

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

Péče o kůži u pacientů podstupujících radioterapii

Mgr. Lenka Krupová, Ph.D.¹, doc. MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D.²

¹Kožní oddělení, FN Ostrava

²Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava

Radiační dermatitida je velmi častou reakcí při radioterapii, postihuje s různou intenzitou přibližně 95 % pacientů. Při závažném průběhu může mít významný dopad na kvalitu života. Vhodné použití klinicky prověřených produktů umožňuje ochraňovat pokožku pacienta a dosahovat velmi dobrých výsledků během léčby kožních reakcí. Praktičtí lékaři mohou významně přispět k naplnění potřeb pacientů, ujistit je, podpořit, edukovat případně doplnit informace. Existující vztahy praktických lékařů s jejich pacienty jsou dobrým předpokladem k tomu, aby se bez obav mohli doptat a poradit. Znalost aktuálních postupů pomůže jak konzistentním informacím pro pacienta a jeho edukaci, tak rozpoznání, kdy řešit obtíže a kdy doporučit pacienta ke specialistovi. Přehledový článek je redukovanou verzí dokumentu Doporučení pro preventivní a léčebnou péči o kůži pacientů podstupujících radioterapii zaměřenou na potřeby lékařů poskytující primární péči.

Klíčová slova: radiodermatitida, doporučení, péče o kůži, prevence.

Skin care of patients undergoing radiotherapy

Radiation dermatitis is a very common reaction in radiotherapy, affecting approximately 95 % of patients with varying intensity. In severe cases, it can significantly impact the quality of life. Appropriate use of clinically proven products protects the patient's skin and achieves excellent results during the treatment of skin reactions. General practitioners can significantly contribute to meeting patients' needs, reassuring them, supporting them, educating them, or supplementing information. Existing GP relationships with their patients are a good precondition for them to be able to inquire and advise without fear. Knowledge of current procedures will help provide consistent information for the patients and their education and recognize when to solve problems and when to recommend the patient to a specialist. The review article is a reduced version of the document Recommendation for preventive and therapeutic skin care of patients undergoing radiotherapy focused on the needs of primary care physicians.

Key words: radiodermatitis, recommendation, skin care, prevention.

Úvod

Hlavními cíli Národního onkologického programu je snižování incidence a mortality nádorových onemocnění, prodloužení a zlepšení kvality života onkologicky nemocných. V posledních letech díky screeningu a novým léčebným postupům výrazně vzrostlo celkové přežití onkologických pacientů. Nárůst prevalence pacientů s onkologickou diagnózou zohledňuje i dokument Organizace a hodnocení kvality onkologické péče v ČR (Věstník MZ ČR,

částka 13/2017), který vyžaduje spolupráci zapojených poskytovatelů zdravotních služeb i zdravotních pojišťoven. Síť komplexního onkologického centra musí spolupracovat s regionálními pracovišti i s poskytovateli primární péče, kam patří i praktičtí lékaři.

Posunutím systému péče o dispenzovanou onkologické pacienty ze specializovaných center k praktikům se dále zvýšila důležitost role praktických lékařů. Nemocní i jejich blízcí se na ně často obracejí jako na

koordinátory péče. Setkávají se s nemocnými, kteří jsou léčeni, ve chvíli, kdy mají akutní problém a jsou vzdáleni svému mateřskému onkologickému pracovišti. Proto je důležité, aby znali postupy diagnostiky, postupy provádění léčby, nové léčebné metody a zejména jejich nežádoucí účinky a dokázali je řešit spolu s onkology. Zároveň mají praktici v rukou množství informací o nemocných, které umožňují účinně pomoci i v otázkách preventivně sociálních.

Praktičtí lékaři by měli:

- poskytovat pacientovi informace a rady,
- mít přehled o rizikových faktorech,
- hodnotit kožní reakce (ideálně podle stupnice RTOG),
- uvědomit si omezení rozsahu své praxe a rozpoznat, kdy kontaktovat tým specialistů na radioterapii pro další rady, podporu a péči.

V roce 2021 připravila pracovní skupina (zahrnující lékaře, sestry, zástupce Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP, Sekce podpůrné léčby a péče České onkologické společnosti ČLS JEP, České společnosti pro léčbu rány, Onkologické sekce České asociace sester a dermatology) dokument Doporučení pro preventivní a léčebnou péči o kůži pacientů podstupujících radioterapii (1). Dokument je zamýšlen jako pomoc a metodická podpora pro běžnou praxi. Redukovanou verzi doporučení zaměřenou na potřeby lékařů poskytující primární péči přinášíme v tomto přehledovém článku.

Tab. 1. Přehled rizikových faktorů

| Vnější faktory | Vnitřní faktory |
|--|--|
| Celková a denní dávka záření na kůži Rozsah a lokalita ozařované oblasti Použití bolusu pro zvýšení povrchové dávky záření Léky s radiosenzibilizačním účinkem Chemické dráždění Mechanické dráždění UV záření | Věk – dětská pokožka Etnický původ s omezenou pigmentací Typ pleti (světlá a bleďá pleť) Velikost prsou při ozařování této oblasti Kožní záhyby v ozařované oblasti Hormonální stav, dlouhodobá kortikoterapie Výživový stav – malnutrice, obezita Kouření, alkohol Komorbidita (např. diabetes mellitus, kardiovaskulární nemoci, obezita, onemocnění pojivové tkáně – lupus, sklerodermie, revmatoidní artritida, imunosuprese) Předchozí poškození a onemocnění kůže – např. jizva, ekzém, psoriáza, trauma, defekt, zánět atp. Infekce |

Tab. 2. RTOG kožní reakce a cíle léčby (2, 3)

| 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 deskvamace Svědění, bolest | Snižování rizika komplikací dalšího traumatu a infekce |
| RTOG 2.5 | Vlhká deskvamace Žlutý / světle zelený exsudát Bolest s otokem | Snižování bolesti a nepohodlí |
| RTOG 3 | Souvislá (konfluentní) vlhká deskvamace Žlutý / světle zelený exsudát Bolest s otokem | Léčba ran Snižování bolesti a nepohodlí |
| RTOG 4 | Vředy, krvácení, nekróza | |

Definice, rizikové faktory, charakteristiky

Radiační dermatitida (RD, radiodermatitida) je velmi častou reakcí při radioterapii, postihuje s různou intenzitou přibližně 95 % pacientů. Projevy jsou závislé na dávce, lokalitě a ozařovaném objemu, a obvykle se projeví třetí týden od zahájení léčby (2), nicméně výskyt může být individuálně odlišný a projevy se mohou objevit mnohem dříve. Při závažném průběhu může mít významný dopad na kvalitu života. Vhodné použití klinicky prověřených produktů a využití ošetřovatelských doporučení umožňuje zajistit ochranu pokožky pacienta a dosahovat velmi dobrých výsledků při léčbě kožních reakcí.

Mezi nejčastější příznaky radiační dermatitidy patří svědění a pálení kůže, bolest, deskvamace, otoky, sekundární infekce a fyzický i psychický diskomfort. Všechny tyto příznaky lze adekvátně léčit, ale i přesto je jejich vliv na kvalitu života značný.

Až u 95 % pacientů se při léčbě zářením rozvine mírná kožní reakce 1. stupně, ale při

bližně u 20 % pacientů přejde do závažnější formy.

Před zahájením radioterapie by měla proběhnout identifikace míry rizika rozvoje dermatitidy na základě vnějších a vnitřních faktorů (viz tabulka 1).

Měřicí nástroje k posouzení kožních reakcí na radioterapii

Nejčastěji užívaným nástrojem pro objektivní hodnocení, který ale nebere v úvahu subjektivní aspekty, je klasifikační systém RTOG (3). Stupeň kožní reakce a s nimi související cíle léčby pro jednotlivé stupně RTOG jsou shrnuty v tabulce 2.

Prevence vzniku radiační dermatitidy

Pro prevenci radiační dermatitidy je nutná pečlivá péče o pokožku během radioterapie. Prevence je zaměřena na zachování integrity pokožky, ochranu před traumatem, redukci bolesti, prevenci infekce a celkovou podporu pohodlí a kvality života pacienta. Tato opatření je potřebné dodržovat, jak v průběhu ozařování, tak v době do plného zhojení kožního postižení po radioterapii. Zvýšenou opatrnost je vhodné zajistit v průběhu alespoň jednoho roku po ukončení radioterapie.

Preventivní doporučení:

- V oblasti kontaktu s ozařovanou oblastí je vhodné nosit volný oděv z bavlny nebo měkkých přírodních tkanin, který poskytuje pohodlí a nedráždí pokožku. Nevhodná jsou umělá vlákna, ale i bavlněný flanel, kde přítomnost jemných chloupků rovněž způsobuje podráždění kůže.
- Eliminovat ostré švy, krajky, spony apod. Při ozařování v oblasti krku a dekoltu není vhodné nosit košile s límečkem, řetízký, náhrdelníky. Není vhodné nosit kabelku či batoh tak, aby se dotýkaly ozařované kůže a působily na ni tlakem či třením.
- V ozařované oblasti nepoužívat k holení žiletky, optimálně ani holicí strojky. Drobná poranění zvyšují riziko infekce.
- V ozařované oblasti nepoužívat obyčejnou náplast, která způsobuje chemické i mechanické dráždění.
- Je nutné se vyvarovat vystavení pokožky přímému slunci k zabránění rozvoje i mi-

nimální solární dermatitidy. Doporučuje se důsledné stínění ozařované oblasti. Na kůži v blízkosti ozařované oblasti používat hypoalergenní přípravky s vysokým UV filtrem.

- Extrémnější teplotní výkyvy nejsou vhodné, nedoporučuje se saunování. Je nevhod-

Obr. 1. Radiodermatitida, kožní reakce RTOG stupeň 1 (foto archiv P. Šimonová, převzato z (1))



Obr. 2. Radiodermatitida, kožní reakce RTOG stupeň 2 se suchou deskvamací (foto archiv S. Vokurka, převzato z (1))



Obr. 3. Radiodermatitida, kožní reakce RTOG stupeň 3 (foto archiv P. Šimonová, převzato z (1))



Obr. 4. Radiodermatitida, kožní reakce RTOG stupeň 4 a současně těžká mukozitida dutiny ústní, mimo pracoviště autora (foto archiv S. Vokurka, převzato z (1))



né používat např. láhev s horkou vodou nebo ledové zábaly.

- Udržovat kůži suchou (s výjimkou použití zvlhčujících prostředků lokální péče) a často větrat ozařovanou oblast.
- Je vhodné omývat/jemně sprchovat pokožku vlažnou vodou, teplá voda může způsobit tepelné trauma.
- Je nutné se vyhnout plavání v přírodních tocích, bazénech, a koupelím z důvodu rizika přenosu infekce i vysušecímu účinku vody, zejména chlorované.
- Doporučuje se šetrný režim mytí (jemné mýdlo s neutrálním pH). Používání deodorantů/antiperspirantů snižuje pocení, nepoškozuje pokožku a nemá zásadní vliv na riziko rozvoje dermatitidy vyššího stupně (4). Přesto bylo v některých případech při použití deodorantů/antiperspirantů pozorováno zhoršení dermatitidy (5).
- Pokožka se osušuje přikládáním měkkého ručníku. Cílem je zabránit tření a mechanickému dráždění pokožky.
- Není vhodné používat zásyp (ani v kožních záhybech), omezila by se možnost přísunu vzduchu s rizikem anaerobní a/nebo plísňové infekce.
- V péči o kůži lze doporučit používání zvlhčujících gelů, krémů a přípravků se zvýšeným obsahem vody, bez parfémů, bez konzervantů, bez obsahu lanolinů a rostlinných extraktů a nejčastěji alergizujících konzervačních látek isothiazolinů. Zpočátku aplikovat dvakrát denně, později zvyšovat podle potřeby, aplikace udržuje vlhkost na povrchu pokožky a zajišťuje její pružnost. Neaplikují se před ozařováním, či bezprostředně po něm, ale až s odstupem minimálně dvou hodin. V rámci preventivní péče a s aplikací před ozařováním lze využít speciální filmy ve formě krytí, spreje, gelu.
- Je vhodné, než se přípravek nanese na ozařovanou pokožku, zkusit ho několik dní před zahájením ozáření aplikovat na neozařovanou pokožku, vzhledem k možné alergii.

Léčba radiační dermatitidy

Obecně jsou doporučovány zásady terapie vlhkého hojení. Při nejmírnějších kožních reakcích je vhodné používat emolencia pro hydrataci pokožky a dodržování standardních hygienických zásad. Dobrá komunikace

a spolupráce s pacientem je nezanedbatelnou součástí péče.

Erytém

Erytém je nejmírnějším stupněm kožní reakce. Zčervenání je nejčastějším klinickým projevem, který se zpravidla objevuje od třetího týdne radioterapie. Časný erytém může u citlivých jedinců vzniknout již třetí den po zahájení radioterapie, nejčastěji pak během prvního až třetího týdne. Kůže je růžová až červená a může být silně edematózní, často připomíná solární dermatitidu.

Zajišťuje se hydratace pokožky především přípravky s vysokým obsahem vody, krémy, spreji nebo oleji v intervalech jednou až pětkrát denně, avšak vždy nejdříve dvě hodiny po terapii ozařování, pokud ještě léčba zářením dále pokračuje. Je nevhodné aplikovat produkty s mastnou složkou před samotnou radioterapií. Dále je možné postiženou lokalitu ochlazovat pomocí oplachových roztoků. Lze doporučit prádlo speciálně vyvinuté pro ozařované pacienty. Zvláště u pacientek s objemnými prsy je vhodné zahájit aplikaci preparátu, který vytvoří transparentní ochranný film na povrchu pokožky (6).

Suchá deskvamace

Objevuje se podobně jako erytém během třetího až šestého týdne radioterapie, dochází k olupování pokožky se zvýšeným rizikem vzniku infekce. Při ošetřování se dodržují zásady asepse, neaplikují se lihové roztoky typu genciánové violeti, metylmodi, ani přípravky s rostlinnými výtažky z důvodu zvýšeného rizika vzniku alergie. Topické kortikosteroidy lze případně aplikovat intervalově krátkodobě na zmírnění svědění s velkou opatrností individuálně a po konzultaci s dermatologem. Kůži je vhodné oplachovat sterilními nedráždivými roztoky na rány. Případně je vhodný i obklad a následná aplikace silikonového krytí s technologií Safetac pro dobrou ochranu epitelizační fáze procesu hojení plošné rány. Snížení rozvoje poradiační dermatitidy prokázalo také použití hydrogelů (7). V místech, kde nelze aplikovat vlhké krytí je možno použít také oplachová mýdla a/nebo roztoky.

Vlhká deskvamace

Při výskytu vlhké deskvamace je cílem zajistit hojení a komfort pacienta. Nedoporučuje se používat vazelínu, standardní gázu ani okluzivní materiály. Dalším problematickým materiálem může být také páska, která se používá k fixaci. Doporučuje se začít s čištěním rány a provedením debridementu. Následně by měla být rána zakryta krytím. V případě, kdy je již radioterapie ukončena, může být využito krytí s obsahem iontového stříbra, které snižuje lokální bolest při převazech a poskytuje širokospektrální antimikrobiální vlastnosti při hojení ran (8).

V případě, že potřebujeme ozařovat nádorovou ránu nebo poškozenou oblast se sekrecí, krvácením či infektem, ponecháváme pouze krytí, která jsou atestována, certifikována na možnost použití i při ozařování (9).

Zásadní je, aby rána byla každých 24 až 48 hodin znovu očištěna a ošetřena, zároveň se také musí vyměnit použitý materiál, který byl zvolen k ošetřování. S postupem hojení rány se může interval prodlužovat. Pokud dojde k přischnutí primárního krytí, musí být krytí důkladně navlhčeno, aby nedošlo k poškození nově vytvořené kůže a snížila se také bolest při převazu.

Rána se obvykle začíná hojit za tři až čtyři dny, léčba rány ale musí dále pokračovat do plného zhojení, tedy až tři týdny (10).

Nekróza

Při správně naplánované a vedené léčbě zářením nelze rozvoj nekrózy předpokládat. Léčba by byla podobná jako v případě vlhké deskvamace, po rozpuštění nekrózy se doporučují materiály vlhkého hojení ran s obsahem stříbra (nejlépe, je-li radioterapie ukončena), uhlí, gely. Obdobně lze postupovat při ošetřování exulcerovaného nádoru. Vhodné jsou oplachové roztoky. Jelikož se jedná o nehojitelnou ránu, je cílem snížit bolest a zápach. Většinou se v průběhu ošetřování vystřídá několik různých materiálů. Pokud není po konzervativní terapii dosaženo uspokojivého efektu, je vhodné zvážit plasticko-chirurgický výkon.

Závěr a následná doporučení

Radiační dermatitida je velmi častou reakcí při radioterapii, postihuje s různou intenzitou přibližně 95 % pacientů. Při závažném průběhu může mít významný dopad na kvalitu života. Vhodné použití klinicky prověřených produktů umožňuje ochraňovat pokožku

pacienta a dosahovat velmi dobrých výsledků během léčby kožních reakcí. Spolupráce s dermatology je vždy vhodná, obzvláště pak v případě pacientů s vysokým rizikem nebo již rozvojem těžších radiačních poškození kůže. Po ukončení radioterapie je v dalších měsících vhodné pokračovat ve výše uvedených principech ochrany kůže v ozařované oblasti. Do péče lze pak již více zahrnovat přípravky s větším podílem tukové složky. Pro možnost chronických změn, včetně sekundárních malignit v ozařované oblasti, je potřebné zajistit náležitou edukaci pacienta s pravidelným sledováním oblasti.

Tuzemské zkušenosti i zahraniční studie potvrzují, že čas, který praktičtí lékaři věnují pacientům v průběhu a bezprostředně po radioterapii, je oceňován. Praktičtí lékaři mohou významně přispět k naplnění potřeb pacientů, ujistit je, podpořit, edukovat případně doplnit informace. Existující vztahy praktických lékařů s jejich pacienty jsou dobrým předpokladem k tomu, aby se bez obav mohli doptat a poradit.

Znalost aktuálních postupů pomůže jak konzistentním informacím pro pacienta a jeho edukaci, tak rozpoznání, kdy řešit obtíž a kdy doporučit pacienta ke specialistovi.

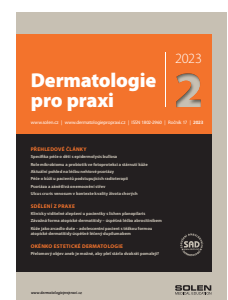
LITERATURA

1. Cvek J, Vokurka S, Fukasová Hajnová E, et al. Doporučení pro preventivní a léčebnou péči o kůži pacientů podstupujících radioterapii. *Klinická Onkologie*. 2021;34(6).
2. Šáteková L. Vybrané kapitoly z ošetřovatelství v onkologii. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci; 2019. DOI: 10.5507/fzv.19.24456300.
3. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology *Biology *Physics*. 1995;31(5):1341-1346.
4. Bolderston A, Cashell A, McQuestion M, et al. A Canadian Survey of the Management of Radiation-Induced Skin Re-

- actions. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2018;49(2):164-172.
5. Gee A, Moffitt D, Churn M, et al. A randomised controlled trial to test a non-metallic deodorant used during a course of radiotherapy. *Journal of Radiotherapy in Practice*. 2000;1(4):205-212.
6. Vorlíček J, Abrahámová J, Vorlíčková H. *Klinická onkologie pro sestry*. Praha: Grada; 2012.
7. Johnson K, Fenton G, White RJ. Radiation dermatitis: the evaluation of a new topical therapy for the treatment and prevention of radiation-induced skin damage and moist desquamation: a multicentre UK case cohort study: the evaluation of a new topical therapy for the treatment and prevention

- of radiation-induced skin damage and moist desquamation. *Journal of Radiotherapy in Practice*. 2021;1-5.
8. Barnea Y, Weiss J, Gur E. A review of the applications of the hydrofiber dressing with silver (Aquacel Ag) in wound care. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:21-27.
9. Paterson D, Poonam P, Bennett NC, et al. Randomized Intra-patient Controlled Trial of Mepilex Lite Dressings versus Aqueous Cream in Managing Radiation-Induced Skin Reactions Postmastectomy. *Journal of Cancer Science & Therapy*. 2012;04(11). DOI: 10.4172/1948-5956.1000166.
10. Suresh R, Raffi J, Yuen F, et al. Treatment of moist desquamation for patients undergoing radiotherapy. *International Journal of Women's Dermatology*. 2019;5(2):124-125.

www.dermatologiepropraxi.cz



Psoriáza a zánětlivá onemocnění střev

MUDr. Kristína Gibalová

Dermatovenerologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Lupénka je chronické zánětlivé neinfekční onemocnění kůže s multifaktoriální etiologií. Může se vyskytovat spolu s jinými imunitně zprostředkovanými onemocněními, včetně nespecifických střevních zánětů. Naše chápání základních patogenetických mechanismů se v posledních desetiletích zásadně prohloubilo a rozvíjí se společně s novými léčebnými postupy zaměřenými na dráhy a prozánětlivé cytokiny, které jsou popisovány v souvislosti s onemocněním. Psoriáza a IBD (Inflammatory bowel disease) se z pohledu patogeneze významně překrývají, ale existují i rozdíly, které mají vliv na terapii.

Klíčová slova: psoriáza, zánětlivé onemocnění střev, terapie.

Psoriasis and inflammatory bowel disease

Psoriasis is a chronic inflammatory non-infectious skin disease with a multifactorial etiology. It can occur along with other immune-mediated diseases, including non-specific intestinal inflammation. Our understanding of the underlying pathogenetic mechanisms has deepened substantially in recent decades and is developing together with new therapies targeting pathways and pro-inflammatory cytokines that have been described in association with the disease. Psoriasis and IBD not only have significant overlap, but there are also differences that affect therapy.

Key words: psoriasis, inflammatory bowel disease, therapy.

Úvod

Psoriáza je imunitně zprostředkované chronické zánětlivé kožní onemocnění. Kromě genetické predispozice má na vývoj onemocnění vliv stres, fyzické trauma, streptokokové infekce, některé léky (jako jsou antidepresiva, antihypertenziva) a nadměrné užívání alkoholu. Vyskytuje se u téměř 2–3 % světové populace a má výrazný vliv na kvalitu života pacienta. Psoriáza je charakterizována nadměrnou proliferací a diferenciací keratinocytů, což je podkladem charakteristického klinického obrazu. Pacienti s lupénkou mají ohraničená chronická erytematózní ložiska pokrytá stříbřitými šupinami, vyskytující se především v predilekčních lokalitách jako jsou kolena, lokty, pokožka hlavy a bederní oblast. U těžkých forem onemocnění dochází ke generalizaci projevů mimo predilekce (1).

Onemocnění je často spojeno s řadou komorbidit jako je psoriatická artritida, metabolický syndrom, kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, deprese či úzkost. Další skupinou komorbidit jsou nespecifické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel disease). Společné klinické a imunologické rysy byly popsány mezi psoriázou a IBD z hlediska epidemiologie, patogeneze a genotypu (2).

Koincidence psoriázy a IBD

Psoriáza a IBD jsou chronická, zánětlivá onemocnění. Ulcerózní kolitida (UC) a Crohnova choroba (CD) jsou dva nejčastější zástupci skupiny nespecifických střevních zánětů. UC obvykle postihuje konečník a může se rozšířit do tlustého střeva s omezením zánětlivého procesu na sliznici a submukózní vrstvy, zatímco CD může postihnout kterékoli

místo trávicího traktu se segmentární distribucí lézí a zánětlivou infiltrací všech vrstev střevní stěny (3). Podle studií případů a kontrol je prevalence psoriázy 8,9 % u pacientů s CD, ale pouze 1,4 % v kontrolní skupině (4). Lee a kol. v roce 1990 udával výskyt psoriázy u pacientů s CD 9,6 %, zatímco v kontrolní skupině to bylo pouze 2,2 %, a výskyt psoriázy u příbuzných pacientů s CD 10 %, oproti 2,9 % v kontrolní skupině (5).

Lolli et al. provedli studii, kde zjišťovali, zda je IBD spojena se specifickými fenotypy psoriázy u pacientů. Dermatologické vyšetření bylo provedeno pro podezření na psoriázu u 251 pacientů s IBD, z nichž většina měla Crohnovu chorobu, menší část ulcerózní kolitidu. Psoriáza byla detekována u 25 % pacientů, s významně vyšším familiárním výskytem psoriázy ve skupině IBD, přičemž ale s mírnější zá-

važností než ve skupině bez IBD. Nejčastějším typem psoriázy byla ložisková forma v obou studijních skupinách. Nebyla nalezena žádná další korelace mezi psoriázou a charakteristikami pacientů, jako je věk, pohlaví, souběžná medikace či kouření (6).

Psoriáza i IBD mají multifaktoriální etiologii. Na jejich vzniku se podílí genetická predispozice, vliv environmentálních faktorů a imunitní dysregulace. Koincidence psoriázy a IBD se vyskytuje v různých klinických formách. Může se objevit jako souběžné onemocnění u jednoho pacienta, nebo jako paradoxní nežádoucí reakce související s léčbou (7).

Etiopatogeneze a genetická predispozice

Za poslední období došlo u psoriázy k výraznému pokroku při zkoumání imunopatologických mechanismů. Ukazuje se, že klíčový patogenetický mechanismus vede přes osu IL-23/IL-17.

Základním prozánětlivým cytokinem je TNF alfa, podobně jako u jiných imunitně zprostředkovaných onemocnění (8).

Významnou roli v počátečním stadiu onemocnění hrají antigen prezentující dendritické buňky (DC). Jejich aktivace vede k produkci IFN α v psoriatických ložiscích, který ovlivňuje zrání a aktivaci myeloidních dendritických buněk. Tyto aktivované DC začnou produkovat vysoké množství prozánětlivých cytokinů TNF- α , IL-23, IL-12 a IL-6 a dochází k diferenciaci T lymfocytů, zejména na subpopulaci Th1 a Th17. Ty následně produkují další cytokiny IL-17, IFN- γ , TNF a IL-22 a vzniká opakující se kaskáda zánětlivých reakcí (9).

Asociace mezi psoriázou a IBD je pozorovaná právě kvůli společným imunopatologickým mechanismům. Existují důkazy, že pomocné T-buňky (Th1, Th17, T-regs) a následná cytokinová dráha zprostředkovaná těmito buněčnými populacemi (TNF- α , IL-1, IL-12/23 a IL-6) působí na systémové úrovni (10).

Dalším společným ukazatelem je vliv genetických faktorů. Bylo zaznamenáno několik genetických korelací mezi psoriázou a IBD díky genomovým asociačním studiím (GWAS), které identifikovaly 13 lokusů pro psoriázu (označovaných jako PSORS1-13) a 28 lokusů pro IBD (označovaných jako IBD1-28) (11). Je známo, že nejdůležitější lokus náchylnosti

k psoriáze se nachází na chromozomu 6 (p21), velmi blízko k lokusu IBD (p23), který se podílí na patogenезi CD, a také velmi blízko genu kódujícímu TNF- α (12).

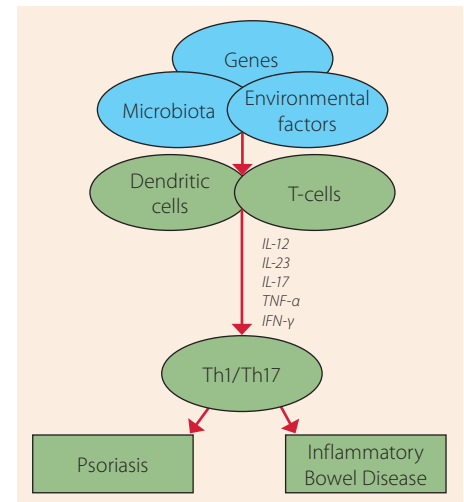
Terapie

Jak u psoriázy, tak u IBD vede kombinace genetických a environmentálních faktorů k aktivaci imunitního systému v postižené tkáni. Zdá se, že u obou onemocnění hrají TNF- α a IL-23 důležitou roli při podpoře zánětu, zatímco role dalších zánětlivých mediátorů, jako jsou IL-17 a IL-22, se u psoriázy a IBD liší, což se odráží i v odpovědi na cílenou léčbu. Další společnou léčebnou modalitou je konvenční léčba, která je u obou nemocí první linií systémové terapie (7).

Konvenční systémová léčba

Významným preparátem užívaným v dermatologické i gastroenterologické indikaci je metotrexát (MTX), který je indikován při terapii těžkých forem psoriázy a psoriatické artritidy (PsA). Při Crohnově chorobě se používá ve 2. linii při selhání azathioprinu. Při ulcerózní kolitidě není MTX indikován. Z kalcineurinových inhibitorů je při léčbě lupénky schválen cyclosporin A, který ale u IBD neprokázal dlouhodobou účinnost, a proto se v terapii nevyužívá. Celkové kortikosteroidy, azathiopin a sulfasalazin jsou schválené pouze u IBD, zatímco acitretin se využívá výhradně v léčbě lupénky (13, 14).

Obr. 1. Koincidence psoriázy a IBD

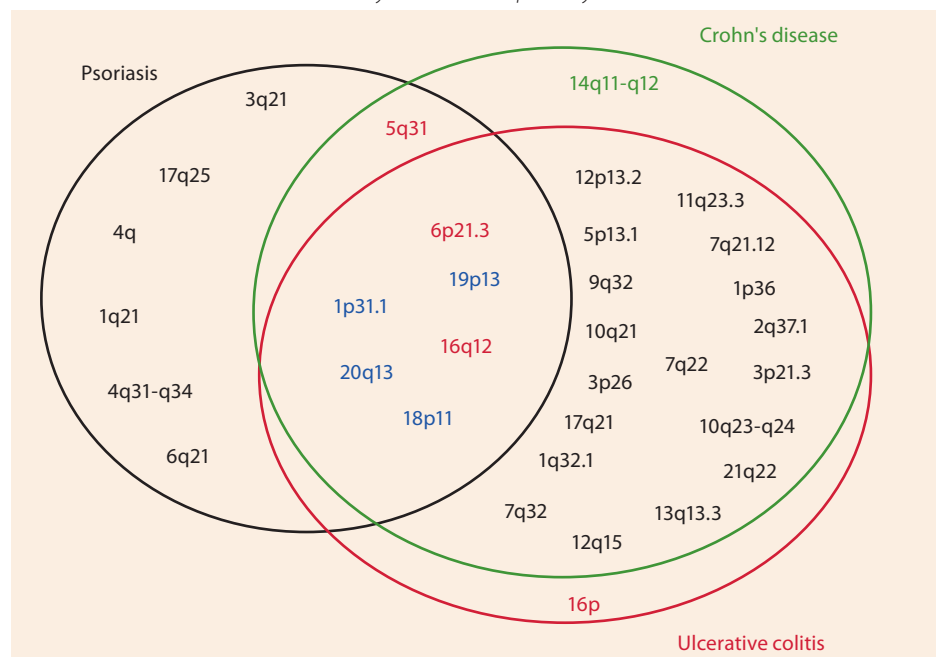


Cílená biologická léčba

Momentálně v léčbě IBD je k dispozici 6 biologických léků pokrývajících 3 různé molekulární cíle (TNF, IL-12/IL-23 a antiintegrinová terapie). Navíc jsou pro léčbu UC schváleny malé molekuly tofacitinib a upadacitinib, které inhibují dráhu JAK-STAT. Na druhé straně je pro terapii psoriázy k dispozici 12 originálních biologických léků pokrývajících 4 terapeutické cíle (TNF, IL-12/IL-23(p40), IL-23 (p19) a IL-17) a jeden preparát z kategorie tzv. malých molekul – apremilast.

Nejdéle a nejčastěji využívané preparáty při léčbě obou systémových onemocnění jsou inhibitory TNF- α , mezi které patří infliximab, adalimumab a jejich biosimilary a certoli-

Obr. 2. Genetická korelace lokusů náchylnosti k vzniku psoriázy a IBD



zumab pegol. Etanercept nevykázal dostatečnou efektivitu v léčbě IBD. Paradoxně se léčba inhibitory TNF- α může v individuálních případech podílet na de novo rozvoji psoriázy a méně často i IBD. Incidence této nežádoucí reakce spojené s terapií anti-TNF- α se odhaduje na 3–10% léčených pacientů. Výskyt psoriatických lézí během anti-TNF léčby může mít tři základní vzorce:

1. psoriasiformní erupce s typickými histopatologickými rysy lékové reakce, vykazující lichenoidní nebo interface dermatitidu,
2. exacerbace preexistující psoriázy (pokud se kožní léze objeví u pacientů s psoriázou v anamnéze, obvykle se nacházejí na dříve nepostíženém místě a často mají atypický vzhled),
3. de novo psoriáza, nejčastěji palmoplantární pustulózní forma (16).

Dalším společným preparátem je inhibitor IL12/23 – ustekinumab, který se s vysokou afinitou váže na protein p40. Právě inhibice této podjednotky se ve studiích ukázala jako velmi účinná při léčbě pacientů s IBD i psoriázou

a data z reálné praxe tuto skutečnost potvrzují (17). Inhibitory IL-23 s vazbou na podjednotku p19 jsou další skupinou biologických léků, které mají v léčbě psoriázy významnou roli. Také u terapie IBD se inhibitory IL-23 jeví velmi nadějně, klinické studie prokázaly velmi dobré výsledky. Risankizumab je již schválen pro léčbu CD. U guselkumabu probíhá 3. fáze klinických studií. Podle výsledků studie GALAXI-1, v 2. fázi klinických studií v týdnu 12 terapie guselkumabem vedla k signifikantnímu klinickému a endoskopickému zlepšení oproti placebo a měla příznivý bezpečnostní profil (18).

Další moderní skupinou biologických preparátů určených pro léčbu těžkých forem psoriázy jsou monoklonální protilátky proti IL-17 a jeho receptoru (secukinumab, ixekizumab, bimekizumab, brodalumab). V léčbě psoriázy tyto preparáty prokázaly výbornou účinnost jak v klinických studiích, tak v reálné praxi (19). Secukinumab a brodalumab byly rovněž hodnoceny v randomizovaných studiích pro středně těžkou až těžkou CD, ale ani v jedné z nich nebyla prokázána superiorita ve srovnání s placebem. Naopak, některé studie pou-

kazují na to, že inhibitory IL-17 mohou průběh IBD zhoršovat. Rozdílné výsledky a klinický efekt, které poskytuje inhibice IL-17 u psoriázy a IBD, dokumentují dílčí rozdíly v imunopatogenezi psoriázy a IBD (7).

Závěr

Psoriáza i nespecifické střevní záněty jsou chronická, recidivující imunitně zprostředkovaná onemocnění. Výstupy z metaanalýz a observačních studií dokazují podobný genetický podklad a imunopatogenezi. Existence paradoxních lékových reakcí při terapii inhibitory TNF alfa je rovněž dokladem společných patogenetických rysů obou skupin onemocnění. Za poslední období došlo ve vývoji účinných cílených molekul k výraznému pokroku, což mění perspektivy terapie chronických zánětlivých onemocnění. U psoriázy prokázaly léky cílené na interleukin-23 a interleukin-17 vyšší účinnost ve srovnání s anti-TNF, zatímco u IBD blokáda IL-17 není vhodná. Rostoucí nabídka dostupných léků navíc přináší možnosti výběru optimalizované léčby pro pacienta, což vyžaduje mezioborovou spolupráci.

LITERATURA

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J. Investig. Dermatol.* 2013;133(2):377-385.
2. Grän F, Kerstan A, Serfling E, et al. Focus: Skin: Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *ale J. Biol. Med.* 2020;93(1):97.
3. Baumgart DC, Sandborn W J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet.* 2007;369(9573):1641-1657.
4. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum. Mol. Genet.* 1997;6(8):1349-1356.
5. Lee I, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am. J. Gastroenterol.* (Springer Nature). 1990;85(8):962-963.
6. Lolli E, Saraceno R, Calabrese E, et al. Psoriasis phenotype in inflammatory bowel disease: a case-control prospective study. *J. Crohn's Colitis.* 2015;9(9):699-707.
7. Vlachos C, Gaitanis G, Katsanos KH, et al. Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks. *Psoriasis: Targets and Therapy.* 2016;6:73-92.
8. Nussbaum L, Chen YL, Ogg GS. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. *Br. J. Dermatol.* 2021;184(1):14-24.
9. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6):1475.
10. Cohen AD, Dreiher J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008;23(5):561-565.
11. Skroza N, Proietti I, Pampena R, et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *BioMed Res. Int.* 2013.
12. Imielinski M, Baldassano RN, Griffiths A, et al. Common variants at five new loci associated with early-onset inflammatory bowel disease. *Nat. Genet.* 2009;41(12):1335-1340.
13. Kanwar A, Yadav S, Dogra S. Psoriasis: What is new in non-biologic systemic therapy in the era of biologics? *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2010;76(6):622.
14. Hoentjen F, Sakuraba A, Hanauer S. Update on the management of ulcerative colitis. *Current gastroenterology reports.* 2011;13(5):475-485.
15. Hedin CRH, Sonkoly E, Eberhardson M, et al. Inflammatory bowel disease and psoriasis: modernizing the multidisciplinary approach. *J. Intern. Med.* 2021;290(2):257-278.
16. Guerra I, Algaba A, Pérez-Calle JL, et al. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. *J. Crohn's Colitis.* 2012;6(5):518-523.
17. Hanžel J, D'Haens GR. Anti-interleukin-23 agents for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020; 20(4):399-406.
18. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, et al. Guselkumab for the treatment of Crohn's disease: induction results from the Phase 2 GALAXI-1 study. *Gastroenterology.* 2022; 162(6):1650-1664.
19. Yiu ZZ, Griffiths CE. Interleukin 17-A inhibition in the treatment of psoriasis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016;12(1):1-4.

Ulcus cruris venosum v kontexte kvality života chorých

PhDr. Iveta Ondriová, PhD., PhDr. Terézia Fertalová, PhD., PhDr. Lívia Hadašová, PhD., MBA

Katedra ošetrovateľstva, Fakulta zdravotníckych odborov PU v Prešove

Ulcerácie dolných končatín žilového pôvodu vznikajú spustením zložitej kaskády zmien v makro- a mikrocirkulácii. Ohrozenie života alebo zvýšená incidencia amputácií dolných končatín sú pri venózných ulceráciách veľmi zriedkavé. Problémom je zreteľné zhoršenie kvality života v dôsledku chronicity, bolestivosti a nárokov na dlhotrvajúce liečenie. Chronická povaha ochorenia vyplýva z lokálnych, celkových a najmä fyzických a psychosociálnych problémov. Autorky sa v príspevku venujú vybraným aspektom kvality života u chorých trpiacich ochorením ulcus cruris venosum.

Kľúčové slová: ulcus cruris venosum, kvalita života, chronické ochorenie.

Ulcus cruris venosum in the context of patients' quality of life

Ulcerations of the lower limbs of venous origin are caused by the initiation of a complex cascade of changes in macro- and microcirculation. Life-threatening or increased amputation of the lower limbs are very rare in venous ulcerations. The problem here is a clear deterioration of the quality of life due to chronicity, pain and demands for long-term treatment. The chronic nature of the disease results from local, general and especially physical and psychosocial problems. In the article, the authors deal with selected aspects of the quality of life in patients suffering from ulcus cruris disease.

Key words: ulcus cruris venosum, quality of life, chronic disease.

Úvod

Ochorenie ulcus cruris venosum predstavuje najvyššie percento ulcerácií na dolných končatinách (DK). Ide o chronické ochorenie s častou recidívou, zahŕňajúcou zdĺhavé hojenie a dlhodobú liečbu. Klinický obraz a priebeh ochorenia je rozmanitý z hľadiska príčiny vzniku vredu predkolenia, často je však prítomných viacero etiologických faktorov (napr. ochorenie tepien a žíl a diabetes mellitus). Najzávažnejšou komplikáciou ochorenia je chronická venózna insuficiencia, ktorá vzniká väčšinou ako následok primárnych varixov alebo posttrombotického syndrómu, posttrombotickej obštrukcie hĺbkových žíl, deštrukcie chlopni hĺbkového žilového systému súvisiacej s flebotrombózou (1, 2).

Diagnostika ulcus cruris venosum

V anamnéze sa zisťuje prítomnosť alebo prekonanie venózneho ochorenia vrátane posttrombotického syndrómu, venóznei insuficiencie, hĺbkovej žilovej trombózy, flebitídy alebo varixov DK, anamnéza profesionálnej záťaže v povolani s dlhodobým státním, sedením, anamnéza životného štýlu, všetky relevantné choroby, operácie a úrazy, ktoré pacient v minulosti prekonal (3). V rodinnej anamnéze sa overuje výskyt genetických ochorení alebo sklon k cievnyim ochoreniam v rodine, napr. ochorenia žíl, hypertenzia alebo diabetes mellitus, u žien je dôležitá gynekologická anamnéza (množstvo tehotenstiev, potratov, pôrodov a dĺžka užívania antikoncepcie). V problematike súčasného ochorenia je kľúčové zistiť čas

vzniku prvého vredu, častot recidív, dĺžku hojenia, absolvovanú liečbu vrátane dodržiavania preventívnych a režimových opatrení. Z fyzikálnych vyšetrení ide o Homansov test, Plantárny test, Schwartzov test, Perthesov test a Trendelenburgov test. K prístrojovým a zobrazovacím vyšetreniam patria zobrazovacie neinvazívne vyšetrovacie metódy – MR flebografia, Doppler, duplexná ultrasonografia a pletyzmografia. K zobrazovacím invazívnym metódam patria RTG flebografia, CT flebografia, izotopová flebografia, flebodynamometrické meranie žilového tlaku (1, 4). Zvláštnu pozornosť venujeme vyšetreniu dolných končatín. Sledujeme výskyt varixov, ich rozsah a typ, všimame si objem, opuchy, sledujeme farbu kože a morfológické zmeny – purpuru, pigmentáciu, ekzémové prejavy, jazvy, hypertrofiu, atrofické



PhDr. Iveta Ondriová, PhD.
Katedra ošetrovateľstva, Fakulta zdravotníckych odborov PU v Prešove
iondriova@centrum.sk

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(2):91-93

Článok prijat redakci: 1. 2. 2023

Článok prijat k publikaci: 23. 3. 2023

zmeny a ulcerácie. Aspekciu u pacienta vykonávame v stoji (zreteľné plnenie varixov) aj v ľahu na lôžku. Pri hodnotení vredu zaznamenávame lokalizáciu, veľkosť, okraje (ostré, nepravidelné, prilahlé atď.), tvar, charakter spodiny (nekrotická, povlečená, čistá, granulujúca, epitelizujúca), sekréciu vredu, zápach a zmeny v najbližšom okolí. Palpačným vyšetrením (pohmatom) hodnotíme teplotu kože, napätie kože, charakter opuchov, zisťujeme infiltráty (difúzne, ohraničené – pruhovité, uzlovité a pod.), charakter okrajov rany. Je potrebné vyšetriť periférnu pulzáciu na DK (a. dorsalis pedis, a. tibialis posterior) (3).

Liečba ulcus cruris venosum

Pri výbere vhodného terapeutického postupu vychádzame z dôkladnej diagnostiky poruchy žilového systému s prihliadnutím na subjektívne ťažkosti chorého, pridružené zdravotné problémy, vek, pracovné zaradenie a schopnosti pacienta prijať zavedený terapeutický postup. Počas liečby je nutné dodržiavať moderné princípy vonkajšej terapie chronických rán. Efektívny manažment liečby žilových vredov predkolenia spočíva v kompresívnej bandáži dolných končatín krátko ťažným ovínadlom, v lokálnej liečbe s využitím krytia fázového hojenia rán, v celkovej liečbe (venofarmaká, antibiotiká pri infekcii), v liečebnej rehabilitácii, zmene životosprávy, v edukácii o životnom štýle a nie je vylúčený ani chirurgický výkon. Pre úspech pri hojení venózných ulkusov je dôležité kompenzovať žilovú hypertenziu, zlepšiť žilový návrat odstránením reflexu a podporiť nutriciu poškodenej oblasti (5).

Druhy liečby ulcus cruris venosum

1. **Konzervatívna** – kompresívna liečba, medikamentózna liečba, liečebná gymnastika a režimové opatrenia, lokálna terapia pomocou krytia, tzv. vlhkej terapie.
2. **Chirurgická** – operácia insuficientného žilového systému dolnej končatiny, skleroterapia a ich kombinácia, výkony na spodine vredu predkolenia (nekrektómie, použitie kožných štepov na krytie vredu) (6).

Prevenia ulcus cruris venosum

Prevenia a liečba musí byť komplexná a celoživotná. Osoby s predispozíciou na ochorenie by sa mali vyhýbať statickému

zaťažovaniu dolných končatín. Dôsledne a včas treba kauzálnie liečiť všetky choroby, ktoré spôsobujú sekundárnu formu ochorenia. V rámci pohybového režimu, ktorý musí viesť k tomu, aby venostatické ťažkosti pacientov neprogredovali, mali by čo najmenej stáť a sedieť a čo najviac chodiť. Ak to však nie je možné, mali by posilňovať žilovú pumpu na dolných končatinách: prestupovať na mieste alebo pri dlhšom sedení často dvíhať nohy na špičky a nie na päty. V noci by mali mať nohy nad úrovňou srdca – najvhodnejšie podložením nôh postele tak, aby spali v Trendelenburgovej polohe. Cez deň by mali nosiť ovínadlá s krátkym ťahom (ťažnosť 60–90%) – majú výrazný kompresívny účinok, vysoký pracovný a nízky pokojový tlak (6). Pri správnom nasadení ich možno ponechať tri dni vrátane noci v priebehu intenzívneho liečebného režimu (nemožno ich použiť na končatiny s výraznými opuchmi). Ich výhodou je lepší liečebný efekt, držanie ťahu po celý deň a skutočnosť, že nedochádza k ich rollovaniu. Cieľom správnej kompresie je vytvoriť dostatočný odpor lýtkovým svalom a stimulovať činnosť žilovo-svalovej pumpy. Kompresia pod obvazom by mala simulovať fyziologický tlakový gradient v žilovom systéme, teda maximum kompresie distálne, proximálne tlak pod kompresiou klesá. Kompresia sa začína za prstami, je aplikovaná cez pätu, väčšinou postačuje podkolenná aplikácia bandáže. Obvaz vždy zakladáme pri dorzálnnej extenzii nohy, aby sme zabránili tvorbe nežiaducich záhybov, pod ktorými je vždy riziko rozvoja dekubitu. Pri aplikácii krátkotžných ovínadiel je potrebná určitá erudícia sestry. Tento typ kompresie môže sám pacient použiť jedine po cielenej edukácii a zvládnutí správnej techniky. Pre optimálnu kompresiu je nutné použiť na jedno predkolenie aspoň 10m kompresného ovínadla so šírkou 12–14 cm (7).

Kvalita života pacientov s ulcus cruris venosum

Kvalita života je chápaná ako celková spokojnosť so životom a všeobecný pocit osobnej pohody, duševnej harmónie a životnej spokojnosti. Kvalita života je mnohorozmerná, má svoje aspekty biologické, filozofické, sociologické, psychologické, ekonomické i politické. Súvisí s integritou a vyspelosťou osobnosti,

vzdelaním a inteligenciou, s otázkami zdravia, hodnotového systému jednotlivca a spoločnosti. V kvalite života sa premieta úroveň osobnej pohody, schopnosti ovplyvňovať vývoj vlastného života a schopnosť uspokojovať svoje individuálne potreby (3, 8). V posledných rokoch sa problematika hodnotenia kvality života u pacientov s chronickým ochorením berie do úvahy čoraz častejšie vrátane hodnotenia u pacientov s nehojacimi sa ranami. Pacienti s nehojacimi sa ranami chápu pojem kvality života v kontexte možnosti ich plnohodnotného fungovania v každodennom živote a schopnosti využívať výhody a príležitosti, ktoré majú k dispozícii. Posudzujú kvalitu života z hľadiska skutočnosti, nakoľko ich aktuálny zdravotný stav a choroba ovplyvňujú životný štýl, fungovanie a sociálne vzťahy. U pacientov s nehojacimi sa ranami posudzujeme kvalitu života podľa aktuálnej symptomatológie ochorenia – napr. bolesť, svrbenie, suchá pokožka; emocionálnych faktorov – ako sú zmeny nálady, úroveň sebaúcty a pocit hanby alebo strachu; podľa hodnotenia denných režimov, záľub, sociálnych vecí, práce a liečby (preväzovanie rán a liečba všeobecne) (9, 10). Zahrnutý je aj počet rán, ich stav (zápach, intenzita výtoky exsudát, infekcia); bolesť; ťažkosti so spánkom; znížená pohyblivosť; sociálna izolácia, nefunkčné sociálne vzťahy v rodine; obmedzená schopnosť alebo dokonca neschopnosť pracovať a užívať si voľnočasové aktivity; zmeny v (zníženej) sebaúcte; depresie; strach a úzkosť; odkázanosť na pomoc iných. Vek pacientov s diagnózou ulcus cruris je tiež jedným z významnejších faktorov ovplyvňujúcich kvalitu ich života. Starší pacienti s ulceráciami majú nižšiu kvalitu života ako mladší pacienti (11). K ďalším faktorom, ktoré majú vplyv na kvalitu života pacientov, sú pohlavie, polymorbidita, rodinná situácia, hodnoty, ekonomická okolnosť, vzdelanie, náboženstvo a príležitosti na dosiahnutie spoločenského uplatnenia. V kontexte kvality života chorých s ulcus cruris venosum je dôležitá ochota spolupracovať a dodržiavať terapeutický režim. Compliance s liečbou znamená doslovne ochotu vyhovieť tomu, čo požaduje zdravotnícky pracovník. Často sa prekladá ako poslušnosť v dodržiavaní liečby. Dôležitá je nielen schopnosť, ale aj motivácia pacienta a charakter vzťahu medzi pacientom a lekárom (12). V komplexnej liečebnej a ošet-

rovateľskej starostlivosti uplatňujeme princípy „person centred care“, teda starostlivosti, ktorá je zameraná na potreby, želania a preferencie pacientov. Pri tomto type starostlivosti sú pacienti plnohodnotnými partnermi zdravotníkov. Schneider et al. (2013) v kvalitatívnej štúdií o situácii pacientov s vredom predkolenia v súvislosti s ich edukáciou zdôraznili, že dôležitou súčasťou liečby pacientov s vredom predkolenia je práve „person centred care“, starostlivosť zameraná na individuálne problémy a potreby. Pacienti sa snažia integrovať svoje ochorenie do každodenného života a maximalizovať svoju nezávislosť. Uprednostňujú individuálne poradenstvo pri pravidelnej liečbe pred skupinovým poradenstvom alebo stretnutiami s inými pacientmi s vredom predkolenia (13). Dias et al. (2014) realizovali štúdiu zacielenú na hodnotenie kvality života pacientov s a bez venózneho vředu. Cieľom príspevku bola komparácia kvality života pacientov s chronickým venóznym ochorením s vredom a bez neho a identifikovať najviac postihnuté aspekty. V prierezovej štúdií so vzorkou 204 pacientov s chronickým žilovým ochorením bola kvalita života hodnotená pomocou dotazníka SF-36. Všetky aspekty kvality života boli viac ohrozené u pacientov s ulcus cruris venosum s vredom. Skóre kvality života pacientov s vredom bolo nižšie v porovnaní s pacientmi bez vředu vo všetkých doménach a rozmeroch SF-36, najmä v doménach fyzický aspekt a funkčná kapacita, s veľmi nízkymi skóre (14). Situm et al. (2016) v štúdií Kvalita života a psychologické aspekty u pacientov s chronickým vredom konštatujú, že chronické rany výrazne znižujú kvalitu života mnohými spôsobmi, ako sú znížená pohyblivosť, bolesť, nepríjemný zápach. Chronické rany predstavujú významnú záťaž pre pacientov, zdravotníkov a celý zdravotnícky systém. Medzi najčastejšie psychologické reakcie na chronické ochorenia vrátane chronických rán patrí depresia, úzkosť, agresivita a frustrácia neschopnosť vykonávať každodenné povinnosti. Psychologické faktory nemusia byť len

dôsledkom oneskoreného hojenia, ale môžu mať vplyv aj na hojenie rán samotných. Úzkosť a depresia majú priamy dopad na endokrinné a imunitné funkcie (15). Maddox (2012) v príspevku Účinky venózne ulcerácie nôh na kvalitu života pacientov poskytuje prehľad literatúry o kvalite života ľudí s ulcus cruris. Komplexné psychologické a sociálne účinky ulcerácie na pacienta sa však často prehládajú, pretože zdravotník sa zameriava predovšetkým na klinické aspekty starostlivosti o rany. Táto práca identifikuje dôležitosť akceptácie holistickeho prístupu k starostlivosti o pacientov s venóznymi vredmi na nohách s cieľom zlepšiť výsledky terapie a kvalitu života (16). Personoon et al. (2004) v metaanalýze Vředy na nohách poskytuje prehľad ich vplyvu na každodenný život. Zámerom bolo získať informácie o vplyve vředov na nohách na každodenný život pacienta, ako je opísané v kvantitatívnych a kvalitatívnych štúdiách. Do analýzy bolo celkovo zahrnutých 37 štúdií. Všetky štúdie uvádzajú, že vředy na nohách predstavujú hrozbu pre fyzické fungovanie. Okrem toho sa uvádza negatívny vplyv na psychologické fungovanie, v menšej miere aj na sociálne fungovanie. Hlavnými obmedzeniami sú bolesť a nehybnosť, po ktorých nasleduje porucha spánku, nedostatok energie, obmedzenia v práci a voľnočasových aktivitách, starosti a frustrácie, nedostatok sebaúcty. Pacienti majú výrazne horšiu kvalitu života v porovnaní so zdravými ľuďmi. Nakoniec pacienti uvádzali aj problémy s následnou liečbou, náznaky nedostatočnej liečby bolesti. Tým, že majú negatívny dopad na život pacienta znamená, že mnohí pacienti trpia dlhší čas. Táto skutočnosť zdôrazňuje potrebu zamerať sa v starostlivosti o pacienta na aspekty kvality života a nevyhnutný je rozvoj programov komplexnej starostlivosti (17).

Diskusia

Chronické ochorenie ulcus cruris venosum výrazným spôsobom zasahuje do života človeka a ovplyvňuje všetky jeho dimenzie

života – fyzickú, psychickú, emocionálnu. Z hľadiska vplyvu na bežné denné aktivity ide predovšetkým o vplyv na pracovné, voľnočasové aktivity. Život pacientov je negatívne ovplyvnený nielen fyzickými a funkčnými symptómami, ale aj depresiou, úzkosťou, únavou a poruchami spánku. Chronická choroba sa prejavuje dlhotrvajúcim, často celoživotným priebehom. Vo výskume Ivanovej (2017) Fyzické, funkčné a emocionálne aspekty života pacientov s diagnózou ulcus cruris venosum zameranom na zmapovanie vybraných aspektov kvality života bola ako najvýraznejší problém identifikovaná bolesť u 92,38 % pacientov, vo funkčnej oblasti života obťažuje pacientov na začiatku liečby najviac pocit obmedzenia vo výkone bežných aktivít, čo potvrdilo 67,62 % opýtaných. V emocionálnej oblasti dominuje na začiatku liečby pocit napätia vo vzťahu s rodinou, túto skutočnosť uviedlo 47,62 % respondentov (18). Psychická reakcia na dané ochorenie je ovplyvňovaná kvalitou dostupnej rodinnej podpory. Vondráčková (2014) zdôrazňuje, že toto ochorenie ovplyvňuje aj životný štýl a spoločenský život. Schmitz (2011) v štúdií Informačné potreby ľudí trpiacich žilovým vredom na nohách podčiarkuje, že informácie súvisiace s pacientom sú orientované na potreby. Hlavným cieľom pacientov je zvládať každodenný život a naučiť sa žiť s chronickým ochorením (19).

Záver

Vředy predkolenia sú jedným z najbežnejších medicínskych problémov. Efektívna liečba si vyžaduje presnú diagnózu a úzku interdisciplinárnu spoluprácu. Pri terapii ulcus cruris je nutná dôkladná znalosť etiológie, klinického obrazu, diagnostiky a základných terapeutických postupov jednotlivých typov vředov. V neposlednom rade zohráva v procese hojenia ulcus cruris veľmi dôležitú úlohu pacient, pretože bez jeho dôvery a aktívnej spolupráce možno len ťažko dosiahnuť adekvátny úspech.

LITERATÚRA

- Hlinková E, Nemicová J, Huřo E. Management chronických rán. Praha: Grada Publishing, a. s. 2019; 231 s.
- Cibulková M. Ošetrovanie pacienta s ulcus cruris v domácnosti – praktické skúsenosti. Revue medicíny v praxi. 2013;11(3):25-26.
- Pěč J. Silne secernujúci vred predkolenia. Revue medicíny v praxi. 2013;11(4):29-30.

- Vondráčková D. Bolesti u bércoých vředů a jejich léčeni. Med. praxi. 2014;11(4):155-158.
- Otrubová J. Ulcus cruris – možnosti využitia vlhkej terapie. Revue medicíny v praxi. 2013;11(1):21-22.
- Hnátek L. Farmakoterapie chronického žilního onemocnění. Med. praxi. 2014;11(4):159-163.
- Kožuřchová M, et al. Manažment domácej ošetrovateľskej

starostlivosti 1. Martin: Osveta;2019. 373 s.

- Dobosonyová A, Jankechová M, Mazanová D. Využitie moderného terapeutického krytia v starostlivosti o rany. Mladá Fronta. 2016;12(1-2):40-41.

**Ďalší literatúra u autorok
a na www.dermatologiepropraxi.cz**

Klinicky viditelné zlepšení u pacientky s lichen planopilaris

MUDr. Nadezhda Vidolova Brabcová

Klinika preventivní dermatologie s. r. o., Praha

Lichen planopilaris (LPP) je zánětlivá, primárně cicatriciální alopecie, při níž je ztráta vlasů klinicky patrná a bohužel zůstává nevratná. Cílem léčby je zastavit proces jizvení, zmírnit příznaky a zabránit dalším relapsům. Někdy můžeme také zvolit přidání léčby, která stimuluje růst vlasů nepostížených LPP, aby alopetické oblasti byly méně viditelné. V této kazuistice popisují případ pacientky, u které jsme dosáhli nejen remise LPP, ale i klinicky viditelného zlepšení.

Klíčová slova: lichen planopilaris, hydroxychloroquine, minoxidil.

Clinical improvement in a patient with lichen planopilaris

Lichen planopilaris (LPP) is an inflammatory, primary cicatricial alopecia where hair loss is clinically evident and unfortunately remains irreversible. The goal of treatment is to stop the scarring process, reduce symptoms, and prevent further outbreaks of inflammation. Sometimes we can also choose to add treatments that stimulate the growth of hair not affected by this entity, to help alopecic areas to be less visible. In this case report I describe a patient in whom we achieved not only remission of LPP but also clinically visible improvement.

Key words: lichen planopilaris, hydroxychloroquine, minoxidil.

Popis případu

Pacientkou prezentovanou v kazuistice je 61letá žena, která se v době vzniku kožního onemocnění s ničím neléčila a nepoužívala žádnou chronickou medikaci. Dle anamnézy pacientka v minulosti trpěla ledvinovou kolikou, ale v době kožního vyšetření již neměla potíže. Dále pacientka udávala alergii na nikl. V rodinné anamnéze nikdo netrpěl žádnou kožní chorobou.

První projevy se objevily v roce 2004 v době výrazného emočního stresu a pacientka je popisovala jako šupiny ve vlasech vyskytující se centrálně nad čelem, které se následně sloupily a poté začaly vlasy hojně padat. Pacientka popisovala výrazné svědění pokožky hlavy. V roce 2009 pacientka podstoupila vyšetření v jiné kožní ambulan-

ci, kde dle pacientky nebyla nasazena léčba a nebyla uzavřena diagnóza. Potíže pacientky se svěděním pokožky hlavy a vypadáváním vlasů pokračovaly, ale kvůli osobním důvodům a nedostatku času nenavštěvovala další kožní ambulance až do r. 2017, kde po vyšetření pacientka dostala k léčbě doplňky stravy, volně prodejné tonikum na podporu růstu vlasů a přípravek s obsahem beta-methasonu a kyselinu salicylovou k lokálnímu použití. Posledně zmiňovaný přípravek pacientka sama vysadila kvůli výraznému pálení pokožky hlavy. Vzhledem k selhání léčby pacientka přestala docházet na dané pracoviště.

V 5/2021 pacientka poprvé navštívila naši ordinaci. Klinicky bylo pozorováno prořídnutí kštice s rozsáhlými splývajícími alopetický-

mi ložisky, zejména parietálně a temporálně, trakční test byl negativní (obr. 1., 2., 3.). Trichoskopicky byla patrná perifolikulární hyperkeratóza a erytém, ztráta folikulárních ostí, bílá cicatriciální pokožka.

Vzhledem k tomu byla diferenciatně diagnosticky vzata v úvahu jizvící alopecie, konkrétně lichen planopilaris.

Pro následné histopatologické vyšetření byly provedeny 2 biopsie z okrajů alopetických ložisek, které byly zpracovány v horizontálních a vertikálních řezech. Histologicky byla v okolí dvou folikulů naznačena koncentrická fibróza, perivaskulární lymfocytární infiltrát a indukce až ztráta mazových žláz. Nález byl spíše diskretní, ale i přesto kompatibilní s diagnózou jizvící alopecie v rámci lichen planopilaris.



MUDr. Nadezhda Vidolova Brabcová
Klinika preventivní dermatologie, Praha
nadezhda.brabcova@gmail.com

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(2):94-96

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 8. 3. 2023

Obr. 1–3. Prořídnutí kštice s rozsáhlými splyvájícími alopetickými jizvívými ložisky. Patrné známky zánětu – perifolikulární erytém a deskvamace

Následně bylo provedeno imunologické vyšetření (ANA, ENA), kde nebyla zjištěna žádná patologie. V základních krevních odběrech, kromě zvýšeného cholesterolu (5,58 mmol/l) a glukózy (6,3 mmol/l), byly ostatní parametry v mezích normy. V červnu 2021 byla zahájena terapie lokálním kortikoidem clobetasole propionate 0,05% 2× denně, celkově isotretinoin v dávce 10 mg/den. Jako hepatoprotektiva byla zahájena Lagosa 2× denně. V prosinci 2021 pro selhání léčby isotretinoinem byla celková léčba přerušena a po oftalmologickém vyšetření nově zahájena hydrochycoroquinem v dávce 400 mg/den. Dále byl nově zahájena i celková léčba minoxidilem v dávce 0,5 mg/den. V květnu 2022 pro zlepšení lokálního

nálezu, zmírnění perifolikulární hyperkeratózy a erytému byl hydrochycoroquin snížen na 200 mg/den a lokální léčba také snižena na 3× týdně. Pro dobrou toleranci byl celkový minoxidil navýšen na 0,75 mg/den. Po této kombinované terapii, kterou pacientka dobře tolerovala, vypadávání vlasů dále nepostupovalo. Zajímavé bylo, že v prosinci 2022 bylo přítomno i viditelné zlepšení kvality vlasů a pacientka cítila zpevnění svých vlasů a udávala, že vypadávání je zcela minimální (obr. 4., 5., 6.).

Diskuze

LPP je primární lymfocytární jizvící alopecie, která se vyskytuje zejména u mladých

dospělých žen, i když věkové rozmezí je široké. Může postihnout i muže. Etiopatogeneze není známá. Předpokládá se, že jde o cytotoxickou autoimunitní reakci na neznámý antigen nacházející se ve vlasových folikulech (1). Klinicky je patrná tvorba jednotlivých nebo mnohčetných alopetických ložisek, které se mohou vyskytovat kdekoli ve kštici. Někdy je ztráta vlasů spíše difúzní (2). Objektivně se někdy pozoruje i ztráta ochlupení na jiných částech těla, jako jsou obočí, řasy, oblasti axil a třísel. Dále se může objevit kožní, nehtový a slizniční lichen planus (2). K určení diagnózy se používají dvě metody – trichoskopie a biopsie s následným histopatologickým rozbořením (3). Trichoskopicky typicky vidíme úbytek vla-

Obr. 4–6. Zlepšení kvality a hustoty vlasů. Chybí známky aktivního onemocnění

SDĚLENÍ Z PRAXE

KLINICKY VIDITELNÉ ZLEPŠENÍ U PACIENTKY S LICHEN PLANOPILARIS

sových folikulů, perifolikulární deskvamace, perifolikulární erytém jako příznak aktivního onemocnění a podlouhlé, rovnoběžně orientované cévy (4). K histologickému vyšetření není vhodný vzorek biopsie z jizvící části kožního nálezu, ale z aktivního okraje. Histologicky se popisují zánětlivé lymfocytární infiltráty postihující isthmus a infundibulum vlasových folikulů, koncentrická fibroplazie s následnou destrukcí a vazivovou přeměnou folikulů ve fibrózní pruh, ztráta mazových žláz (2).

Lichen planopilaris obvykle postupuje pomalu, ale vzhledem k nevratnosti vypadlých vlasů je preferována kombinovaná terapie s rychlým a agresivním nasazením léčiv. Ideální léčba jizvící alopecie a přesné směrnice prozatím neexistují. V první řadě se volí silně potentní kortikoidy v lokální či intralezionální formě. Lokálně se mohou na-

sadit i inhibitory kalcineurinu. K možností perorální léčby patří hydroxychloroquine, dutasteride, isotretinoin, doxycycline, pioglitazone, naltrexone (3). Cílem léčby je zastavit proces jizvení, zmírnit příznaky a zabránit další relapsy. Délka léčby by se měla řídit klinickou odpovědí a mírou relapsu. Při velmi včasné léčbě lze někdy část ztracených vlasů obnovit, jedná se spíše o výjimku, protože zpravidla jsou již přítomné nevratné jevy fibrózy a jizvení. Nicméně přidání přípravků, které podporují anagenní fázi vlasového folikulu (jako je orální či lokální minoxidil), k léčebnému režimu by mohlo pomoci maximalizovat růst zbývajících vlasových folikulů, a tím zlepšit vizuální projevy a zlepšit pocit pacienta. Lokální minoxidil je volně prodejný přípravek, který lze najít v lékárnách v tekuté formě v koncentraci 2% či 5%. Pro některé

pacienty je ale tekutá forma nevyhovující z různých důvodů, a proto v těchto případech lze použít i pěnový minoxidil. Ten se buď může předepsat na magistraliter k přípravě v lékárně anebo je volně prodejný na různých internetových stránkách (např. Amazon). Orální minoxidil není registrován na českém trhu, ale lze jej sehnat také na předpis jako magistraliter v některých lékárnách. Pacient by se měl předem podepsat, že se s off label léčbou souhlasí.

Závěr

V této kazuistice popisují případ pacientky s LPP, u které jsme dosáhly nejen remise LPP díky zahájení terapie hydroxychloroquine a intralezionálním betamethasone, ale i klinicky viditelného zlepšení díky nasazení perorálního minoxidilu.

LITERATURA

1. Lepe K, Nasserredin A, Salazar FJ. Lichen Planopilaris. [Updated 2022 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470325/>.

2. Alessandrini A, Bruni F, Piraccini BM, Starace M. Common

causes of hair loss – clinical manifestations, trichoscopy and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):629-640. doi: 10.1111/jdv.17079. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33290611.

3. Svigos K, Yin L, Fried L, Lo Sicco K, Shapiro J. A Practical Approach to the Diagnosis and Management of Classic Li-

chen Planopilaris. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(5):681-692. doi:10.1007/s40257-021-00630-7.

4. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Warszawik O, Czuwara J, Olszewska M, et al. Trichoscopy of cicatricial alopecia. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:753-758.

Předplatné 2023

Dermatologie pro praxi

Už máte předplaceno?

4 čísla/rok 2023 – 800 Kč

Získáte výtisk každého čísla pravidelně ve schránce + přístup k pdf aktuálních článků na webu ihned.



50% SLEVA

Předplatitelé do 35 let získají 50% slevu.



Supplementa a odborné publikace



Všechny články ihned ve formátu PDF



Objednávejte
www.dermatologiepropraxi.cz
předplatne@solen.cz

Závažná forma atopické dermatitidy – úspěšná léčba abrocitinibem

MUDr. Michaela Chmelíková, MUDr. Milena Tánczosová, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Atopická dermatitida je chronické zánětlivé onemocnění kůže, které postihuje děti i dospělé. Vyznačuje se intenzivním svěděním, zarudnutím a šupinatěním kůže. Patogeneze atopické dermatitidy zahrnuje složité interakce mezi genetickými, imunologickými a environmentálními faktory. Inhibitory JAK jsou novou třídou léků, které se zaměřují na signální dráhu Janus kinázy (JAK), která hraje klíčovou roli v patogenezi atopické dermatitidy. Bylo prokázáno, že inhibitory JAK účinně snižují zánět u různých zánětlivých onemocnění, včetně atopické dermatitidy.

Klíčová slova: atopická dermatitida, systémová terapie, abrocitinib, mechanismus účinku.

Severe form of atopic dermatitis – Successful treatment with abrocitinib

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease that affects both children and adults. It is characterized by intense itching, redness, and scaling of the skin. The pathogenesis of atopic dermatitis involves complex interactions between genetic, immunological, and environmental factors.

JAK inhibitors are a new class of drugs that target the Janus kinase (JAK) signaling pathway, which plays a key role in the pathogenesis of atopic dermatitis. JAK inhibitors have been shown to effectively reduce inflammation in a variety of inflammatory diseases, including atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, systemic treatment, abrocitinib, mechanism of action.

Úvod

Atopická dermatitida (AD) je multifaktoriální, chronické, zánětlivé a neinfekční onemocnění kůže, kterého základní charakteristickou triádu tvoří dermatitida, xeróza a úporný pruritus. Patří proto mezi onemocnění s významným negativním dopadem na kvalitu života. V dospělosti postihuje mezi 1–3 % světové populace, v dětském věku dokonce 15–20 % (1). Pro onemocnění je charakteristický začátek projevů v dětství, mnohdy doprovázený rozvojem polyvalentních alergií, alergické rhinitidy a astmatu.

U většiny případů se atopická dermatitida manifestuje v prvních třech letech života, kdy u 70 % případů dojde před dosažením do-

spělosti k úplné spontánní remisi a u zbylých naopak onemocnění přetrvává do dospělosti většinou ve formě remisí a relapsů (2).

Mezi základní klinické příznaky AD patří erytém, edém, papuly, lichenifikace, exkoriace, mokvání a vznik krust. Pruritus je klíčovým a dominantním rysem AD a generuje komorbidity, jako je ztráta spánku a psychická úzkost, a vytváří tak nepřetržitou zátěž pro pacienty, rodiče a ostatní členy rodiny.

Patofyziologie AD není stále zcela objasněna, i dnes se opíráme o 2 hypotézy týkající se vzniku zánětu, který vede k rozvoji tohoto onemocnění. Dle první hypotézy není imunitní systém pacienta správně stimulován, Th1 lymfocyty jsou upozaděny. Zůstává proto

v převaze exprese Th2 lymfocytů, tedy i IL-4 a IL-13, které jsou patognomické pro atopickou dermatitidu. Dochází ke vzniku alergického zánětu a sekundárně hraje roli porušení epiteliální funkce. Základem druhé hypotézy je porucha kožní bariéry, která vede k imunologické dysregulaci a následně ke vzniku zánětu (2, 3).

K základním principům terapie u pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou patří terapie kombinována s cílem zrychlit dosažení remise a omezit nežádoucí účinky léčby. V zásadě máme k dispozici dvě základní způsoby terapie: lokální a systémovou. Mezi varianty lokální terapie patří kortikosteroidy či topické imunomodulátory (tacrolimus, pimekrolimus), vždy v kombina-

ci s emoliens. Ke konvenčním systémovým léčebným postupům užívaných v současné době řadíme fototerapii UVB 311 nm, systémovým lékem první volby je cyklosporin. Dále off-label terapie nabízí využití i jiných imunosupresiv (systémové kortikoidy, methotrexát, azathioprin nebo jako alternativa mykofenolát mofetil). K dispozici máme již nyní i cílenou biologickou léčbu dupilumabem či cílenou léčbu malými molekulami, inhibitory janus kináz.

Popis případu

Naším pacientem je 36letý pacient, nekuřák, s těžkou formou atopické dermatitidy, kterou trpí od dětství. Pacient pozoroval období remise v průběhu puberty až do svých 32 let.

V osobní anamnéze má pacient familiární hypercholesterolemii na terapii statiny, z atopických komorbidit alergie na prach, pyl a roztoče, dále asthma bronchiale na terapii a oftalmologické komplikace – recidivující keratokonjunktivitidy.

Na naší kliniku se dostavil pro zhoršení dermatitidy a úporný pruritus. V minulosti byl léčen lokálními kortikosteroidy i lokálními inhibitory kalcineurinu, opakovaně mu byly aplikovány parenterálně kortikoidy vždy pouze s přechodným efektem. Na jiném pracovišti mu byl nasazen celkově prednison v dávce 20 mg/d, který užíval přes rok bez uspokojivého efektu.

Na naší klinice jsme mu nasadili cyklosporin, který užíval 7 měsíců. Ze začátku byl efekt výborný, poté však postupně došlo ke generalizaci projevů a i přes maximální dávky cyklosporinu 5 mg/kg/den byla terapie bez výraznějšího efektu. Nově si pacient stěžoval i na bolesti břicha, únavu, hyperplazii dásní a v neposlední řadě měl pacient po navýšení dávek tranzientní elevaci renálních parametrů. Pacienta jsme proto indikovali k nasazení dupilumabu – toho času jediné schválené moderní terapii AD. Terapie dupilumabem byla bez výraznějšího efektu, pacienta stále trápil úporný pruritus, poruchy spánku, na integumentu byly patrné generalizované projevy atopické dermatitidy. Pacienta stav výrazně obtěžoval po fyzické i psychické stránce.

Jelikož pacientovi selhala i moderní biologická léčba, stal se vhodným kandidátem k zahájení terapie JAK-inhibitorem – abrociti-

nibem. Terapie byla zahájena ve standardním dávkovacím schématu – 200 mg perorálně jedenkrát denně, vstupně měl EASI 30,8, DLQI 14 a NRS pruritus 7 (Obr. 1). Dle pacienta byl efekt znatelný již po 48 hodinách po užití první tablety abrocitinibu, kdy cítil kompletní úlevu a pruritus vymizel. Pacient přišel na první kontrolu po 4 týdnech a došlo k výraznému klinickému zlepšení projevů atopického ekzému (Obr. 2). EASI skóre bylo 0,4, DLQI 0 a NRS pruritus 0. Nyní pacient nadále pokračuje v terapii, užívá abrocitinib již 8 měsíců, efekt léčby nadále přetrvává, dobře ji toleruje, cítí se výborně. Dle pacienta jeho kvalita života nebyla nikdy na tak dobré úrovni, jako při terapii abrocitinibem. Lokální kortikosteroidy již neaplikuje. Žádné vedlejší účinky jsme nezpozorovali.

Diskuze

Ačkoliv atopická dermatitida není život ohrožující onemocnění, značně negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů. Patří mezi nejčastější chronické zánětlivé dermatózy neinfekčního charakteru a její léčba ale i patogeneze je stále předmětem výzkumu. Cílem léčby atopické dermatitidy je dosažení dlouhodobé remise s minimálním množstvím nežádoucích účinků podávaných léčiv. Léčba je dlouhodobá a vyžaduje dobrou vzájemnou spolupráci lékaře a pacienta. Atopickou dermatitidu můžeme dle tíže onemocnění léčit lokálními přípravky či,

v těžších případech, kombinací s celkově podávanými preparáty.

Jedinou schválenou celkovou léčbou atopické dermatitidy je cyklosporin (2). Při jeho užívání pozorujeme rychlý nástup účinku, avšak v praxi se setkáváme s možnými vedlejšími účinky (např. infekční komplikace, dekompenzace arteriální hypertenze, nauzea, elevace renálních parametrů aj.), celková doba nepřetržitého podávání by neměla překročit dva roky (2, 3). Další, off-label, možnosti v terapii je metotrexát, mykofenolát mofetil či azathioprin.

I přesto, že konvenční imunosupresivní terapie vykazují účinnost při AD, jejich rutinní použití je omezeno často neadekvátním efektem na onemocnění a četnými vedlejšími účinky.

Na základě intenzivního výzkumu a díky lepšímu porozumění etiopatogeneze AD máme k dispozici nejen konvenční imunosupresivní systémovou terapii, ale nově i cílenou léčbu malými molekulami a cílenou biologickou terapii dupilumabem, které prokázaly významné snížení klinické závažnosti s dobrým bezpečnostním profilem.

První schválené biologikum v léčbě AD je již zmíněný dupilumab, lidská monoklonální protilátka proti alfa řetězci receptoru interleukinu (IL) 4, který blokuje signální dráhy IL-4 a IL-13. Indukční dávka dupilumabu u dospělých pacientů spočívá v subkutánní aplikaci 600 mg (dvě injekce po 300 mg) v 0. týdnu a dále pak následuje udržovací dávka 300 mg každé 2 týdny (5).

Obr. 1. Stav před nasazením abrocitinibu



Obr. 2. Stav po 4 týdnech užívání abrocitinibu



U některých pacientů se efekt bohužel nedostaví či s postupem času dochází ke ztrátě léčebného účinku. Proto další variantou v léčbě středně těžké a těžké AD jsou systémové inhibitory Janus kináz (JAK). Janus kinázy jsou skupinou intracelulárních receptorů, které zprostředkovávají signalizaci cytokinů a některých hormonů. Jejich zvýšená aktivita je přítomna u mnoha zánětlivých onemocnění včetně atopické dermatitidy (6). Mezi JAK inhibitory schválené pro léčbu AD patří baricitinib (inhibitor JAK1/2), upadacitinib a abrocitinib (inhibitory JAK1).

Abrocitinib, firemním názvem Cibinqo, reverzibilně a selektivně inhibuje JAK1 uvnitř buňky, díky tomu dochází ke snížení tvorby prozánětlivých cytokinů (IL-4, IL-13, IL-22,

IL-31 aj.) účastníků se patogeneze atopického ekzému. Výhodou selektivní inhibice JAK1 je snížení rizika neutropenie či anémie na rozdíl od léčiv, která blokují i ostatní JAK inhibitory (7).

Abrocitinib je charakteristický rychlým nástupem účinku a perorálním podáváním, je tedy příjemnou variantou i pro pacienty, kteří nejsou ochotni si aplikovat injekce (8). V registračních studiích MONO-1 a MONO-2 a také v kombinované terapii ve studii COMPARE dobrá (8) u pacientů se středně těžkou a těžkou atopickou dermatitidou byl pozorován velmi uspokojivý efekt, došlo nejen ke zlepšení klinického obrazu atopické dermatitidy ale i k prokazatelnému snížení pruritu, léčba abrocitinibem byla dobře tolerována.

Celkově představují inhibitory JAK slibnou novou možnost léčby atopické dermatitidy, ale k plnému pochopení jejich bezpečnosti a účinnosti jsou zapotřebí další studie z reálné klinické praxe.

Závěr

Prezentovaná kazuistika ukazuje, že terapie těžké formy atopické dermatitidy zůstává, i přes neustálý výzkum nových léčiv, náročná a průběh samotného onemocnění je nevyzpytatelný. Popis případu našeho pacienta demonstruje, že i po selhání biologické léčby je pro pacienty nová naděje ve formě cílené léčby malými molekulami nejen s rychlým nástupem účinku ale i dobrým bezpečnostním profilem.

LITERATURA

1. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66:8-16.
2. Tánčosová M. Závažné formy atopické dermatitidy – aktuální stav, možnosti a perspektivy terapie v České republice. *Farmakoterapeutická revue.* 2020;5(3):256-262.
3. Ciclosporin – souhrn údajů o přípravku [Internet]. Available from: www.sukl.cz.
4. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:4130.
5. Dupixent – souhrn údajů o přípravku [Internet]. Available from: www.sukl.cz.
6. Nakashima, Chisa et al. "Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors." *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology.* 2022;71(1):40-46.
7. Samuel C, Cornman H, Kambala A, Kwatra SG. A Review on the Safety of Using JAK Inhibitors in Dermatology: Clinical and Laboratory Monitoring. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(3):729-749.
8. Cibinqo – souhrn údajů o přípravku [Internet]. Available from: www.sukl.cz.



VYSÍLÁME PODCASTY

www.solen.cz

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



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



Právní aspekty zaměstnávání osob se zdravotním postižením



Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví – praktické otázky a odpovědi



Onemocnění srdce, nebo rozvinutí stresové reakce v panickou poruchu?



Děti a zdravotní rizika při cestách do zahraničí



Paliativní medicína – sdělení nepříznivé zprávy



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

Kůže jako zrcadlo duše – adolescentní pacient s těžkou formou atopické dermatitidy úspěšně léčený dupilumabem

MUDr. Michaela Nováková

Dermatovenerologická klinika FNB a 2. LF UK, Praha

Dermatovenerologická ambulance IKEM, Praha

Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic inflammatory skin disorder of childhood and adolescence. AD is associated with comorbidities such as asthma, food allergy, allergic rhinitis, mental disorders and skin infections. AD affects physical, psychological and social health, well-being and interpersonal relationships, leading to high levels of psychological stress. AD, thus, has an impact on the physical, social, school, mental and family aspects of adolescents' lives and is associated with several psychiatric disorders. In this case report, we describe successful treatment of severe AD in an adolescent male with dupilumab.

Klíčová slova: atopická dermatitida, kvalita života, adolescent, komorbidita, dupilumab.

The skin as a mirror of the soul: successful treatment of severe atopic dermatitis in an adolescent male with dupilumab

Atopická dermatitida (AD) je nejčastější chronické kožní onemocnění v pediatrické populaci. AD je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje celé řady komorbidit, včetně asthma bronchiale, potravinových alergií, alergické rhinitidy, psychiatrických a infekčních onemocnění. AD ovlivňuje fyzické, psychické a sociální zdraví, pohodu a mezilidské vztahy, což vede k psychickému stresu. AD má tedy dopad na fyzické, sociální, školní, duševní a rodinné aspekty života dospívajících a je spojena i s některými psychiatrickými onemocněními. Zde popisujeme případ adolescentního pacienta s těžkou formou AD, úspěšně léčeného dupilumabem.

Key words: atopic dermatitis, quality of life, adolescent, comorbidities, dupilumab.

Úvod

Atopická dermatitida (AD) je nejčastější chronické kožní onemocnění v pediatrické populaci. Celosvětová prevalence AD se zvyšuje ve všech věkových kategoriích. Postihuje až 20 % dětí, 16 % adolescentů (≥ 12 až < 18 let) a 10 % dospělých. Různé faktory, včetně poruchy kožní bariéry, sníženého množství antimikrobiálních peptidů, vrozené imunologické dysbalance (zvýšený počet Th2 lymfocytů) a genetické predispozice, se podílejí na patogenezi AD (1, 2). Středně těžká až těžká forma AD se vyskytuje u 1/3 adolescentů a často je spojena s atopickými i neatopickými komorbiditami. Adolescentní

AD představuje pro pacienty významnou zátěž s negativním ovlivněním kvality života v důsledku chronických, recidivujících svědivých kožních projevů a poruch spánku. Navíc je často spojena s problémy při navazování sociálních vztahů, při udržování studijního výkonu, s šikanou, s depresí, s úzkostí a sebevražednými myšlenkami. Léčba středně těžké až těžké AD u adolescentů může být velmi náročná (1).

Popis případu

Naším pacientem je 18letý (ročník 2005) mladý muž s těžkou formou AD, který je v péči naší kliniky od roku 2022.

Anamnéza

Rodinná anamnéza je pozitivní, dědeček (otec matky) trpí těžkou formou atopické dermatitidy. V osobní anamnéze se kromě výše zmiňované AD vyskytují obstrukční bronchitidy, diagnóza asthma bronchiale nebyla potvrzena. Pacient během svého života neprodělal žádné operační výkony. Má četné potravinové alergie – vejce, drůbeží maso, ryby, ořechy, tropické ovoce a histaminovou intoleranci. Lékové alergie neguje. V chronické medikaci má antihistaminika (desloratadin), která užívá při potížích s AD nebo alergií. Abúzus – nekouří, alkohol nepije. Studuje střední školu automobilní a informatiky, žije s rodiči.

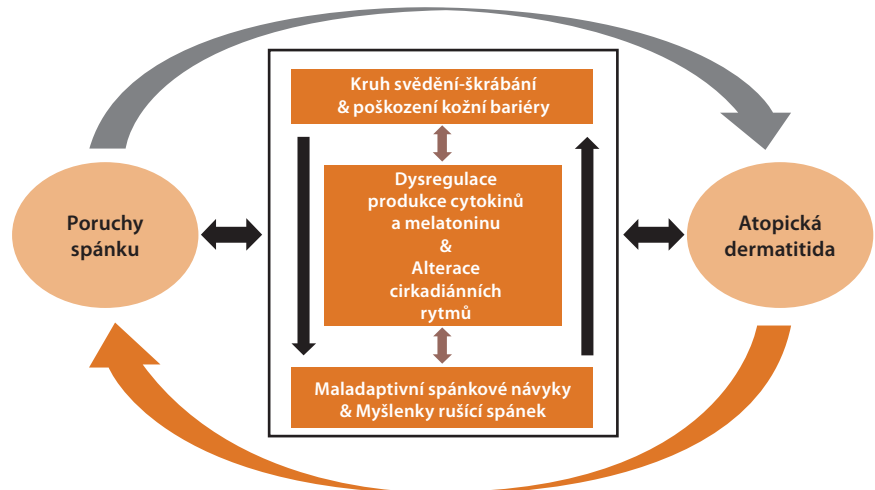
Nynější onemocnění

Pacient trpí těžkou formou AD od kojenického věku (3. měsíc života), iniciálně v predilekčních lokalizacích, se střídáním remisí a exacerbací. V posledních 2 letech udává zhoršení AD, a to zejména v souvislosti se stresem ve škole. Projevy ekzému byly nejvýraznější na nejviditelnějších částech těla, a to v oblasti obličeje, uší a krku. Nález byl komplikován recidivujícími bakteriálními infekcemi a mokváním. Pacient byl stigmatizován, často se vyhýbal školní docházce i sportovním aktivitám, měl poruchy spánku. Byl terčem vtipů a zvědavých pohledů od jeho vrstevníků. Na podzim loňského roku (2022) byl odeslán od ošetřujícího dermatologa a alergologa na naši kliniku ke zvážení zahájení biologické léčby. Maximalizovaná lokální terapie (kortikosteroidní terapie v proaktivním režimu, topické kalcineurinové inhibitory, promazávání emoliencii, olejové koupele) nevedla ke kontrole onemocnění. Balneofototerapie (UVB 311 nm, 40 sezení 2020, 30 sezení 2021) byla vždy pouze s krátkodobým efektem. Vzhledem k těžké formě AD a splnění indikačních podmínek byla v listopadu 2022 zahájena biologická léčba dupilumabem. V době zahájení biologické léčby bylo skóre EASI (Eczema Area and Severity Index) 22.1, BSA (body surface area) 20, DLQI (dermatology life quality index) 14, NRS (numerical rating scale) svědění 7, NRS spánek 3, celkové IgE 4988 kU/l. Kožní nález se výrazně zlepšil již po 1. aplikaci dupilumabu a taktéž došlo k úlevě od svědění. Skóre EASI kleslo po 16 týdnech na 3.1, BSA 4, DLQI 2, NRS svědění 2, NRS spánek 0. Pacient je se zavedenou biologickou léčbou velmi spokojen, aplikace zvládá bez obtíží, terapii toleruje bez nežádoucích účinků. Pacientovi se výrazně zlepšila kvalita života, při poslední kontrole s nadšením sděloval, jak byl po 2 letech na lyžařském pobytu a v bazénu a jak moc si to užil, což si v minulosti vzhledem k těžkým projevům ekzému, bolesti a pálení kůže nemohl dovolit.

Diskuze

AD je asociována s poruchami spánku. Objevují se u 47% až 80% dětí a dospívajících s AD, což je v porovnání s běžnou populací výrazně více (10% až 41%). Poruchy spánku jsou širokým pojmem zahrnujícím obtížné

Obr. 1. Předpokládané mechanismy řídicí vztah atopické dermatitidy a poruch spánku (3)



Obr. 2. Fotografie 11/2022 vs. 3/2023

Archiv dermatovenerologická klinika FNB a 2. LF UK



Obr. 2. Fotografie 11/2022 vs. 3/2023

Archiv dermatovenerologická klinika FNBr a 2. LF UK



usínání, mělký spánek, časté noční probouzení, předčasné ranní probouzení a specifické poruchy spánku (např. syndrom obstrukční spánkové apnoe). Poruchy spánku jsou častější u dětí a dospívajících než u dospělých s AD. Děti a dospívající s AD nejčastěji uvádějí obtížné usínání, opakované noční probouzení a nadměrnou denní ospalost. Se zvyšující se závažností AD se současně také zvyšuje prevalence a závažnost poruch spánku. Během exacerbace AD se poruchy spánku objevují u 83 % dětí a dospívajících. Poruchy spánku mohou významně ovlivnit kvalitu nejen jejich života, ale také dalších členů rodiny. Každodenní narušení spánku vede ke změnám nálady, zhoršení studijního výkonu, hyperaktivitě, nepozornosti, poruchám chování a ovlivnění růstu (3). U dětí a dospívajících s AD, zejména těch s její těžkou formou, poruchami spánku a dalšími komorbiditami, se častěji objevují bolesti hlavy (4, 5).

Prevalence stresu, deprese a sebevražedných myšlenek u adolescentů s AD byly 59,1 %, 27,8 % a 13,9 % (6). Předpokládaným mechanismem, který by mohl vysvětlit souvislost mezi AD a psychiatrickými onemocněními, je nadměrná aktivita osy hypothalamus-hypofý-

za-nadledviny (HPA) a sympatického nervového systému (SNS) (7).

Rodičovské představy a vnímání AD (symptomů, léčby...) u jejich dítěte mohou mít dopad na kvalitu života celé rodiny. Zdá se, že vysoké nároky na péči o děti trpící AD zvyšují úzkost, depresi, frustraci a únavu rodičů, která se zároveň projevuje jejich přehnanou péčí a ochranou. Rodiče mají často obavy ze spouštěcích faktorů, které vedou k exacerbaci ekzému a také z bezpečnosti dlouhodobého užívání topických kortikosteroidů. Kvůli tomuto strachu často hledají alternativní terapii s nejistým nebo pochybným účinkem a vynaložením nemalých finančních prostředků. Rodiče považují za hlavní faktory podílející se na rozvoji AD dědičnost (70,7 %) a vnější faktory (64 %). Vnímání dědičnosti jako hlavního faktoru může vést k obviňování sebe sama, negativnímu sebepojetí a zvýšenému riziku úzkosti a deprese. A naopak u vnějších faktorů (např. městské prostředí) mohou mít rodiče pocit bezmocnosti. Zhoršení kvality života dětí koreluje se zhoršením kvality života rodiny. Rodiče i pacienti potřebují být edukováni o AD, léčebných možnostech a důsledné péči o kůži. Lékaři se dnes často setkávají s mylně

informovanými rodiči a pacienty. Důvodem je především spousta informací na internetu, které ovšem ve většině případů nejsou důvěryhodné, odborné a přínosné (8).

AD je spojena s vyšším rizikem rozvoje dalších projevů atopie (atopické komorbidity), včetně asthma bronchiale, alergické rinitidy, potravinových alergií a konjunktivitidy, které u našich pacientů vidáme nejčastěji. Časný nástup AD je považován za rizikový faktor jakéhokoliv atopického onemocnění, zvláště pokud kožní projevy přetrvávají, existuje senzibilizace na více alergenů a je pozitivní rodinná anamnéza. K neatopickým komorbiditám řadíme psychiatrické, infekční, endokrinní, autoimunitní (alopecie areata), kardiovaskulární a metabolická onemocnění (hypertenze, nadváha, obezita, dyslipidémie). Komorbidity bychom neměli podceňovat, obzvláště u dětí a dospívajících, a měly by být vždy zohledněny při výběru léčby, protože určité typy léčby mohou vést ke snížení či zvýšení jejich rizika (9, 10).

Závěr

AD má negativní dopad na kvalitu života i psychické zdraví adolescentů, což potvrzuje i vyšší prevalence deprese, úzkosti, stresu, poruch spánku a sebevražedných myšlenek (6). Zhoršení kvality života koreluje s tíží a chronicitou AD (11). Chronické poruchy spánku mohou zvýšit riziko kardiovaskulárních, metabolických a psychiatrických onemocnění (3). Dermatologové by se měli u adolescentů zaměřit na tyto symptomy, zejména u těch se středně těžkou až těžkou formou AD (12). Pruritus a poruchy spánku mají největší vliv na zhoršení kvality života a právě díky terapii dupilumabem dochází k výraznému zlepšení či úplnému vymizení těchto obtíží a zlepšení kvality života pacientů a jejich rodinných příslušníků (1, 3, 7, 13). Dupilumab je bezpečnou a dlouhodobě účinnou léčbou AD, což potvrzují i publikovaná data z klinických studií (14).

Článek vznikl za podpory společnosti
sanofi-aventis, s. r. o.

MAT-CZ-2300449-1.0-04/2023

LITERATURA

1. Stingeni L, Bianchi L, Antonelli E, et al. DADA – Dupilumab for Atopic Dermatitis of the Adolescence Study Group. Moderate-to-severe atopic dermatitis in adolescents treated with dupilumab: A multicentre Italian real-world experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(8):1292-1299. doi: 10.1111/jdv.18141. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35412683; PMCID: PMC9542087.
2. Xie QW, Dai X, Tang X, Chan CHY, Chan CLW. Risk of Mental Disorders in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol*. 2019;10:1773. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01773. PMID: 31447731; PMCID: PMC6691144.
3. Bawany F, Northcott CA, Beck LA, Pigeon WR. Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1488-1500. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.007. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33321263; PMCID: PMC9026738.
4. Manjunath J, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and headaches throughout childhood and adolescence—A longitudinal birth cohort study. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(4):780-786. doi: 10.1111/pde.14607. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33931896.
5. Silverberg JI. Association between childhood eczema and headaches: An analysis of 19 US population-based studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):492-499.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.020. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26329510; PMCID: PMC5216169.
6. Teixeira C, Garcia MJ, Freitas A, Silva H. Impact of Atopic Dermatitis on the Mental Health of Adolescents – Literature Review. *Med. Sci. Forum* 2022, 16, 8. <https://doi.org/10.3390/msf2022016008>.
7. Mesjasz A, Zawadzka M, Chałubiński M, Trzeciak M. Is Atopic Dermatitis Only a Skin Disease? *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:837. <https://doi.org/10.3390/ijms24010837>
8. Siafaka V, Zioga A, Evrenoglou T, et al. Illness perceptions and quality of life in families with child with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(6):603-611. doi: 10.1016/j.aller.2020.03.003. Epub 2020 May 20. PMID: 32446783.
9. Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, et al. Current Insights into Atopic March. *Children (Basel)*. 2021;8(11):1067. doi: 10.3390/children8111067. PMID: 34828780; PMCID: PMC8620020.
10. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, et al. Comorbidities of atopic dermatitis—what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol*. 2023;S0091-6749(22)01653-0. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.002. Epub ahead of print. PMID: 36621338.
11. Ezzedine K, Shourick J, Merhand S, et al. Impact of Atopic Dermatitis in Adolescents and their Parents: A French Study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(17):adv00294. doi: 10.2340/00015555-3653. PMID: 33021321; PMCID: PMC9274931.
12. Fishbein AB, Cheng BT, Tilley CC, et al. Sleep Disturbance in School-Aged Children with Atopic Dermatitis: Prevalence and Severity in a Cross-Sectional Sample. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):3120-3129.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.064. Epub 2021 May 12. PMID: 33991704; PMCID: PMC8355069.
13. Fasseeh AN, Elezbawy B, Korra N, et al. Burden of Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents: a Systematic Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 12, 2653–2668 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00819-6>.
14. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):365-383. doi: 10.1007/s40257-022-00683-2. Epub 2022 May 14. PMID: 35567671; PMCID: PMC9142443.

KNIŽNÍ NOVINKA



Marta Olejárová, Mária Filková

REVMATOIDNÍ ARTRITIDA – MODERNĚ

Revmatoidní artritida (RA) je chronické zánětlivé onemocnění kloubů autoimunitního původu. Díky své vysoké prevalenci, zdravotní závažnosti i společensko-ekonomickým dopadům jde o jednu ze stěžejních diagnóz oboru revmatologie i moderní medicíny jako takové. Intenzivní výzkum významně posunul pochopení podstaty této nemoci a odhalil intenzivní imunologické změny, k nimž dochází měsíce až roky před vypuknutím nemoci, proto jsme v posledních třech dekáдах byli svědky epochálního objevu biologické léčby, která se během relativně krátké doby stala běžnou rutinní praxí. Trvale je vyvíjen tlak na časnou diagnostiku RA, která se postupně posouvá do velmi raných stadií nemoci, kdy je šance na úspěšnou léčbu nejvyšší. Díky tomu všemu ztrácí revmatoidní artritida pomalu svůj status nebezpečného devastujícího onemocnění a prognóza revmatoidní artritidy je v éře moderní revmatologie nesrovnatelně lepší, než tomu bylo před několika málo desítkami let. Přesto ji však musíme chápat jako závažné onemocnění, jehož léčba vyžaduje prakticky celoživotní specializovanou péči, náročnou na erudici lékaře, čas a trpělivost.

Kniha z pera jedné z nejznámějších českých expertek v oboru revmatologie, MUDr. Marty Olejárové, CSc., a specialistky na problematiku preklinického stadia RA MUDr. Márie Filkové, Ph.D., se vyznačuje moderním konceptem zaměřeným na potřeby komplexní péče o toto onemocnění v běžné klinické praxi. Je určena především revmatologům, praktickým lékařům či internistům, vhodná je i pro ortopedy, lékaře rehabilitačních oborů či dermatology.

Maxdorf 2023, 304 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-751-8, Cena: 795 Kč, Formát: 154×230mm, pevná

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz

Přelomový objev aneb je možné, aby pleť stárла dvakrát pomaleji?

Mgr. Jana Kundraťová, Ph.D., MBA

NAOS Scientific Manager Czech Republic & Slovakia

Biologická evoluce některých živých organismů by mohla přinést nový vhled do etiologie stárnutí. Organismy schopné odolat extrémním podmínkám jsou příklady dokonalé evoluce z hlediska biologické odolnosti: jejich genetická adaptace selekcí pomohla přeměnit nepřátelské prostředí na prostředí optimální. Když jsou extremofilní organismy *Deinococcus radiodurans* nebo *Arthrobacter agilis* vystaveny radiaci, mohou přejít ze stavu „klinické smrti“ do procesu tzv. „vzkříšení“ prostřednictvím sebeopravy. Bylo prokázáno, že stárnutí a nemoci související s věkem (ARD) sdílejí společnou hlavní příčinu: degradaci a poškození proteinů. Zejména karbonylované proteiny lze považovat za markery a akcelerátory stárnutí a ARD a to včetně Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby, cukrovky, psoriázy a rakoviny kůže. Současný výzkum je velmi slibný a může otevřít nové terapeutické přístupy a perspektivy se zaměřením na ochranu proteomu.

Klíčová slova: stárnutí, nemoci spojené s věkem, kůže, dlouhověkost, chaperon.

Outbreaking discovery: what if skin aged twice slower?

The biological evolution of some living organisms is opening up a new path: understanding why and how we age. Organisms capable of withstanding extreme conditions are examples of perfect evolution in terms of biological robustness: their genetic adaptation by selection has helped transform a hostile environment into an optimal environment. When the extremophiles such as *Deinococcus radiodurans* or *Arthrobacter agilis* bacteria are exposed to radiation, they can transition from a „clinical death“ state to a „resurrection“ process through self-repair. It has been shown that ageing and age-related diseases (ARD) share the same cause: protein damage. Especially, protein carbonylation can be considered as marker and accelerator of ageing and it is common marker of most ARD including Alzheimer and Parkinson diseases, diabetes, psoriasis, and skin cancer. Current research is promising and may open new therapeutic approaches and perspectives by targeting proteome protection.

Key words: age, age-related diseases, skin, longevity, chaperon.

Úvod

Stárnutí je z biologického hlediska přirozený a zákonitý proces, během kterého se snižují adaptační schopnosti a ubývají funkční rezervy organismu. Také při něm dochází k hromadění poškozených, dysfunkčních nebo toxických proteinů a tichých mutací, které vedou k oxidačnímu stresu a nevratným změnám na molekulární úrovni (1). Stárnutí a nemoci související s věkem (ARD) jako Parkinsonova či Alzheimerova choroba nebo

diabetes sdílejí společnou biologickou příčinu a tím je poškození proteinů (2, 3). Proteiny jsou nejrozmanitější a strukturálně nejsložitější makromolekuly v buňce. Účastní se téměř každého aspektu života, buď přímo nebo syntézou jiných aktivních biomolekul. Jejich funkce je určena specifickým uspořádáním do trojrozměrné struktury, která je narušena buď mutacemi nebo přímým chemickým poškozením (4). Během stárnutí koreluje poškození proteomu, zejména karbonylace proteinů,

s biologickým věkem. Karbonylované proteiny tvoří agregáty, které lze považovat za markery a akcelerátory stárnutí a jsou běžnými markery většiny ARD. Karbonylace proteinů vede k celkovému stárnutí organismu a orgánů včetně kůže (5). Teorie, že karbonylace proteinů určuje stárnutí a věkem podmíněnou degeneraci a ARD, byla podpořena v roce 2016 kvantifikační schopností jednotlivých buněk *Escherichia coli* vytvořit opět zcela funkční transkripční genom na základě nepoškozeného proteomu

INSTITUT
ESTHEDERM
PARIS

Co kdyby vaše pleť stárkla dvakrát pomaleji?

VIDITELNĚ A TRVALE

Vysoká antioxidační ochrana,
prevence a korekce nejčastějších
známek stárnutí pleti. Prokazatelné
účinky a viditelné výsledky.
Dlouhodobě.

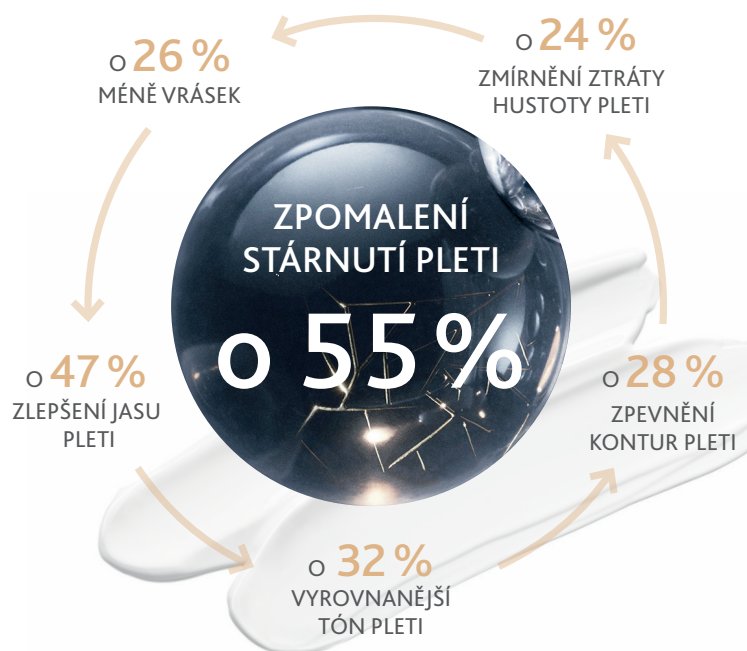
AGE PROTEOM™

SÉRUM DLOUHOVĚKOSTI BUNĚK PLETI

První sérum na světě s pokročilou biotechnologií s efektem chaperonů - bodyguardů kožního mládí, která trvale uchovává a opětovně posiluje klíčové proteiny v pleti a chrání ji tak před předčasným stárnutím.



Prof. Miroslav Radman
– objevitel patentu - genetik a biolog
s celosvětovou reputací a aspirací
na Nobelovu cenu, který se zabývá
nemocemi spojenými se stárnutím,
buněčnou regenerací a dlouhověkostí.



Klinická studie na 55 ženách ve věku 42 až 65 let, fototypy II až IV, všechny typy pleti. Žijící v městském prostředí, vykazující známky únavy (vrásky, jemné linky a/nebo tmavé kruhy pod očima nebo otoky) a poruchy pigmentace, tmavé skvrny, nerovnoměrný odstín pleti. Pravidelné používání 2x denně po dobu 6 měsíců za běžných podmínek.

Významný vědecký objev: změna proteomu - souboru proteinů v kůži - je první příčinou stárnutí kůže. Revoluční sérum s pokročilou biotechnologií s efektem chaperonů - bodyguardů kožního mládí, dokáže trvale uchovávat a opětovně posilovat klíčové proteiny v pleti. AGE PROTEOM™ působí jako silný antioxidant a chrání tak pleť před předčasným stárnutím. Od 28 dnů je jeho klinicky prokázaná účinnost viditelná na vráskách, pevnosti, hutnosti, zářivosti a rovnoměrnosti pleti. Po 6 měsících se výsledky trvale zvyšují.



a to i po silném ozáření (6). Obnova buněk po radičním poškození souvisí s proteomem více než s DNA, protože smrt prokaryotických a eukaryotických buněk koreluje s poškozením proteinů, nikoli však s DNA, která je poškozena reaktivními formami kyslíku (ROS) (7). Ochrana proteomu před oxidačním poškozením určuje přežití po ionizaci nebo UV záření, protože je vyžadována dostatečná zbytková aktivita proteomu k aktivaci reakce na poškození DNA, která aktivuje procesy opravy DNA a obnovy proteinů (5, 7).

Ochrana proteomu, nové paradigma dlouhověkosti

Napříč různými evolučními liniemi organismů existuje pozoruhodná korelace mezi biologickým věkem, biologickým stavem a karbonylací proteinů (8, 9, 10, 11). Zvýšená karbonylace proteinů je spojena s řadou chronických a fatálních ARD, které jsou spojeny s chronickou tvorbou ROS a vznikem zánětu v organismu (12, 13). Tyto výsledky vedly vědce k položení otázky, zda je degradace proteinů příčina, důsledek anebo biomarker buněčné degenerace. Laboratoř MedILS (Mediterranean Institute for Life Sciences) pod vedením prof. Radmana učinila přelomový objev při zkoumání bakterie *Deinococcus radiodurans*. Ta je extrémně odolná vůči ionizujícímu záření, UV záření, toxickým chemikáliím a dlouhodobému vystavení suchu (14). Po vystavení ionizujícímu záření ~7 kGy je genom tohoto organismu roztržštěn na více než 150 fragmentů aniž by to ovlivnilo životaschopnost buněk (15). Tato dávka, která je velmi letální pro jiné bakteriální druhy, způsobuje podobné zlomy na DNA i u *Deinococcus radiodurans* (16). Avšak výsledky výzkumu MedILS (9) ukázaly, že *D. radiodurans* a ionizaci odolné kmeny *E. coli*, jsou obdařeny mechanismy, které poskytují ochranu proti karbonylaci proteinů vyvolanou vysokými dávkami záření, popřípadě dokáží účinně opravit takové poškození. Tuto ochranu jim poskytují chaperony, které fyzicky zabezpečují správnou konformaci proteinů a tak i jejich odolnost na změny. Nikoli tedy DNA *D. radiodurans*, ale její proteom je mimořádně odolný, což zajišťuje přežití této bakterie navzdory značnému porušení její DNA. Studium jejich obranných a rezistenčních mechanismů vůči vnějšímu

nepříznivému prostředí je klíčem k pochopení mechanismů tolerance vůči stresu a odolnosti vůči stárnutí.

Karbonylace, hlavní příčina nevratných změn v proteomu kůže

Tramutola et al. (17) prokázali, že degradace proteinů vede k celé řadě kožních defektů a onemocnění, jako jsou atopická dermatitida nebo psoriáza. Stejně tak hraje poškození na úrovni proteomu klíčovou roli v tvorbě a rozvoji kožních nádorů, zejména spinocelulárního melanomu a bazaliomu (17, 18). V následujícím textu se zaměříme na roli proteomu v etiologii stárnutí kůže.

S časem a vlivem působení nepříznivých vnějších faktorů jako jsou UV záření, vlhkost, teplota, xenobiotika a chemické polutanty, podléhá kožní proteom různým změnám (19, 20). Nejvýraznější je karbonylace, nevratné poškození spojené s oxidací. Karbonylované proteiny již nemohou plnit své biologické funkce a proto musí být recyklovány nebo odstraněny. S přibývajícím věkem se obtížněji eliminují a hromadí se ve formě toxických agregátů, které brání fyziologii buněk a urychlují stárnutí. Tato nevratná změna proteinů, ať už strukturálních, jako je kolagen nebo elastin, nebo funkčních, jako jsou enzymy opravující DNA, má za následek výskyt vrásek, matnou a méně rovnoměrnou pleť, ztrátu pigmentace (21). Bylo prokázáno, že akumulace karbonylovaných proteinů ve fibroblastech zvyšuje agregaci proteinů a akceleruje morfologické změny na buněčné úrovni. Dále dochází k rozkladu kolagenových a elastinových vláken, což vede k předčasnému stárnutí pokožky, která ztrácí hustotu, pevnost a pružnost (22, 23). Stárnutí kůže způsobuje několik molekulárních mechanismů, včetně oxidačního stresu, mitochondriálních mutací DNA, poškození DNA, zkracování telomer, hormonálních změn a poškození autofagie. Většina těchto mechanismů souvisí s proteotoxicitou nebo poškozením proteomu (24).

Antioxidační molekula chaperonu, působící na příčiny stárnutí pleti

Některé molekuly *D. radiodurans* mají specifickou afinitu ke kožním proteinům. Mají funkci tzv. chaperonu, který poskytuje ochranu proteomu v podobě fyzického

štítu v kombinaci se silnými antioxidačními vlastnostmi. Výzkumné týmy NAOS, které inspirovala práce profesora Radmana a jeho týmu, vybraly extremofilní bakterii schopnou trvale chránit kožní proteom. Bakterie *Arthrobacter agilis* (25), původem z Antarktidy, objevená v roce 2010 výzkumníkem z laboratoří NAOS ve sněhových vločkách, má úžasnou schopnost přežití, která jí umožňuje odolávat nejextrémnějším teplotám, UV záření a oxidačnímu stresu. Extrakt z bakterie *A. agilis* má mnohem silnější antioxidační vlastnosti než referenční bakterie *D. radiodurans*. Zdá se, že doposud z velké části neprozkoumaná látka poskytuje kožním buňkám nejlepší možnou ochranu díky přítomnosti červených biologických pigmentů, bakterioruberinů s biomimetickými vlastnostmi, které napodobují přirozené obranné systémy kůže. Jedná se o karotenoidní pigmenty, které hrají důležitou roli při udržování struktury a fluidity buněčné membrány a také při ochraně buněk před UV zářením (26). Bakterioruberiny z *A. agilis* mají silnou afinitu s kožními proteiny a jedinečnou „chaperonovou antioxidační“ aktivitu. Jsou schopny chránit kožní proteom a řešit tak stárnutí přímo v pokožce díky ochraně strukturálních a funkčních proteinů, ochraně před nepříznivými vlivy prostředí a zabránění karbonylaci a tím i nevratnému poškození proteinů.

Závěr

Terapeutický přístup v podobě syntetických nebo přírodních molekul, které vykazují antioxidační aktivitu podobnou chaperonu, by mohl být slibným řešením hlavních příčin všech nemocí spojených se stárnutím a pro stárnutí samotné. Dalším zajímavým vědeckým směrem pro zachování proteostázy může být ochrana proteomu proti karbonylaci proteinů, jejich agregaci a následné degradaci vyvolané různými stresy, zahrnujícími ROS.

Bakteriální extrakt z *Arthrobacter agilis*, který vykazuje antioxidační aktivitu podobnou chaperonu, a chrání tak kožní proteom před karbonylací, se tak může stát novým aktérem v ochraně proteomu. Laboratořím aplikovaného výzkumu NAOS se podařilo extrahovat bakterioruberiny této bakterie a vytvořit patentovanou biotechnologii **Age Proteom™**.

Účinnost technologie Age Proteom™ byla testována dle několika aspektů a přinesla slibné výsledky: 1. více než 80% ochranná účinnost v důsledku působení chaperonů, kdy tato účinná látka vytváří skutečný fyzický štít, který zachovává strukturu proteinů a umožňuje jim zůstat dlouhodobě funkční, 2. vyšší antioxidantní účinnost (o více než 70%) než referenční antioxidanty (CoQ10, glutathion, kyselina askorbová, lycopen),

3. ochrana keratinocytů před všemi hlavními nepříznivými faktory prostředí, 4. ochrana elastinu před všemi hlavními nepříznivými vlivy prostředí (103% ochrana, která je do značné míry lepší než u referenční molekuly α -tokoferolu), 5. patentovaná biotechnologie Age Proteom™ výrazně urychluje opravu poškození DNA v normálních lidských keratinocytech, a to hodinu po vystavení UV záření*. Laboratoře NAOS tak přichází s první

antioxidační chaperonovou biotechnologií ve skincare, která pomáhá chránit pokožku před negativními vnějšími vlivy, které vedou k předčasnému stárnutí pokožky.

**interní testy účinnosti technologie Age Proteom™ v laboratořích NAOS*

Zpracování tohoto článku bylo podpořeno společností NAOS CZECH REPUBLIC s. r. o.

LITERATURA

- Kalvach Z, Zadak Z, Jirak R, et al. Geriatrie a gerontologie. Praha, Czech Republic: Grada, 2004:864 s.
- Krisko A, Radman M. Protein damage, aging and age-related diseases. Open Biol. 2019;9:180249.
- Radman M. Cellular parabiosis and the latency of age-related diseases. Open Biol. 2019;9:180250.
- Balchin D, Hayer-Hartl M, Hartl FU. In vivo aspects of protein folding and quality control. Science. 2016;353(6294):aac4354.
- Benoit I, Burty-Valin E, Radman M. A proteome-centric view of ageing, including that of the skin and age-related diseases: Considerations of a common cause and common preventative and curative interventions. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023;16:79-85.
- Radman M. Protein damage, radiation sensitivity and aging. DNA Repair (Amst). 2016;44:186-192.
- Krisko A, Radman M. Biology of extreme radiation resistance: the way of Deinococcus radiodurans. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013;5(7):a012765.
- Krisko A, Radman M. Phenotypic and genetic consequences of protein damage. PLoS Genet. 2013;9(9):e1003810.
- Krisko A, Radman M. Protein damage and death by radiation in Escherichia coli and Deinococcus radiodurans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(32):14373-14377.
- Krisko A, Leroy M, Radman M, et al. Extreme anti-oxidant protection against ionizing radiation in bdelloid rotifers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(7):2354-2357.
- Manière X, Krisko A, Pellay FX, et al. High transcript levels of heat-shock genes are associated with shorter lifespan of Caenorhabditis elegans. Exp Gerontol. 2014;60:12-17.
- Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, et al. Protein carbonylation in human diseases. Trends Mol Med. 2003;9(4):169-176.
- Giustarini D, Dalle-Donne I, Tsikas D, et al. Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. Crit Rev Clin Lab Sci. 2009;46(5-6):241-281.
- Cox MM, Battista JR. Deinococcus radiodurans – the consummate survivor. Nat Rev Microbiol. 2005;3(11):882-892.
- Daly MJ, Gaidamakova EK, Matrosova VY, et al. Protein oxidation implicated as the primary determinant of bacterial radioresistance. PLoS Biol. 2007;5(4):e92.
- Daly MJ, Gaidamakova EK, Matrosova VY, et al. Accumulation of Mn(II) in Deinococcus radiodurans facilitates gamma-radiation resistance. Science. 2004;306(5698):1025-1028.
- Tramutola A, Falcucci S, Brocco U, et al. Protein Oxidative Damage in UV-Related Skin Cancer and Dysplastic Lesions Contributes to Neoplastic Promotion and Progression. Cancers (Basel). 2020;12(1):110.
- Emanuele E, Spencer JM, Braun M. From DNA repair to proteome protection: new molecular insights for preventing non-melanoma skin cancers and skin aging. J Drugs Dermatol. 2014;13(3):274-281.
- Passeron T, Zouboulis CC, Tan J, et al. Adult skin acute stress responses to short-term environmental and internal aggression from exosome factors. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2021;35(10):1963-1975.
- Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, et al. Oxidative stress in aging human skin. Biomolecules. 2015;5(2):545-589.
- Lavigne EG, Cavagnino A, Steinschneider R, et al. Oxidative damage prevention in human skin and sensory neurons by a salicylic acid derivative. Free Radic Biol Med. 2022;181:98-104.
- Yamawaki Y, Mizutani T, Okano Y, et al. The impact of carbonylated proteins on the skin and potential agents to block their effects. Exp Dermatol. 2019;28(Suppl 1):32-37.
- Tigges J, Krutmann J, Fritsche E, et al. The hallmarks of fibroblast ageing. Mech Ageing Dev. 2014;138:26-44.
- Katihar S, Yadav D. Correlation of oxidative stress with melasma: an overview. Curr Pharm Des. 2022;28(3):225-231.
- Koch C, Schumann P, Stackebrandt E. Reclassification of Micrococcus agilis (Ali-Cohen 1889) to the genus Arthrobacter as Arthrobacter agilis comb. nov. and emendation of the genus Arthrobacter. Int J Syst Bacteriol. 1995;45(4):837-839.
- Hamdan A. Psychrophiles: ecological significance and potential industrial application. S Afr J Sci. 2018;114:1-6.

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

Řešením je ELEKTRONICKÉ PŘEDPLATNÉ

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

Objednávejte
v našem e-shopu →



www.solen.cz



Zaznělo na 15. konferenci Dermatologie pro praxi Olomouc, 20. dubna 2023



První zkušenosti s inhibitory IL-17A a IL-17F v léčbě psoriázy z FNOL

MUDr. Jan Šternberský, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních, FN Olomouc

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

MUDr. Šternberský účastníkům 15. ročníku konference Dermatologie pro praxi v dubnu 2023 představil 2 kazuistiky úspěšné léčby těžké ložiskové psoriázy bimekizumabem, které dokládají přínos tohoto duálního inhibitoru IL-17A/17F i ve vyšších liniích biologické léčby a také po selhání dříve podávaných inhibitorů IL-17.

Inhibice interleukinu 17 v léčbě psoriázy

Bimekizumab (Bimzelx®) je duální inhibitor interleukinů (IL) 17A a 17F, čímž se liší od ostatních inhibitorů IL-17 dostupných na trhu (1, 2). IL-17A a IL-17F hrají důležitou roli v patofyziologii psoriázy. IL-17A je silnějším spouštěčem zánětlivého procesu, zatímco IL-17F se nachází ve vyšších koncentracích přímo v psoriatických lézích. Duální inhibitor IL17A i IL17F je proto velmi účinná, čehož lze využít v rámci léčebných algoritmů při selhání předchozích inhibitorů IL-17 (3–8).

Léčba psoriázy bimekizumabem – zkušenosti z klinické praxe

Uvádíme 2 kazuistiky pacientů s těžkou ložiskovou psoriázou úspěšně léčených bimekizumabem.

Kazuistika 1 – výrazný efekt bimekizumabu v 6. linii biologické léčby

Prvním pacientem je 59letý muž s obezitou (BMI 40 kg/m²), diabetem 2. typu, hy-

pertenzí, hyperlipidémií a chronickou hepatopatií, který v roce 2014 prodělal ischemickou cévní mozkovou příhodou. Jeho rodinná anamnéza je z hlediska výskytu psoriázy negativní. Pacient pracuje jako lesní dělník, bydlí v rodinném domě s matkou a dětmi nemá. Alergie neguje.

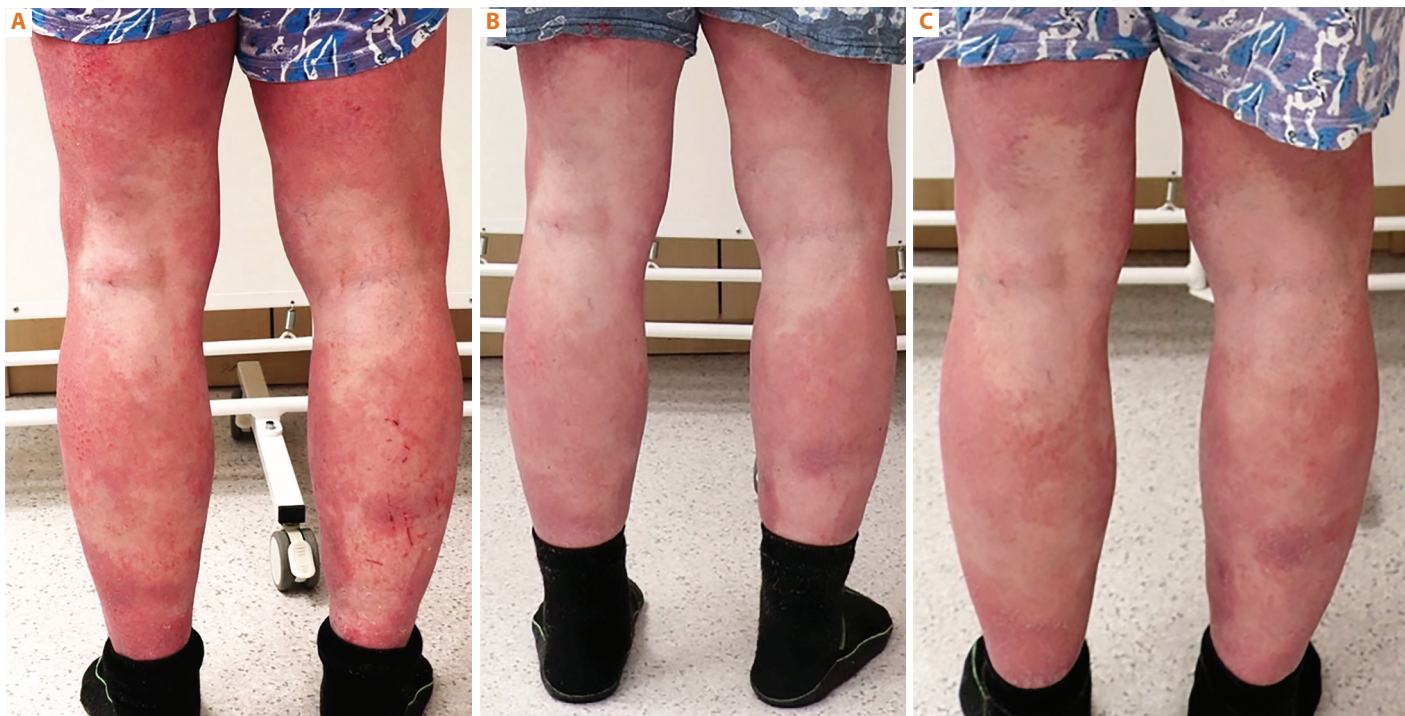
První projevy psoriázy se u pacienta objevily ve věku 18 let. Pro ne zcela typický klinický obraz bylo onemocnění opakovaně histologicky verifikováno vždy s potvrzením diagnózy psoriasis vulgaris. V roce 2015 pro progresi nálezu podstoupil pacient fototerapii UVB 311 nm, ale pouze s krátkodobým efektem. V listopadu téhož roku byly nasazeny retinoidy s postupnou eskalací dávky až na 50 mg/den, efekt ale nebyl dostatečný a postupně došlo ke ztrátě účinnosti, v prosinci 2017 byla proto terapie retinoidy ukončena. Od dubna 2018 byl pacient léčen methotrexátem, ale i přes eskalaci dávky byla léčba neúčinná a po 5 měsících byla ukončena. V prosinci 2018 byl nasazen apremilast, ale i ten byl z důvodu neúčinnosti po 5 měsících vysazen. Indikována byla tedy biologická léčba.

Postupně bylo nasazeno 5 přípravků. Biologická léčba nebyla provázena nežádoucími účinky, ale ani potřebnou účinností a byla vždy po 3–12 měsících vysazena. Pacient postupně užíval biosimilar adalimumab (10/2019–1/2020), ustekinumab (2/2020–6/2020), guselkumab (9/2020–3/2021), ixekizumab (4/2021–1/2022) a brodalumab (1/2022–1/2023). Nejdelší efekt byl pozorován u inhibitorů IL-17 ixekizumabu a brodalumabu. Od ledna 2023 bylo tedy v 6. linii biologické léčby zahájeno podávání bimekizumabu.

V době zahájení léčby se psoriatická ložiska vyskytovala na trupu a dolních končetinách, projevy byly svědivé a pacienta stigmatizovaly (obr. 1A). Index plochy postižení a závažnosti psoriázy (PASI se škálou 0–72) činil 16,4, postižená plocha povrchu těla (BSA) byla 40% a dermatologický index kvality života (DLQI se škálou 0–30) 14.

Na kontrole po 4 týdnech léčby bimekizumabem pacient vyjadřoval velkou spokojenost. Již po 1. týdnu léčby začal pozorovat zlepšení nálezu, ustoupilo svědění, což nepozoroval u žádné předchozí biologické léčby, a vymizela tvorba šupin (obr. 1B). PASI činilo

Obr. 1. Vývoj nálezu u pacienta s psoriázou během léčby bimekizumabem. A) Před léčbou, B) Po 4 týdnech léčby, C) Po 12 týdnech léčby



Obr. 2. Vývoj nálezu u pacienta s psoriázou během léčby bimekizumabem. A) Před léčbou, B) Po 4 týdnech léčby, C) Po 12 týdnech léčby



6,2, bylo tedy dosaženo zlepšení o $\geq 50\%$ (PASI50), BSA se snížila na 20% a DLQI na 4.

Na poslední kontrole po 12 týdnech léčby byl pacient s léčbou nadále spokojen a byla zjištěna další regrese nálezu (obr. 1C). PASI kleslo na 5,2, BSA na 18%, DLQI činil 4. Asi týden před vyšetřením pacient prodělal infekci horních dýchacích cest, která byla prováze-

na mírnou akcentací kožního nálezu. Infekce dýchacích cest jsou popsány nežádoucím účinkem biologické léčby. Kauzální souvislost nelze vzhledem k častému výskytu těchto infekcí na přelomu zimy a jara potvrdit ani vyloučit. Možný nežádoucí účinek léčiva byl nahlášen výrobcí. Pacient ochotně pokračuje v léčbě bimekizumabem.

Kazuistika 2 – přínos bimekizumabu po ztrátě účinnosti inhibitoru IL-17A

Druhým pacientem je 48letý muž, rovněž s obezitou (BMI 30,3 kg/m²). Léčí se pro hypertenzi, hyperlipidemii, hyperurikémii a steatózu jater. Psoriáza se v jeho rodinné anamnéze nevyskytuje. Pacient pracuje jako vedoucí marketingu. Alergie neguje.

» ZAZNĚLO NA KONGRESE

PRVNÍ ZKŮŠENOSTI S INHIBITOREM IL-17A A IL-17F V LÉČBĚ PSORIÁZY Z FNOL

Psoriázu má tento muž od 15 let věku, přičemž zpočátku se jednalo o mírnější formu s postupným přechodem do obrazu těžké formy chronické ložiskové psoriázy. Opakovaně podstoupil fototerapii a lázeňskou léčbu, ale pouze s krátkodobým efektem. Na spádovém pracovišti mu byl nasazen methotrexát, jehož podávání bylo ale po 2 měsících z důvodu elevace hodnot jaterních testů ukončeno.

Při prvním vyšetření ve FNOL činil PASI 25 a postižená plocha (BSA) 30 %. Byla indikována biologická léčba psoriázy. V dubnu 2012 byl nasazen etanercept. Tato léčba byla účinná, ale po necelých 6 letech byla pro ztrátu efektu vysazena. V únoru byl pacient převeden na secukinumab, který rovněž vedl ke zlepšení stavu a jeho účinnost přetrvávala více než 4 roky.

Poté opět došlo k progresi psoriázy a v prosinci 2022 byla terapie převedena na bimekizumab.

V té době činil PASI 16,8, BSA 15 % a DLQI 10. Na dolních končetinách byla patrná četná numulární ložiska psoriázy (obr. 2A).

Při vyšetření za 4 týdny po zahájení léčby bimekizumabem pacient uváděl, že již po 1. týdnu pozoroval výraznou regresi nálezu. Zřetelné zlepšení kožního nálezu bylo patrné i klinicky (obr. 2B). PASI činil 1,6, bylo tedy dosaženo $\geq 90\%$ zlepšení (PASI90), BSA se snížila na 2 % a DLQI na 2.

Při vyšetření za 12 týdnů po zahájení terapie bimekizumabem byla pozorována další regrese nálezu. Inspekčně dominovaly pozánětlivé změny (obr. 2C). PASI klesl na 0,4, což znamená dosažení PASI90, BSA byla

pouze 1 % a DLQI byl 0. Pacient je s léčbou velmi spokojen a pokračuje v užívání bimekizumabu.

Závěr

Zkušenosti s bimekizumabem v léčbě psoriázy jsou ve FNOL zatím malé, ale korelují s výsledky klinických studií. Jeho podávání v klinické praxi potvrzuje, že jde o vysoce účinný a bezpečný biologický lék. Na trhu jsou v ČR v současné době dostupné další 3 přípravky ze skupiny inhibitorů IL-17. Účinnost bimekizumabu se projevuje i ve vyšších liniích terapie po selhání jiné biologické léčby včetně inhibitorů IL-17, zřejmě díky jeho mírně odlišnému duálnímu mechanismu účinku.

LITERATURA

1. SPC Bimzelx. www.sukl.cz.
2. Glatt S, Baeten D, Baker T, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):523-532.
3. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect*. 2013;2(9):e60.
4. SPC Cosentyx. www.sukl.cz.
5. SPC Taltz. www.sukl.cz.
6. SPC Kyntheum. www.sukl.cz.
7. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol*. 2018;9:1682.

8. Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, et al. β -Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):923-932.e8.
9. Cheng JB, Sedgewick AJ, Finnegan AI, et al. Transcriptional Programming of Normal and Inflamed Human Epidermis at Single-Cell Resolution. *Cell Rep*. 2018;25(4):871-883.



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



TWITTER

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Zaznělo na 15. konferenci Dermatologie pro praxi
Olomouc, 20. dubna 2023



Bimekizumab – cílená léčba psoriázy s unikátním mechanismem účinku

MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF UP, Olomouc

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

15. ročník konference Dermatologie pro praxi v dubnu 2023 přinesl mimo jiné několik přednášek o bimekizumabu, nově schváleném a v ČR hrazeném duálním inhibitoru IL-17A a IL-17F v léčbě ložiskové psoriázy. MUDr. Tichý ve své přednášce vysvětlil význam IL-17F v patofyziologii psoriázy a ukázal, že pro terapeutickou účinnost je důležitá i inhibice tohoto cytokinu. Jak osvětlil, samotná blokáda IL-23 nemusí někdy stačit a bimekizumab může navíc pomoci i pacientům po selhání dříve podávaných inhibitorů IL-17. Prezentoval výsledky přímých klinických porovnání bimekizumabu s ustekinumabem, adalimumabem a secukinumabem, které prokázaly jeho superioritu v léčbě psoriázy a rychlý nástup účinku. Zmínil také závěry zatím 3letého sledování pacientů léčených bimekizumabem, které dokládá jeho přetrvávající účinnost, zejm. vysoký podíl pacientů s kompletní nebo téměř kompletní remisí, a bezpečnost této léčby. Podrobněji se věnoval orální kandidóze, která se objevuje jako nežádoucí příhoda při podávání inhibitorů IL-17. Připomněl také jednoduché dávkování bimekizumabu spočívající po prvních 16 týdnech v 1 s. c. aplikaci každé 2 měsíce.

Unikátní mechanismus účinku bimekizumabu

Bimekizumab je nově registrovaný a hrazený přípravek pro cílenou léčbu psoriázy. Jde o duální inhibitor interleukinu (IL) 17A a IL-17F.

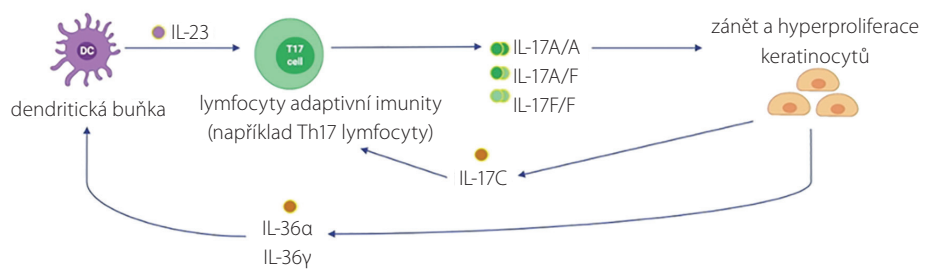
Patofyziologie psoriázy je dnes již dosti prozkoumána. Její určující osu tvoří IL-17 a IL-23. IL-23 je produkován dendritickými buňkami a stimuluje lymfocyty adaptivní imunity, např. Th17 lymfocyty, k tvorbě cytokinů jako IL-17A, IL-17F nebo TNF- α . Tyto efektorové cytokiny pak vyvolávají zánět a hyperproliferační keratinocytů, tedy i klinické projevy psoriázy v podobě psoriatických ložisek. Keratinocyty u pacientů s psoriázou produkují faktory zapojené do zpětnovazebné smyčky, např. IL-17C, který aktivuje lymfocyty k produkci IL-17A a IL-17F, nebo IL-36 α a IL-36 γ , které aktivují dendritické

buňky k produkci IL-23 (obr. 1). Jde o tzv. amplifikační zpětnovazebnou smyčku, která je řízena IL-17 a IL-23. IL-17 navíc mohou být produkovány i buňkami vrozené imunity nezávisle na působení IL-23. Proto blokáda IL-23 nemusí při léčbě psoriázy stačit (1–3).

Bimekizumab cílí na IL-17A a IL-17F, což jsou klíčové faktory patogeneze psoriázy (4, 5). Jde o 2 významné členy rodiny cytokinů IL-17, jejichž biologické účinky se překrývají. Jsou nad-

měrně exprimovány v psoriatických kožních lézích a mohou nezávisle na sobě vyvolávat zánětlivou reakci (5–7). Bimekizumab tyto interleukiny selektivně a přímo inhibuje (4, 5, 8). Jeho mechanismus účinku se mírně liší od ostatních dostupných inhibitorů IL-17. Secukinumab a ixekizumab jsou inhibitory IL-17A a brodalumab blokuje receptory pro všechny IL-17 (4). Ukazuje se, že pro výsledný klinický účinek léku u psoriázy je důležitá i inhibice IL-17F.

Obr. 1. Amplifikační zpětnovazebná smyčka řízená IL-17 a IL-23 u psoriázy (1–3)



MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

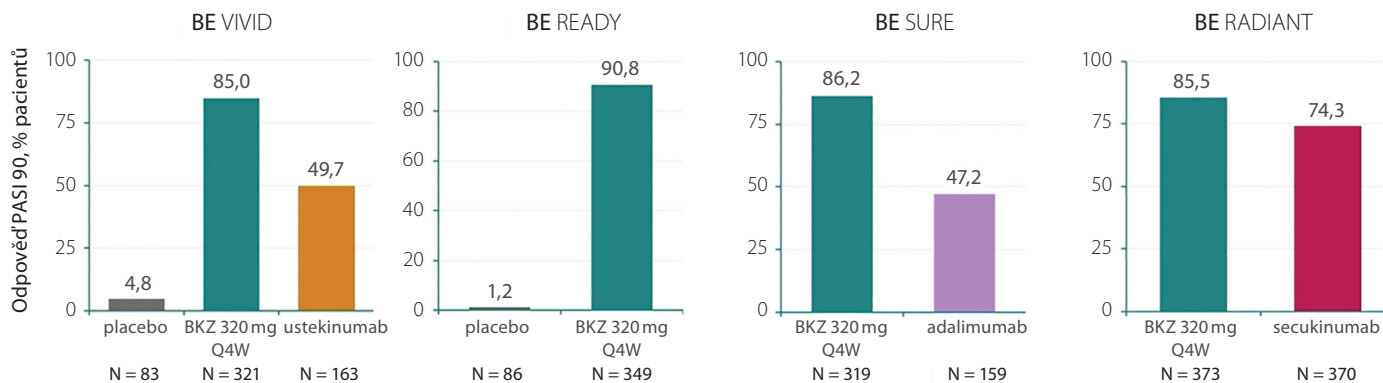
Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF UP, Olomouc

Martin.Tichy3@fnol.cz

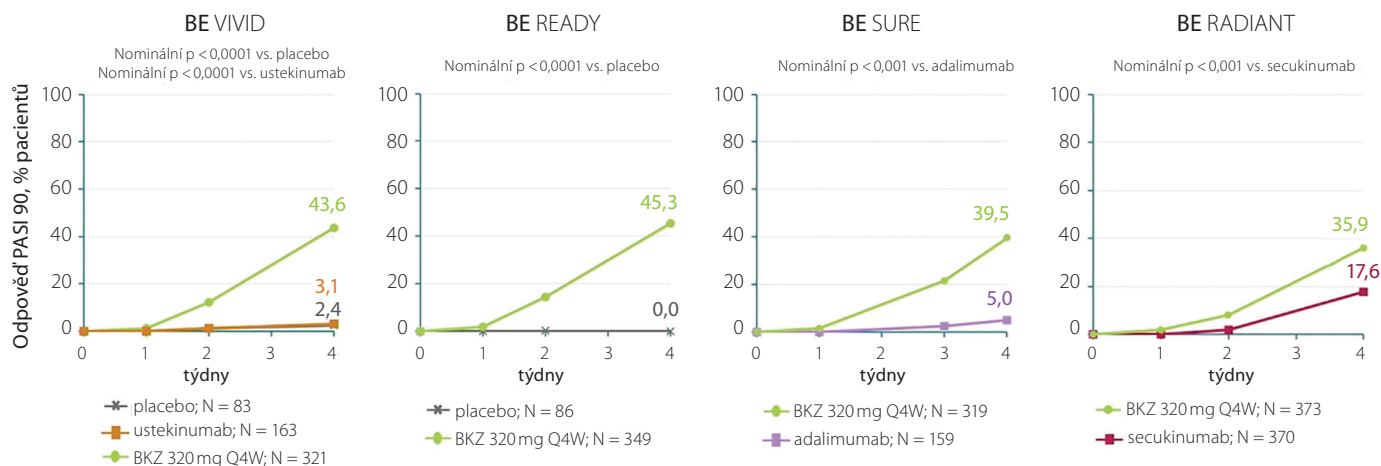
Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(2):111-114

Článek přijat redakcí: 11. 5. 2023

Obr. 2. Podíl pacientů s dosažením PASI90 po 16 týdnech léčby v základních studiích s bimekizumabem v porovnání s placebem a s komparátory (9–12)



Obr. 3. Rychlý nástup účinku bimekizumabu v léčbě psoriázy demonstruje vysoký podíl pacientů s dosažením PASI90 již po 4 týdnech léčby (9–12)



Doložená účinnost bimekizumabu v léčbě ložiskové psoriázy

Bimekizumab prokázal v základních studiích fáze III superioritu v porovnání s placebem (studie BE READY) (10), s ustekinumabem (studie BE VIVID) (9), s adalimumabem (studie BE SURE) (11) a se secukinumabem (studie BE RADIANT) (12)

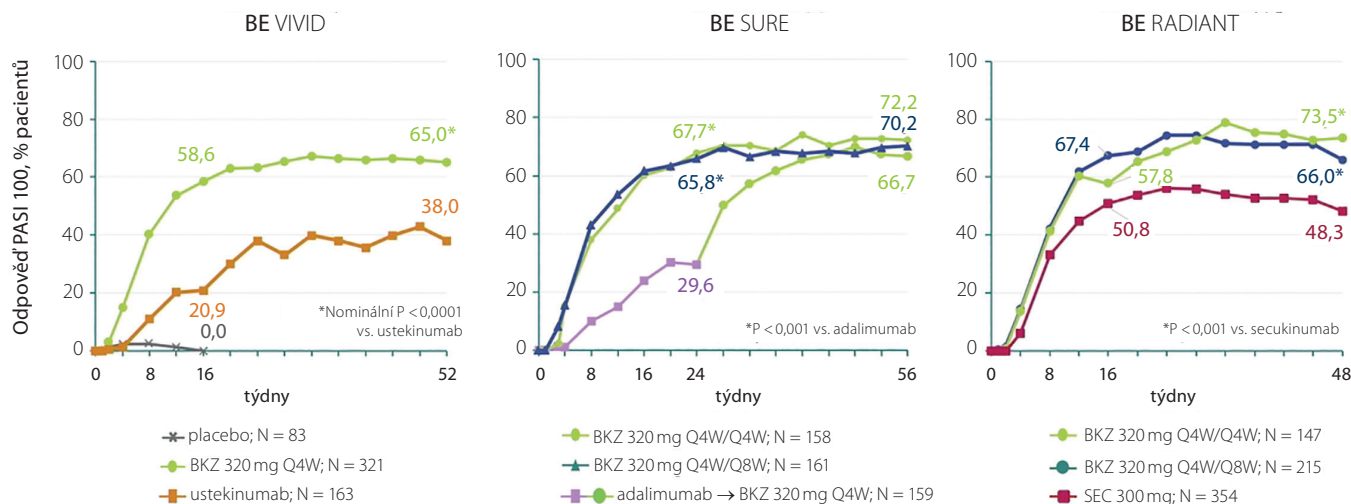
z hlediska dosažení odpovědi PASI90 v 16. týdnu léčby (všechna $p < 0,001$), (obr. 2). V těchto studiích šlo o koprimary sledovaný parametr.

Významným zjištěním těchto studií je také rychlý nástup účinku bimekizumabu. Již po 4 týdnech léčby, tj. po 1 dávce bimekizumabu dosáhlo PASI 90 v jednotlivých studiích 36–45 % pacientů (obr. 3), což má zejména

v případech těžké psoriázy také významný psychologický efekt.

Doložena byla také dlouhodobá účinnost bimekizumabu. Po 1 roce léčby vedl k dosažení PASI100, tj. úplného vymizení projevů psoriázy, u významně vyššího podílu pacientů než ustekinumab (65 % vs. 38 %, $p < 0,0001$) (9) a než secukinumab (73,5 % vs. 48,3 %,

Obr. 4. Dlouhodobá účinnost bimekizumabu v léčbě psoriázy v porovnání s komparátory (9, 11, 12)



$p < 0,001$) (12), (obr. 4). Ve studii BE SURE byli pacienti na adalimumabu převedeni po 24 týdnech léčby na bimekizumab. V té době byl podíl pacientů s PASI100 67,7% ve skupině s bimekizumabem a 29,6% ve skupině s adalimumabem ($p < 0,001$). Po dalších 6 měsících, kdy byli všichni pacienti léčeni bimekizumabem, byl podíl nemocných s PASI100 v obou skupinách srovnatelný (obr. 4) (11).

V současné době jsou k dispozici data z 3letého sledování pacientů léčených bimekizumabem. Vysoký podíl pacientů s PASI100 přetrvával i po 152 týdnech léčby, a to včetně pacientů převedených po 24 týdnech z terapie adalimumabem. Při podávání bimekizumabu každé 4 týdny od zahájení studie činil tento podíl 78,3% po 1 roce a 65,8% po 3 letech, při podávání bimekizumabu s úpravou dávkování každé 4 týdny na každých 8 týdnů 75,8%, resp. 62,3% a při převedení na bimekizumab z adalimumabu 74,0%, resp. 69,2% (13). Dosažení úplné remise psoriázy po 1 roce léčby bimekizumabem je tedy spojeno s vysokou pravděpodobností přetrvávání remise i po 3 letech od zahájení terapie. Z pacientů, kteří dosáhli PASI v 16. týdnu léčby, přetrvávala tato odpověď na bimekizumab po 96 týdnech v 82% případů (obr. 5) (14).

Jak ukázala post-hoc analýza uvedených studií, léčba bimekizumabem byla také spojena s vysokou mírou zhojení kůže u pacientů s ložiskovou psoriázou, u nichž dříve nebylo dosaženo dostatečné odpovědi na adalimumab (při zaslepeném léčebném režimu ve studii BE SURE činil po 32 týdnech léčby bimekizumabem podíl pacientů s PASI90

83,1% a s PASI100 61,5%) (15), na ustekinumab (v otevřeném prodloužení studie BE BRIGHT byl po 48 týdnech léčby bimekizumabem podíl pacientů s PASI90 84,1% a s PASI100 54,5%) (16), a na secukinumab (v otevřeném prodloužení studie BE RADIANT byl po 48 týdnech léčby bimekizumabem podíl pacientů s PASI90 73,6% a s PASI100 47,2%) (17). To ukazuje význam inhibice IL-17F vedle IF-17A v terapii psoriázy.

Bezpečnost léčby bimekizumabem

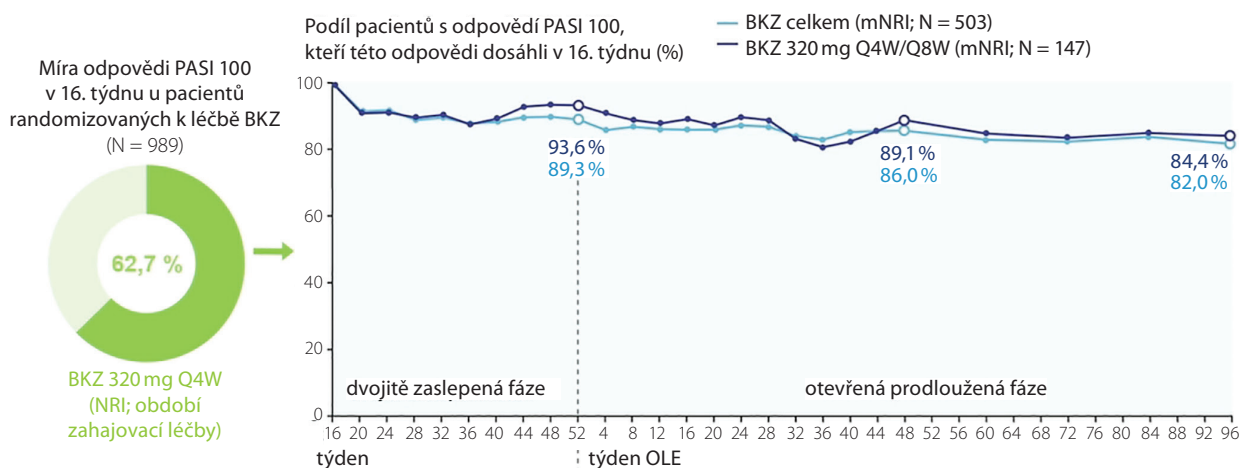
Sdružené údaje o bezpečnosti bimekizumabu během 3leté léčby ve studiích fáze II a III neukazují významné odlišnosti v porovnání s ostatními biologickými přípravky. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími příhodami byly nazofaryngitida, kandidóza dutiny ústní a infekce horních cest dýchacích. Delší expozice bimekizumabu nevedla ke zvýšení incidence nežádoucích příhod adjustované na dobu expozice (EAIR) a hodnoty EAIR byly obecně nižší u pacientů s dávkováním každých 8 týdnů v porovnání s dávkováním každé 4 týdny (10).

Při léčbě inhibitory IL-1 je obecně pozorována vyšší incidence kandidózy. U pacientů s bimekizumabem se jednalo převážně o orální kandidózu. Tato nežádoucí příhoda se objevuje u 10–15% pacientů a je častější na začátku léčby. Během 1. roku byla orální kandidóza hlášena u 15,4% pacientů léčených bimekizumabem. Většina těchto případů byla mírné nebo střední závažnosti a nevedla k přerušení léčby. Kandidózy lze zvládnout pomocí běžné lokální terapie

nystatinem a flukonazolem. Medián délky antimykotické léčby činil ve studiích 12 dnů. Žádný případ nebyl závažný a léčbu bimekizumabem z důvodu orální kandidózy přerušili jen 3 pacienti (0,2%). Kumulativní EAIR orální kandidózy postupně klesala s dobou expozice přípravku (10).

Navržen byl algoritmus pro diagnostiku a management orální kandidózy u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených inhibitory IL-17 (19). Pro orální kandidózu u těchto nemocných svědčí bolest nebo pálení v dutině ústní nebo na jazyku a viditelné zarudnutí sliznice. Při suspektní kandidóze dutiny ústní stanovíme diagnózu na základě klasických klinických projevů. Pokud ale pacient uvádí obtíže s polykáním, bolest při polykání nebo pálení za sternem, je vhodné jej odeslat na gastroenterologii k endoskopickému vyloučení kandidózy jícnu. V případě kandidózy jícnu je třeba nasadit systémovou antimykotickou léčbu a inhibitor IL-17 vysadit. Mírnou orální kandidózu je vhodné léčit roztokem nystatinu, clotrimazolem v pastilkách nebo miconazolem v mukoadhezivních tabletách po dobu 3–5 dní. U středně těžké infekce je na místě léčba p.o. flukonazolem v délce 7–14 dní. V případě recidivující kandidózy s výskytem > 1 příhody za 3 měsíce je třeba ověřit adherenci k antimykotické léčbě, identifikovat a případně eliminovat predisponující faktory (špatná ústní hygiena, kouření, nedostatečná kompenzace glykémie u diabetiků). Pokud kandidóza dále recidivuje, je vhodné zvážit léčbu psoriázy s jiným mechanismem účinku nebo profylaxi p.o. flukonazolem.

Obr. 5. Přetrvávající účinnost bimekizumabu v léčbě psoriázy (14)



Pohodlné dávkování bimekizumabu

Bimekizumab má v porovnání s dalšími inhibitory IL-17 relativně pohodlné dávkování, které se blíží komfortu dávkování inhibitorů IL-13. Léčba začíná iniciační fází, kdy se podává 320 mg v s.c. injekci každé 4 týdny až do 16. týdne. Poté následuje udržovací dávkování, kdy pacient dostává 320 mg s.c. 1× za 8 týdnů. První rok tak dostane 9 dávek bimekizumabu, poté již jen 6 dávek za rok.

Závěr

IL-17A a IL-17F představují hlavní faktory patogeneze psoriázy a jejich funkce se z bio-

logického pohledu překrývají. Jsou nadměrně exprimovány v psoriatických kožních lézích a mohou nezávisle na sobě vyvolávat zánětlivou reakci. Produkce těchto interleukinů buňkami vrozeného imunitního systému, která je nezávislá na IL-23, může přispívat k zánětu zprostředkovanému IL-17 u psoriatického onemocnění. Bimekizumab je první schválený biologický lék, který selektivně a přímo inhibuje jak IL-17A, tak IL-17F. Inhibice těchto cytokinů vede k rychlé normalizaci biologické funkce keratinocytů a rozhodujících prozánětlivých drah IL-23 a IL-17. V klinických studiích fáze III prokázal bimekizumab v přímém porovnání vyšší účinnost v léčbě psoriázy než

ustekizumab, adalimumab a secukinumab. U většiny pacientů byl pozorován rychlý nástup účinku, úplná remise onemocnění a přetrvávající odpověď. Inhibice IL-17F spolu s inhibicí IL-17A dosažená prostřednictvím bimekizumabu tedy vede k vyšší míře klinické odpovědi v porovnání s inhibicí samotného IL-17A. Většina pacientů, kteří ve studiích fáze III dosáhli v 16. týdnu kompletní odpovědi na bimekizumab, si navíc udržela úplné zhojení kůže po dobu 3 let. Bimekizumab byl v klinických studiích dobře snášen. Kromě zvýšeného výskytu respiračních infekcí lze při jeho podávání očekávat vyšší incidenci mírné až středně těžké kandidózy dutiny ústní.

LITERATURA

1. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):141-150.
2. Krueger JG, Wharton KA Jr, Schlitt T, et al. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(3):750-763.
3. Cole S, Murray J, Simpson C, et al. Interleukin (IL)-12 and IL-18 Synergize to Promote MAIT Cell IL-17A and IL-17F Production Independently of IL-23 Signaling. *Front Immunol.* 2020;11:585134.
4. Lønnberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:251-259.
5. Glatt S, Baeten D, Baker T, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):523-532.
6. Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, et al. β -Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):923-932.e8.
7. Wright JF, Bennett F, Li B, et al. The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. *J Immunol.* 2008;181(4):2799-2805.
8. Adams R, Maroof A, Baker T, et al. Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17A and IL-17F. *Front Immunol.* 2020;11:1894.
9. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10273):487-498.
10. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE RE-ADY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10273):475-486.
11. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021;385(2):130-141.
12. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021;385(2):142-152.
13. Thaçi D, et al. Bimekizumab efficacy and safety through three years in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Long-term results from the BE SURE randomised controlled trial and the BE BRIGHT open-label extension. *EADV Congress 2022; Poster P1572.*
14. Strober B, et al. Bimekizumab maintenance of response through three years in patients with moderate to severe plaque psoriasis who responded at Week 16: Results from the BE BRIGHT open-label extension. *EADV Congress 2022; Poster P1491.*
15. Strober B, Pinter A, Warren R, et al. Bimekizumab efficacy in patients with moderate to severe plaque psoriasis receiving continuous bimekizumab or switching from adalimumab: Results from the phase 3 BE SURE trial. *AAD Congress 2021; Poster 27374.*
16. Leonardi C, Sator PG, Morita A, et al. Bimekizumab efficacy and safety up to two years in patients with moderate to severe plaque psoriasis switching from ustekinumab: Interim results from the BE BRIGHT open-label extension trial. *EADV Congress 2021; P1416.*
17. Lebwohl M, Ghoreschi K, Strober B, et al. Bimekizumab efficacy and safety in patients with moderate to severe plaque psoriasis who switched from secukinumab: Results from the open-label extension period of the BE RADIANT phase 3b trial. *AAD Congress 2022; Poster 33817.*
18. Gordon KB, Langley RG, Warren RB, et al. Bimekizumab Safety in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Pooled Results From Phase 2 and Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2022;158(7):735-744.
19. Armstrong A, Fahrback K, Leonardi C, et al. Efficacy of Bimekizumab and Other Biologics in Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Literature Review and a Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(8):1777-1792.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázi EBSCO

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



Zaznělo na 15. konferenci Dermatologie pro praxi

Olomouc, 20. dubna 2023



Akné a mikrobiom

MUDr. Renata Kučerová, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF UP, Olomouc

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Na 15. ročníku konference Dermatologie pro praxi zazněla v dubnu 2023 přednáška věnovaná úloze kožního a střevního mikrobiomu v patofyziologii akné. MUDr. Kučerová vysvětlila, že významnou roli zde hraje nerovnováha mikrobiomu, která vykazuje vzájemné vztahy s hyperseboreou, hyperkeratinizací, zánětem a narušením kožní bariéry. Klíčem k rovnováze mikrobiomu je jeho rozmanitost. Jak ukazují výsledky nedávného výzkumu, u osob s akné je v porovnání se zdravými jedinci rozmanitost mikrobiomu menší. Některé výrobky k ošetření akné pleti mohou kožní mikrobiom příznivě ovlivnit, a upravit tak i ostatní faktory zapojené do patofyziologie akné.

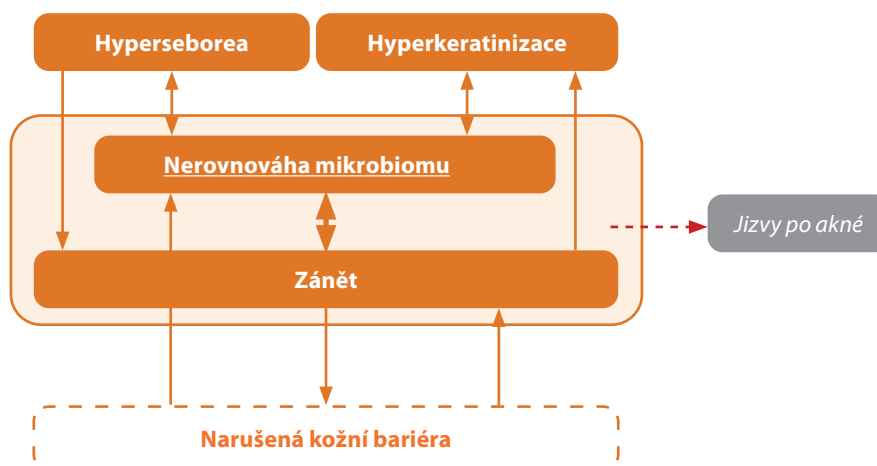
Patofyziologie vzniku akné

Akné bylo dosud chápáno jako důsledek hyperseborey a hyperkeratinizace, která vede k obstrukci folikulů s proliferací *Cutibacterium acnes* a vyvolává zánět. Podle nové koncepce nestojí v centru patofyziologie akné *C. acnes*, ale celková nerovnováha mikrobiomu. Vztahy mezi nerovnováhou mikrobiomu, hyperseboreou a hyperkeratinizací na jedné straně a zánětem a narušením kožní bariéry na druhé straně jsou navíc obousměrné (Obr. 1) (1, 2, 3).

Definice mikrobiomu

Mikrobiom je definován ve smyslu ekologickém jako společenství mikroorganismů (bakterií, virů a houbových mikroorganismů) včetně jejich metabolitů a genů v jasně definovaném prostředí. Ve smyslu genovém je mikrobiom soubor genomů všech mikroorganismů v daném prostředí, jde tedy o tzv. metagenom. Zjednodušeně může popsat mikrobiom jako soubor bakteriální mikroflóry v daném prostředí včetně všech příslušných interakcí (4).

Obr. 1. Model patofyziologie akné (1–3)



Kožní mikrobiom

Z hlediska problematiky akné jsou nejvíce prozkoumanou součástí kožního mikrobiomu bakterie. Komenzální kožní bakterie lze rozdělit do 4 hlavních kmenů: 1) Aktinobakterie (kam patří i *C. acnes*), 2) Proteobakterie, 3) Firmicutes, kam se řadí např. stafylokoky, a 4) Bacteroides. Bakteriální složení mikrobiomu se liší mezi jedinci, ale také v závislosti na hloubce kůže (jiné je na

povrchu kůže nebo v různé hloubce folikulu) a podle místa kožního povrchu. Neexistuje tedy jediný „zdravý“ mikrobiom. Ve vlhkých oblastech kůže, jako jsou axily, inguiny, plošky nebo kožní ohyby, převažují druhy rodu *Staphylococcus* a *Corynebacterium*. Suché oblasti, např. předloktí, se vyznačují nejrozmanitější mikrobiální komunitou a vyskytují se zde všechny 4 hlavní kmeny komenzální kožních bakterií. V místech bohatých na maz,

MUDr. Renata Kučerová, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF UP, Olomouc

Renata.Kucerova@fnol.cz

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(2):115-118

Článek přijat redakcí: 18. 5. 2023

tj. na obličej i a na zádech, nacházíme nejvyšší bakteriální rozmanitost, převažují zde druhy rodu *Propionibacterium* včetně *C. acnes*, je-li pro ostatní druhy je toto prostředí nehostinné. Mikrobiální osídlení kůže se mění také s věkem jedince. U novorozenců závisí mikrobiota ve značné míře na způsobu porodu (vaginální/císařský řez). V kojeneckém věku převažuje kmen Firmicutes. V období puberty se po aktivaci mazových žláz působením pohlavních hormonů vytváří mikrobiota mazových oblastí a začínají převažovat druhy rodu *Propionibacterium*. Změny mikrobiomu u daného jedince dané věkem jsou ale menší než interpersonální odlišnosti. Faktorem ovlivňujícím bakteriální složení a rozmanitost je také pohlaví, např. oblast předloktí je u žen kolonizována rozmanitější skupinou mikrobů než u mužů.

Bakterie zapojené do rozvoje akné

C. acnes je anaerobní, ale aerotolerantní grampozitivní pleomorfní tyčinka z kmene Actinobakterií. Štěpí triglyceridy v kožním mazu za vzniku volných mastných kyselin s krátkým řetězcem včetně kyseliny propionové. Ta přispívá ke kyselému prostředí kůže, což je její příznivý efekt, působí ale také na diferenciaci keratinocytů, a vyvolává tak komedogenní efekt. *C. acnes* může také do okolního prostředí uvolňovat lytické enzymy (lipázy, proteázy, hyaluronidázy), které narušují epitel folikulu a aktivuje imunitní systém. Tato bakterie také aktivují Toll-like receptory (TLR) na keratinocytech, což vede k tvorbě interleukinů 6 a 8, tumor nekrotizujícího faktoru α , faktoru stimulujícího kolonie granulocytů a makrofágů a dalších prozánětlivých látek, a vykazuje i T-lymfocytární mitogenní aktivitu. Virulentní kmeny *C. acnes* jsou schopné vytvářet biofilm. Pleť s akné není kolonizována vyšším počtem těchto bakterií, vyskytují se zde ale kmeny s vyšší patogenitou.

Do rozvoje akné zasahují i další mikroorganismy. V komedonech a pustulách pacientů s akné bylo nalezeno hojně zastoupení *C. granulorum*. Tato bakterie a také nejhojnější kožní houbový mikroorganismus *Malassezia* vykazuje vyšší aktivitu lipázy než *C. acnes*, a podporují tak jeho komedogenní

efekt. *Malassezia* také zvyšuje chemotaxi neutrofilů a podporuje uvolňování prozánětlivých cytokinů. Naopak *Streptococcus epidermidis* může inhibovat růst *C. acnes* prostřednictvím tvorby kyseliny jantarové a vylučováním polymorfních toxinů. Cestou produkce kyseliny lipoteichoové může tlumit zánět v keratinocytech blokováním exprese TLR-2. Hypoteticky by tedy mohl být využitelný v prevenci akné.

Střevní mikrobiom a akné

Na vznik akné má také vliv střevní mikrobiom. Západní typ stravy s nízkým obsahem vlákniny a vysokým obsahem tuku střevní mikrobiom zásadním způsobem mění. Důsledkem je snížení tloušťky hlenové vrstvy na vnitřním povrchu střeva, narušení integrity epitelu tlustého střeva a jeho bariérové funkce a zvýšení sekrece prozánětlivých cytokinů. Následně se rozvíjejí metabolická onemocnění a systémový zánět, mohou vznikat i kožní onemocnění, jako je psoriáza či atopický ekzém. Nadměrný příjem mléčných výrobků ve stravě a potravin s vysokým glykemickým indexem může zhoršovat akné zvýšením hladiny IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor 1) a inzulinu. Pacienti s akné vykazují typický enterotyp západní stravy – menší rozmanitost střevní mikroflóry a menší zastoupení druhů *Lactobacillus*

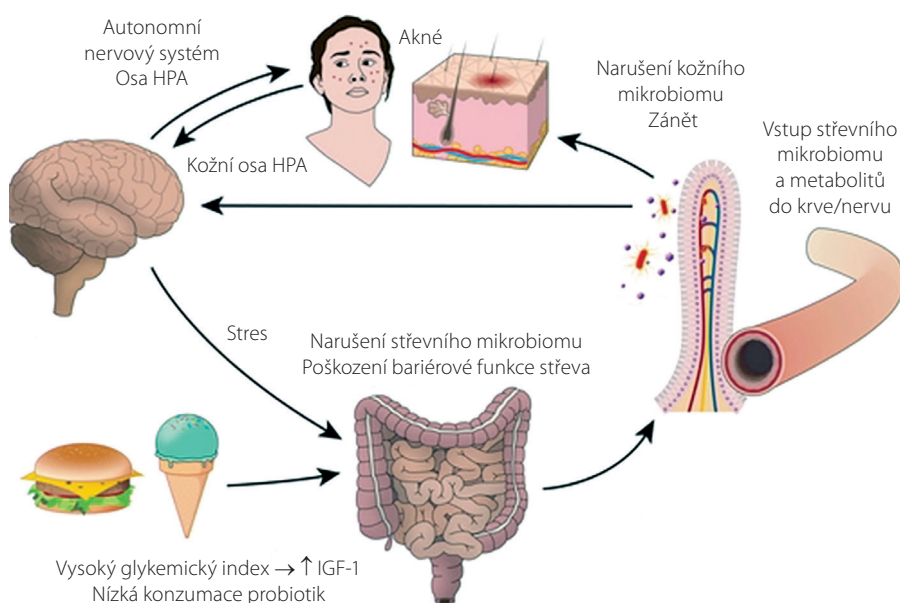
a *Bifidobacterium*. To jsou běžné probiotické bakterie, které udržují rovnováhu střevní mikroflóry a posilují střevní bariéru prostřednictvím snížení prostupnosti a zvýšení rezistence střevního epitelu. Ovlivňují také imunokompetentní buňky ve střevě a působí protizánětlivě. Experimentálně byl prokázán i vliv stresu na rozvoj akné, a byla tak popsána osa střeva-mozek-kůže (obr. 2).

Možnosti léčby akné

V terapii akné je možné využít 4 cesty, a to redukovat nadprodukcii mazu pomocí isotretinoinu nebo anti-androgenně působících látek, omezit hyperkeratinizaci prostřednictvím zevně podávaných retinoidů, benzoylperoxidu, kyseliny azelaové nebo isotretinoinu, ovlivnit mikrobiální proliferaci cestou topických nebo systémových antibiotik, benzoylperoxidu nebo isotretinoinu, nebo potlačit zánět pomocí benzoyl peroxidu, adapalenu, antibiotik nebo isotretinoinu.

Výzkum mikrobiomu kůže ukázal nižší rozmanitost mikrobiomu a snížené zastoupení některých bakteriálních kmenů v porovnání se zdravými jedinci a zvýšené zastoupení propionibakterií (obr. 3). Zjištěna byla snížená rozmanitost a četnost druhů *Staphylococcus*. Zdá se tedy, že klíčem k rovnováze mikrobiomu je jeho rozmanitost. Narušení rovnováhy kožního mikrobiomu má dopad na ostatní faktory akné.

Obr. 2. Souvislost stresu, střevní mikroflóry a akné



IGF-1 – inzulinu podobný růstový faktor 1, HPS – hypothalamus-hypofýza, nadledviny
Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J. Clin. Med.* 2019;8:987. doi:10.3390/jcm8070987

A-DERMA

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE VEGETAL

INOVACE

AKNÉ

BIOLOGY AC GLOBAL

PO 1 MĚSÍCI POUŽÍVÁNÍ:

**OBNOVUJE ROVNOVÁHU
MIKROBIOMU
A PŮSOBÍ NA VŠECHNY
VIDITELNÉ PROJEVY AKNÉ**

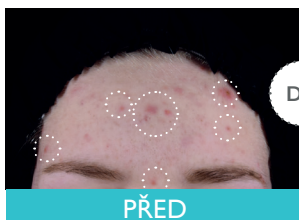


-47%
PUPÍNKŮ²

-63%
STOP
PO AKNĚ³

PŮSOBÍ PROTI RECIDIVĚ⁴

TESTOVÁNO V KOMBINACI S LOKÁLNÍ A PERORÁLNÍ LÉČBOU⁵



(1) Genomická studie na 33 subjektech před a po 29 dnech aplikace BIOLOGY AC GLOBAL. 2 aplikace denně. (2) Klinická studie, dermatologicky testováno na 42 subjektech. 2 aplikace denně po dobu 56 dnů. Výsledky po 28 dnech aplikace. (3) Klinická studie, dermatologicky testováno na 42 subjektech. 2 aplikace denně po dobu 56 dnů. Výsledky po 56 dnech aplikace. (4) Použití 1-2x denně působí proti opětovnému výskytu nedokonalostí. Prokázána účinnost po 12 týdnech aplikace. (5) Klinická studie pod dermatologickou kontrolou na 44 subjektech. 2 aplikace denně po dobu 28 dní. Lokální léčba: retinoidy, benzoyl peroxid, antibiotika. Perorální léčba: isotretinoin, antibiotika, zinek (samostatně, nebo v kombinaci).

www.aderma.cz



› ZAZNĚLO NA KONGRESE

AKNÉ A MIKROBIOM

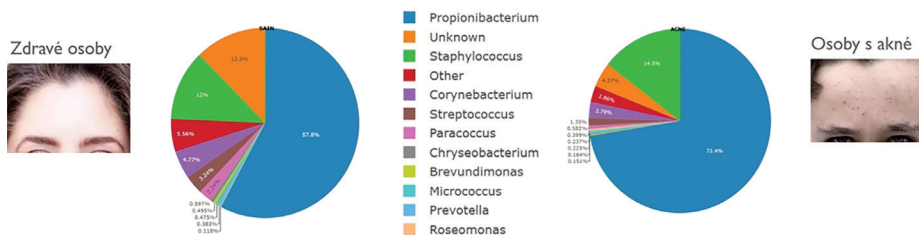
Společnost A-Derma vyvinula na základě těchto poznatků 5 nových produktů pro péči o pokožku s akné. Jedná se o BIOLOGY AC čisticí micelární vodu, čisticí pěnový gel a 3 obličejové krémy. Všechny tyto přípravky obsahují rostlinné výtažky z *Garcinia mangostana* a z ekologicky pěstovaného bílého ovsa Rhealba® (šťáva z mladých zelených rostlin starých 10–12 týdnů bez obsahu proteinů). Dva z krémů navíc obsahují kyselinu z ibiškových květů, kyselinu mléčnou a kyselinu hyaluronovou. Ve svém komplexu působí tyto látky protizánětlivě, mají zklidňující účinky na aknézní pleť a také ovlivňují mikrobiom. Výrobky jsou vhodné u lehkých forem akné nebo jako doplněk k systémové léčbě. Bylo doloženo, že podporují diverzitu kožních bakterií.

LITERATURA

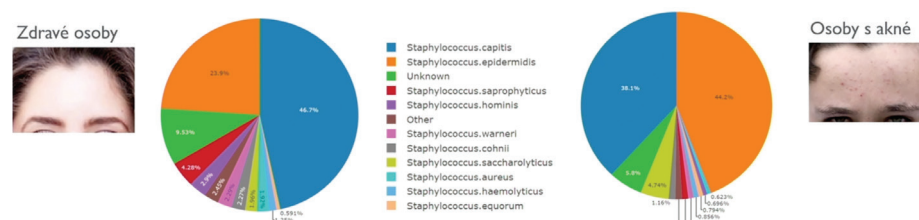
1. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(Suppl 5): 8-12.
2. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Tre-

Obr. 3. Mikrobiom kůže osob s akné v porovnání se zdravými jedinci

Zastoupení různých druhů bakterií



Zastoupení různých druhů stafylokoků



atment. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):335-344.

3. Chen P, He G, Qian J, Zhan Y, Xiao R. Potential role of the skin microbiota in Inflammatory skin diseases. *J Cosmet Der-*

matol. 2021;20(2):400-409.

4. Kolář, M, Rejman, D, Bardoň, J. Zásady antibiotické léčby. UP Olomouc, 1. vydání, 2020: 232 s.

VZDĚLÁVEJTE SE ON-LINE a získejte kredity

- získejte 2–12 kreditů za kurz
- vyberte si z různých medicínských specializací
- vzdělávejte se dle svých časových možností

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



www.solen.cz



On-line
vzdělávání

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

VIDITELNÉ, ale i SKRYTÉ léze aktinické keratózy

TOLAK®

fluorouracil 4%
krém



ilustrační foto

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

*AK: aktinická keratóza

Zkrácená informace o přípravku TOLAK

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

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

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

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

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

DUPIXENT

UMOŽŇUJE DOSAŽENÍ DLOUHODOBÉ ZMĚNY

V REDUKCI PRURITU A KOŽNÍCH LÉZÍ¹



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

VĚK
6 m+

RYCHLÁ A PŘETRVÁVÁJÍCÍ
KONTROLA ONEMOCNĚNÍ
OD DĚTSTVÍ DO DOSPĚLOSTI¹

PŘÍZNIVÝ DLOUHODOBÝ
PROFIL BEZPEČNOSTI¹

JEDNODUCHÉ ZAHÁJENÍ
A POKRAČOVÁNÍ LÉČBY¹

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Dupixent 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce / v předplněném peru, Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce / v předplněném peru. **Léčivá látka:** Dupilumab. **Indikace: Atopická dermatitida (AD):** Dupixent je indikován k léčbě středně těžké až těžké AD u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii, a k léčbě těžké atopické dermatitidy u dětí ve věku od 6 měsíců do 11 let, které jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii. **Astma:** Dupixent je indikován jako přídatná udržovací léčba u dospělých, dospívajících od 12 let a dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkým astmatem se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtem eozinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství exhalovaného oxidu dusnatého (FENO), jejichž nemoc není dostatečně kontrolována inhalačními kortikosteroidy (IKS) ve vysokých dávkách (v případě dětí od 6 do 11 let ve středních až vysokých dávkách) a dalším léčivým přípravkem k udržování léčby. **Chronická rinosinusitida s nosní polyposou (CRSwNP):** Dupixent je indikován jako přídatná terapie k intranazálním kortikosteroidům pro léčbu dospělých s těžkou CRSwNP, u nichž terapie systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nezajišťují dostatečnou kontrolu onemocnění. **Prurigo nodularis:** Přípravek Dupixent je indikován k léčbě středně těžkého až těžkého prurigo nodularis (PN) u dospělých, kteří jsou vhodnými kandidáty pro systémovou terapii. **Eozinofilní ezofagitida (EoE):** Přípravek Dupixent je indikován k léčbě eozinofilní ezofagitidy u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, jejichž onemocnění není dostatečně kontrolováno konvenční léčbou, netolerují ji nebo kteří nejsou pro konvenční léčbu vhodnými kandidáty. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Dávkování a způsob podání subkutánní injekce: Atopická dermatitida:** Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. U dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s hmotností méně než 60 kg: úvodní dávka 400 mg, následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden. U dospívajících s hmotností 60 kg nebo více: úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 15 kg až méně než 60 kg: úvodní dávka 300 mg v den 1, následovaná dávkou 300 mg v den 15, a následovaná dávkou 300 mg každé 4 týdny (Q4W), počínaje 4 týdny po dávce v den 15. Dávka může být u pacientů s tělesnou hmotností 15 kg až méně než 60 kg na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg Q2W. U dětí ve věku 6 až 11 let s hmotností 60 kg nebo více: úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s hmotností 5 až méně než 15 kg: úvodní dávka 200 mg, následovaná dávkou 200 mg každé 4 týdny. U dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s hmotností 15 až méně než 30 kg: úvodní dávka 300 mg, následovaná dávkou 300 mg každé 4 týdny. Dupilumab v předplněném peru není určen k použití u dětí mladších 12 let. U dětí ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatidou je pro podávání v této populaci vhodný dupilumab v předplněné injekční stříkačce. Dupilumab lze používat s topickými kortikosteroidy (TKS) nebo bez nich. U pacientů, u nichž nebyla po 16 týdnech léčby zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby AD. **Astma:** Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých a dospívajících (od 12 let a starších): u pacientů s těžkým astmatem užívajících perorální kortikosteroidy nebo u pacientů s těžkým astmatem a komorbidní středně těžkou až těžkou AD nebo u dospělých pacientů s komorbidní těžkou CRSwNP je úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U všech ostatních pacientů je úvodní dávka 400 mg, následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden podávanou formou subkutánní injekce. U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 15 kg až méně než 30 kg: 100 mg každý druhý týden (Q2W) nebo 300 mg každé 4 týdny (Q4W). U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 30 kg až méně než 60 kg: 200 mg každý druhý týden (Q2W) nebo 300 mg každé 4 týdny (Q4W). U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 60 kg nebo více: 200 mg každý druhý týden (Q2W). U pediatričtých pacientů (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem a komorbidní těžkou atopickou dermatidou má být podle schválené indikace dodržována doporučená dávka uvedená pro atopickou dermatitidu. Pacienti užívající současné perorální kortikosteroidy mohou snížit dávku steroidů, pokud již léčbou dupilumabem doslo 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 lze používat 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 300 mg injekce), následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. Dupilumab lze používat s topickými kortikosteroidy nebo bez nich. **Eozinofilní ezofagitida:** Doporučená úvodní dávka dupilumabu na PK souběžně podáváním léčiv se nepředpokládá. **Fertilita, těhotenství a kojení: Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Dupilumab není určen k léčbě akutních příznaků astmatu ani akutních exacerbací. Dupilumab není určen k léčbě akutního bronchospazmu ani status asthmaticus. Po zahájení léčby dupilumabem se nesmí náhle vysadit systémové, topické či inhalační kortikosteroidy. **Hypersenzitivita:** Pokud dojde k systémové hypersenzitivní reakci (okamžitě nebo opožděně), musí být podávání dupilumabu okamžitě přerušeno a musí být zahájena příslušná léčba. **Eozinofilní stav:** U dospělých pacientů léčených dupilumabem, kteří se zúčastnili programu zaměřeného na vývoj astmatu, byly hlášeny případy eozinofilní pneumonie a případy vaskulitidy konzistentní s eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA). **Parazitární infekce (helminthózy):** Pacienti se známými parazitárními infekcemi byli vyloučeni z účasti v klinických studiích. Pacienti s již existujícími parazitárními infekcemi mají být léčeni ještě před zahájením léčby dupilumabem. Pokud se pacienti nakazí během léčby dupilumabem a nereagují na antiparazitární léčbu, musí být léčba dupilumabem přerušena, dokud infekce neodezní. **Příhody související s konjunktivitou a keratitidou:** Pacienti léčení dupilumabem, u nichž dojde k rozvoji konjunktivitidy přetrvávající i po standardní léčbě nebo pacienti se známkami a příznaky naznačujícími keratitidu, mají v případě potřeby podstoupit oftalmologické vyšetření. **Komorbidní astma:** Pacienti léčení dupilumabem pro středně těžkou až těžkou AD nebo těžkou CRSwNP, kteří mají také komorbidní astma, nemají upravovat nebo přerušovat léčbu astmatu bez konzultace s lékařem. Pacienti s komorbidním astmatem mají být pečlivě sledováni po vysazení dupilumabu. **Okovnění:** Živě nebo atenuované vakcíny se nemají aplikovat při podávání dupilumabu, protože nebyla stanovena jejich klinická bezpečnost a účinnost. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Interakce:** V klinické studii u pacientů s AD byly hodnoceny účinky dupilumabu na PK substrátů CYP. Účinek dupilumabu na PK souběžně podáváním léčiv se nepředpokládá. **Balení, těhotenství a kojení: Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Dupilumab není určen k léčbě akutních příznaků astmatu ani akutních exacerbací. Dupilumab lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod. **Kojení:** Není známo, zda se dupilumab vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda je systémově absorbován po perorálním podání. Je třeba rozhodnout, zda je vhodné přerušit kojení nebo přerušit léčbu dupilumabem s přihlédnutím k přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu. **Fertilita:** Studie na zvířatech neprokázaly zhoršení fertility. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Dupilumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou reakce v místě injekce (včetně erytému, edému, pruritu, bolesti, otoku a modřin), konjunktivitida, alergická konjunktivitida, artralgie, herpes ústa a eozinoflie. Bezpečnostní profil pozorovaný u dospívajících ve věku od 12 do 17 let a u dětí ve věku od 6 do 11 let v klinických studiích s atopickou dermatidou byl podobný jako u dospělých. Bezpečnostní profil u dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s astmatem nebo EoE byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých pacientů. U dětí ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem byly reportovány mimé až středně závažné případy enterobiózy a eozinoflie bez nutnosti přerušit léčbu dupilumabem. **Předávkování:** Pro předávkování dupilumabem neexistuje žádná specifická léčba. V případě předávkování je třeba u pacienta sledovat jakékoliv známky a příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v chladničce (2°C–8°C). Chránit před mrazem, uchovávat v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** Dupixent 100 mg v 0,67 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (není dostupný v ČR), Dupixent 200 mg v 1,14 ml roztoku a Dupixent 300 mg v 2 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce / v předplněném peru. **Registrační čísla:** EUJ/17/1229/001-002, 004-006, 008, 017, 018, 020, 026-028. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi Winthor Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly. **Datum poslední revize textu:** 15. 3. 2023. Přípravek Dupixent je vydáván pouze na lékařský předpis, je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění dospělým pacientům, dětským a dospívajícím pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy od 6 let do 18 let a v léčbě dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem. V indikaci u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let se těžkou formou atopické dermatitidy, chronická rinosinusitida s nosní polyposou, u dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkým astmatem, prurigo nodularis a eozinofilní ezofagitida není dosud hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku. **Další informace jsou k dispozici na adrese:** sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, nebo na www.sanofi.cz.

Reference: 1. SPC Dupixent, datum revize textu 15. 3. 2023. 2. Gandhi NA et al. *Nature Rev Drug Disc* 2016; 15: 35–50.

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

sanofi REGENERON®

MAT-CZ-2200799 - 5.0 - 04/2023
Uřeno pro odbornou veřejnost.

DUPIXENT®
(dupilumab)