

# Česká dermato- venerologie

2019/4

## TÉMA ČÍSLA

Cílená protizánětlivá  
a protinádorová léčiva  
(imunobiologika)

### POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Hodnocení závažnosti  
atopické dermatitidy

str. 230

Přehled účinků systémové  
léčby psoriázy na komorbidity

str. 234

### KAZUISTIKA

Nodulární vaskulitida

str. 240

Lymfedém u pacientky  
s Turnerovým syndromem

str. 243

Červený plak na stehně  
u pacientky s hematologickou  
malignitou

str. 248

Časopis je zařazen do Seznamu  
recenzovaných neimpaktovaných periodik  
vydáváných v České republice.



KLINICKÝ A HISTOLOGICKÝ OBRAZ:  
DERMATITIS ATOPICA

*mladá fronta*



*Radostné prožiti vánočních svátků  
a mnoho osobních i pracovních úspěchů  
v novém roce Vám přejí*

Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MHA

## CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Hercogová, J. Cílená protizánětlivá a protinádorová léčiva (imunobiologika) 210

## POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Rob, F., Hercogová, J. Hodnocení závažnosti atopické dermatitidy 230  
Vargová, N. Přehled účinků systémové léčby psoriázy na komorbidity 234

## KAZUISTIKA

Krajnáková, T. Nodulární vaskulitida 240  
Konášová, K., Mádlová, J., Křížková, V., Hercogová, J. Lymfedém u pacientky s Turnerovým syndromem 243  
Balko, K., Hercogová, J. Červený plak na stehně u pacientky s hematologickou malignitou 248  
Brabcová, N., Hercogová, J., Kazakov, D. Frontální alopecie v rámci lupus erythematoses 251

## ZA SVĚTA DERMATOVENEROLOGIE

Vašků, V. 25. národní dermatologický kongres 255

## ABSTRAKTY

25. národní dermatologický kongres – abstrakty 256

## ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE

Kalendář dermatovenerologických akcí 2020 266

## VĚDOMOSTNÍ TEST

270

## CONTINUOUS EDUCATION

Hercogova, J. Targeted anti-inflammatory and anti-tumour drugs (immunobiological drugs) 210

## POSTGRADUATE EDUCATION

Rob, F., Hercogova, J. Assessment of the severity of atopic dermatitis 230  
Vargova, N. Summary of effects of systemic treatment of psoriasis on comorbidities 234

## CASE REPORT

Krajnakova, T. Nodular vasculitis 240  
Konasova, K., Madlova, J., Krizkova, V., Hercogova, J. Lymphedema in the patient with Turner syndrom 243  
Balko, K., Hercogova, J. Erythematous plaque in hemato-oncology patient 248  
Brabcova, N., Hercogova, J., Kazakov, D. Frontal fibrosing alopecia in the association with lupus erythematosus 251

## FROM THE WORLD OF DERMATOVENEROLOGY

Vasku, V. 25th National Dermatological Congress 255

## ABSTRACTS

25th National Dermatological Congress – abstracts 256

## CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY – EVENTS

Calendar for year 2020 266

## TEST

270

Foto na obálce:

prof. MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D., Biopstická laboratoř s. r. o., Plzeň (histologie),  
klinické foto z archivu Dermatovenerologické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Nemocnice Na Bulovce



## Česká dermato- venerologie

**PŘEDSEDKYNĚ REDAKČNÍ RADY**  
prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

**ŠÉFREDAKTORKA** MUDr. Michaela Lízlerová  
**REDAKTORKA** Mgr. Barbora Hladiková

### REDAKČNÍ RADA

MUDr. Jan Ernest, Ph.D., prof. MUDr. Jan Janda, CSc.,  
MUDr. Aleš Herman, Ph.D., doc. MUDr. Ivan Kawaciuk, CSc.,  
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.,  
prof. MUDr. Milan Macek jr., DrSc., doc. MUDr. Jan Měšťák, CSc.,  
prof. MUDr. Michal Michal, prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., doc.  
MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., prim. MUDr. Jaroslav Strejček, CSc.,  
prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

### MEZINÁRODNÍ REDAKČNÍ RADA

Prof. Gjorgij Gocev, MD (Skopje, Makedonie), prof. Andreas  
Katsambas, MD (Atény, Řecko), prof. Torello Lotti, MD (Roma,  
Itálie), prof. Miloš Nikolić, MD (Belgrade, Srbsko), prof. Juraj  
Pěč, MD (Martin, Slovensko), prof. Jacek Szepletowski, MD  
(Krakov, Polsko), prof. Mirna Šitum, MD (Zagreb, Chorvatsko),  
Pedrag Stilet, MD (Budva, Černá Hora),  
prof. Kenneth Tomecki, MD (Cleveland, USA)

**GRAFICKÁ ÚPRAVA** Jan Borovka

**INZERCE DIVIZE MEDICAL SERVICES** Ing. Kristína Kupcová  
tel. 225 276 355, e-mail: kupcova@mf.cz

*mladá fronta*

**GENERÁLNÍ ŘEDITEL** Ing. Jan Mašek

**ŘEDITEL MEDICAL SERVICES** Karel Novotný, MBA

### DTP

Martin Šprunk (vedoucí), Zdeněk Němec, Petr Novák

### MARKETING A DISTRIBUCE

ředitel marketingu a distribuce: Jaroslav Aujezský  
Brand Manager: Petra Trojanová

**VYDÁVÁ** Mladá fronta a. s. www.mf.cz

### ADRESA REDAKCE:

Česká dermatovenerologie, Mezi Vodami 1952/9  
143 00 Praha 4, tel. 225 276 378, 225 276 379  
sekretariát: 225 276 111, fax 225 276 222  
e-mail: lizlerova@mf.cz, hladikova@mf.cz

### DISTRIBUCE

Předplatné pro ČR vyřizuje: SEND Předplatné, spol. s r.o.,  
Ve Žlábku 1800/77, hala A3, 193 00 Praha 9  
Tel.: 225 985 225, Mobil: 777 330 370  
Email: mf@send.cz, www.send.cz

### OBJEDNÁVKY DO ZAHRANIČÍ:

Mediaservis s. r. o., Zákaznické centrum  
Videňská 995/63, 639 63 Brno  
tel. +420 532 165 165, e-mail: export@mediaservis.cz

### OBJEDNÁVKY DO SR:

Mediaprint Kapa Pressegrasso, a. s.,  
oddelenie inej formy predaja, P. O. Box 183,  
Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel. 02/444 588 21, 16,  
fax 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost  
za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy.  
Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem  
se řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro předplatitele.  
Předplatné se automaticky prodlužuje.  
Časopis je indexován v Bibliographia medica Československa.  
Časopis je zařazen do Seznamu recenzovaných  
neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice.

**Tisk** GRAFOTECHNA PLUS s. r. o.

Časopis vychází 30. 12. 2019  
číslo 4/2019, ročník 9  
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze  
se souhlasem vydavatele.



**Jak důležité je pro  
Adama PASI 100?**

**KYNTHOLAN®**

**Čistě sebewědomí**

Pro jakoukoli věc se musíte cítit dobře a když si  
už dobře a příjemně užijete to, co máte doma, užijete si  
a díky účinné péči si ji užijete i když jste na cestě.<sup>1</sup>



**Rychlý nástup účinku<sup>2</sup>**

**Vysoká míra zhojení<sup>3</sup>**

**Dlouhodobý účinek<sup>4</sup>**

**Čištění intimní oblasti - 2009 - 2010**

**1. Účinnost** - Účinnost KYNTHOLAN® při odstraňování zápachu intimní oblasti byla testována v rámci klinického studie s 100 účastníky. Účinnost byla testována pomocí speciálního testu, který měří množství bakterií v intimní oblasti. Účinnost KYNTHOLAN® byla testována v rámci klinického studie s 100 účastníky. Účinnost byla testována pomocí speciálního testu, který měří množství bakterií v intimní oblasti. Účinnost KYNTHOLAN® byla testována v rámci klinického studie s 100 účastníky. Účinnost byla testována pomocí speciálního testu, který měří množství bakterií v intimní oblasti.

**2. Rychlost nástupu účinku** - Rychlost nástupu účinku KYNTHOLAN® byla testována v rámci klinického studie s 100 účastníky. Rychlost nástupu účinku byla testována pomocí speciálního testu, který měří množství bakterií v intimní oblasti. Rychlost nástupu účinku KYNTHOLAN® byla testována v rámci klinického studie s 100 účastníky. Rychlost nástupu účinku byla testována pomocí speciálního testu, který měří množství bakterií v intimní oblasti.

**3. Vysoká míra zhojení** - Vysoká míra zhojení KYNTHOLAN® byla testována v rámci klinického studie s 100 účastníky. Vysoká míra zhojení byla testována pomocí speciálního testu, který měří množství bakterií v intimní oblasti. Vysoká míra zhojení KYNTHOLAN® byla testována v rámci klinického studie s 100 účastníky. Vysoká míra zhojení byla testována pomocí speciálního testu, který měří množství bakterií v intimní oblasti.

**4. Dlouhodobý účinek** - Dlouhodobý účinek KYNTHOLAN® byl testován v rámci klinického studie s 100 účastníky. Dlouhodobý účinek byl testován pomocí speciálního testu, který měří množství bakterií v intimní oblasti. Dlouhodobý účinek KYNTHOLAN® byl testován v rámci klinického studie s 100 účastníky. Dlouhodobý účinek byl testován pomocí speciálního testu, který měří množství bakterií v intimní oblasti.

**5. Účinnost** - Účinnost KYNTHOLAN® při odstraňování zápachu intimní oblasti byla testována v rámci klinického studie s 100 účastníky. Účinnost byla testována pomocí speciálního testu, který měří množství bakterií v intimní oblasti. Účinnost KYNTHOLAN® byla testována v rámci klinického studie s 100 účastníky. Účinnost byla testována pomocí speciálního testu, který měří množství bakterií v intimní oblasti.



LEO



# Cílená protizánětlivá a protinádorová léčiva (imunobiologika)

Hercogová, J.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 4, s. 210–229

## SOUHRN

Cílená léčiva (biologika, imunobiologika) jsou novou skupinou léčiv uvedenou do praxe v 21. století (prvním byl roku 2000 imatinib, v ČR v dermatologii roku 2005 efalizumab). Tato léčiva zásadně obohatila naše terapeutické možnosti a změnila kvalitu života nemocným se zánětlivými imunitně podmíněnými chorobami a některými nádory. Postupně se z jedné indikace (psoriáza) rozšířila do řady dalších.

## KLÍČOVÁ SLOVA

cílená léčiva • TNF- $\alpha$  • interleukiny

## SUMMARY

*Hercogova, J. Targeted anti-inflammatory and anti-tumour drugs (immunobiological drugs)*

Targeted drugs (biological drugs, immunobiological) are a new group of drugs launched into practice in the 21st century (the first was imatinib in 2000, while in the Czech Republic efalizumab in dermatology in 2005). These drugs have greatly enriched our therapeutic options and changed the quality of life for patients with inflammatory immune-related diseases and some tumours. Step by step their indications have spread from one (psoriasis) to many others.

## KEY WORDS

targeted drugs • TNF- $\alpha$  • interleukins

Cílená terapie změnila i přístup k našemu oboru, a to jak ze strany pacientů, tak i ostatních specialistů a plátců zdravotního pojištění. Uvedení těchto léčiv na trh je důsledkem detailního poznání patoge-

neze řady dermatóz, psoriázy jako první. Většinu biologik předepisuje dermatolog specializovaného centra nebo v případě nádorů komplexní onkologické centrum, podmínkou je zvláštní smlouva se zdravotními pojišťovnami.

**Cílená léčiva zasahují** do patogenetického procesu v buňkách (intracelulárně) na molekulární úrovni. Jejich cílem mohou být jednak **nenádorové buňky** (interferují s mikroprostředím a s procesy imunitní odpovědi, angiogeneze; využívají se v terapii stavů s abnormální imunitní odpovědí), jednak **nádorové buňky** (inhibují konkrétní místa příslušné signální dráhy, kterou se nenádorová buňka mění v buňku nádoru; využívají se v terapii nádorů). Cílená léčiva se tak dají využít u takových patologických stavů, kde je známý:

– **specifický biomarker** (cytokin, receptor pro cytokin, růstový faktor) – indukují nebo mění imunitní odpovědi interakcí se specifickými biologickými cíli,

– **aberantní ligand či signální dráha** – přeruší onkogenní signál, indukují apoptózu, inhibují sebeobranu nebo indukují diferenciaci buněk.

Jsou to protilátky a proteiny syntetizované na živých organismech, ale i malé molekuly, chemoterapeutika, jejichž mechanismus účinku se liší od konvenční chemoterapie. Proto je vhodnější nazývat tuto skupinu léků jako **léčiva cílená**, nikoli biologická. V posledních letech byla navíc uvedena do praxe i skupina biosimilárních přípravků, od kterých se očekává větší dostupnost cílených léčiv pro větší počet nemocných.

Cílené působení imunobiologik může být doprovázeno **zvýšeným rizikem infekcí a malignit**.

**Klasifikace cílených léků** je možná podle jejich **struktury** do čtyř skupin: na re-

kombinantní cytokiny a růstové faktory, monoklonální protilátky, fúzní proteiny a malé molekuly.

**Monoklonální protilátky** cílí na specifické cytokiny a povrchové buněčné receptory, svým zásahem do kaskády dějů ovlivňují imunitní odpověď aktivací, supresí, tolerancí zánětu nebo působí protinádorově. Podle své struktury mají koncovky: **-ximab** – chimérická monoklonální protilátka, **-zumab** – humanizovaná monoklonální protilátka, **-umab** – humánní monoklonální protilátka a **-cept** – fúzní protein protilátky připomínající imunoglobulin.

Další možností je klasifikace cílených léků **podle účinku** na biomarkery (viz tato kapitola), z tohoto pohledu se jedná o inhibitory TNF- $\alpha$ , interleukinů, enzymů, receptorů, povrchových antigenů lymfocytů, imunomodulačních receptorů T-lymfocytů a transdukčních signálů.

## INHIBITORY TUMOR NEKROTIZUJÍCÍHO FAKTORU $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

TNF- $\alpha$  je cytokin exprimovaný řadou buněk (T-lymfocyty, neutrofile, mastocyty, NK buňky, antigen prezentující buňky, adipocyty, fibroblasty a keratinocyty). Váže se na receptory p55 a p75 na keratinocytech, neutrofilech, endotelích a fibroblastech. Působí synergicky s dalšími prozánětlivými cytokiny jako IL-17A. TNF- $\alpha$  skin se považuje za hlavní cytokin pro některé autoimunitní choroby (psoriatická artritida, revmatoidní artritida, nespecifické střevní záněty). Po průkazu účinnosti u artritid se začal užívat v terapii psoriázy. Léčba antagonisty TNF- $\alpha$  může být doprovázena **paradoxními kožními nežádoucími reakcemi** – exacerbací psoriázy, lupus-like syndromem, kožní vaskulitidou, sarkoidózou.


**Tab. 1** Klasifikace cílených léčiv podle účinku na biomarkery (uvedena jen cílená léčiva registrovaná v ČR k 14. 9. 2019)

Účinek cíleného léčiva	Cílový biomarker	Cílený lék	Dermatologické indikace
inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ )	TNF- $\alpha$	etanercept	psoriáza (+ děti od 6 let)
		adalimumab	psoriáza (+ děti od 4 let), hidradenitis suppurativa
		infliximab	psoriáza
		certulizumab pegol	psoriáza
inhibitory interleukinů	IL-1Ra	anakinra	kryopyrin asociované periodické horečky
	IL-1 $\beta$	kanakinumab	kryopyrin asociované periodické horečky
	IL-4R	dupilumab	atopická dermatitida
	IL-6	tocilizumab	lupus erythematodes
	P40 IL-12, IL-23	ustekinumab	psoriáza (+ děti od 12 let)
	IL-17A	sekukinumab	psoriáza
		ixekizumab	psoriáza
	IL-17-AR	brodalumab	psoriáza
	IL-23	guselkumab	psoriáza
	IL-23p19	tildrakizumab	psoriáza
		risankizumab	psoriáza
inhibitor fosfodiesterázy	PDE4	apremilast	psoriáza
inhibitor receptoru	IgE	omalizumab	chronická spontánní urtikárie
inhibitory povrchových antigenů lymfocytů	CD20	rituximab	Wegenerova granulomatóza, mikroskopická polyangiitida
	aktivační protein B-ly	belimumab	akutní SLE
	CD30	brentuximab vedotin	CD30+ kožní lymfom
inhibitory imunomodulačních receptorů T-lymfocytů	CTLA-4	ipilimumab	melanom
	PD-1	pembrolizumab	melanom
	PD-1	nivolumab	melanom
	PD-L1	avelumab	metastazující karcinom z Merkelových buněk
inhibitory transdukčních signálů	inhibitory tyrosinkináz BRAF a MEK	vemurafenib	melanom
		dabrafenib	melanom
		trametinib	melanom
		kobimetinib	melanom
	inhibitor tyrosinázy Bcr-Abl	imatinib	dermatofibrosarcoma protuberans
	inhibitory signální dráhy hedgehog	vismodegib	metastazující BCC, lokálně pokročilý BCC
		sonidegib	pokročilý BCC

Během terapie anti-TNF- $\alpha$  byly popsány i závažné infekční komplikace a maligní nádory. Proto je třeba pacienty pečlivě monitorovat.

**Anti-tumor necrosis factor alpha** (anti-TNF- $\alpha$ ) je cytokin spojovaný s patogenezi

psoriázy a dalších zánětlivých onemocnění (psoriatická artritida, Crohnova nemoc). Tvoří jej kožní buňky (keratinocyty, Langerhansovy buňky, dermální mastocyty). Váže se na receptory na povrchu keratinocytů, neutrofilů, endoteliálních buněk

a fibroblastů. Spolu s dalšími prozánětlivými cytokiny atrahuje imunitní buňky, inhibuje apoptózu keratinocytů a indukuje proliferaci keratinocytů a lymfocytů u psoriázy.

V léčbě psoriázy jsou schváleny čtyři anti-TNF- $\alpha$  léky, a to **infliximab**, **adalimu-**

**Tab. 2** Klasifikace léků podle struktury (modře indikace onkologické, \*) v ČR neregistrované léky

Struktura léku	Biomarker	Cílený lék	Dermatologická indikace
cytokiny	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$	anakinra *)	autoinflamatorní nemoci
růstové faktory	FGF1-2	klinické studie *)	diabetická noha
	GM-SCF	klinické studie *)	melanom, lymfomy
monoklonální protilátky (MoAb)	TNF- $\alpha$	adalimumab	psoriáza (+ děti od 4 let), hidradenitis suppurativa
		infiximab	psoriáza
		certulizumab pegol	psoriáza
	IL-1 $\alpha$	kanakinumab *)	kryopyrín asociované periodické syndromy
	IL-4R	dupilumab	atopická dermatitida
	IL-6	tocilizumab	lupus erythematodes
	p40 IL-12, IL-23	ustekinumab	psoriasis (+ děti od 12 let)
	IL-17A	sekukinumab	psoriáza
		ixekizumab	psoriáza
	IL-17-AR	brodalumab	psoriáza
	IL-23	guselkumab	psoriáza
	IL-23p19	tildrakizumab	psoriáza
		risankizumab	psoriáza
	IgE	omalizumab	chronická spontánní urtikarie
	CD20	rituximab	Wegenerova granulomatóza, mikroskopická polyangiitida
	CTLA-4	ipilimumab	melanom
	PD-1	pembrolizumab	melanom
	PD-1	nivolumab	melanom
PD-L1	avelumab	karcinom z Merkelových buněk	
CD30 + neurotoxin	brentuximab vedotin	CD30+ kožní lymfom	
fúzní proteiny	TNF- $\alpha$	etanercept	psoriáza
		alefacept *)	psoriáza
	IL-1R1 a IL-1RAcP	rilonacept *)	kryopyrín asociované periodické syndromy
	IL-2	denileukin diftitox *)	kožní T-lymfomy
malé molekuly	fosfodiesteráza PDE4	apremilast	psoriáza
	tyrosinokinázy BRAF a MEK	vemurafenib	melanom
		dabrafenib	melanom
		trametinib	melanom
		kobimetinib	melanom
	tyrosináza Bcr-Abl	imatinib	dermatofibrosarcoma protuberans
	signální dráha hedgehog	vismodegib	bazocelulární karcinom
		sonidegib	bazocelulární karcinom

**mab, etanercept a certulizumab.** První dva se vážou na solubilní a membránové TNF, indukují apoptózu lymfocytů, neboť aktivují komplement a buněčnou cyto-

xicitu závislou na protilátce. Etanercept se váže primárně na solubilní TNF, proto nemůže působit apoptózu mediovanou komplemtem. Infiximab se váže na TNF

rychle a ireverzibilně, zatímco etanercept se uvolní z 50 % z vazby solubilního TNF do 10 minut. Rozdíly ve farmakokinetice, farmakodynamice a struktuře jsou příčinou



různé bezpečnosti a účinnosti. Infliximab je účinnější než etanercept v terapii autoimunitních granulomatózních nemocí (m. Crohn, sarkoidóza, granulomatóza s polyangiitidou), ale jeho užití má vyšší riziko vzniku granulomatózních infekcí. Jiný mechanismus účinku umožňuje certulizumabu užití i v graviditě.

**Indikace** pro infliximab, adalimumab, etanercept a certulizumab jsou **těžká nebo středně těžká psoriáza, tzv. plaková**. Je to podle dřívější terminologie tzv. chronicky stacionární psoriasis vulgaris, charakterizovaná plakami v predilekční lokalizaci na kůži nad lokty, koleny, v křížové oblasti, ve křtci. Ke splnění podmínek tíže onemocnění se využívají indexy PASI (Psoriasis Area and Severity Index), který hodnotí jednak rozsah postižení konkrétní části těla, jednak kožní plak z hlediska zarudnutí, indurace a přítomnosti šupin, a BSA (Body Surface Area), jímž určujeme rozsah postižení kůže v procentech. Maximální hodnota PASI je 72, BSA 100 %. Za těžkou psoriázou se považuje takové onemocnění, které má hodnocení **PASI nad 10 a BSA nad 10 %**. Kromě tíže choroby musí pacient splňovat další podmínky úhrady ze zdravotního pojištění týkající se předchozí léčby, jejího efektu, kontraindikací atd. Při hodnocení efektu léčby se využívají i dotazníky kvality života (tzv. DLQI).

**Před zahájením léčby anti-TNF- $\alpha$**  je třeba provést screening malignit a infekcí, konkrétně vyloučit latentní tuberkulózu. Dále je třeba opatrnosti u nemocných se srdečním selháváním a hepatopatiemi. Komplikace léčby anti-TNF- $\alpha$  zahrnují nejčastěji infekce a malignity. Léčba TNF inhibitory může být komplikována těžkými infekcemi včetně pneumonie, sepse, tuberkulózy, histoplasmózy a kokcidio-mykózy. Protože těžké infekce mohou doprovázet i léčbu anti-IL 1Ra, nedoporučuje se kombinace anti-TNF- $\alpha$  a anti-IL 1Ra. U nemocných léčených anti-TNF- $\alpha$  bylo popsáno i vyšší riziko infekce herpes zoster. Obecně lze říci, že infekční komplikace jsou zejména popisovány u nemocných s vyššími dávkami anti-TNF- $\alpha$ . Nemocným se nesmějí současně podávat živé vakcíny.

### Nežádoucí účinky

Vyšší riziko maligních nádorů (nejčastěji nemelanomových kožních karcinomů, NMSC) bylo prokázáno u pacientů s infliximabem a adalimumabem v metaanalýze 3493 nemocných s revmatoidní artritidou a bylo vázané na dávku anti-TNF- $\alpha$ . V jiné metaanalýze 8808 nemocných s touto diagnózou léčených infliximabem, adalimumabem a etanerceptem nebylo nalezeno zvýšené riziko maligních tumorů (NMSC,

lymfomů, melanomu). Stále není jasné, zda mírně zvýšené riziko vzniku lymfomů je dáno pouze imunobiologickou léčbou, nebo i samotným onemocněním.

TNF- $\alpha$  inhibitory jsou spojovány dále vzácně s demyelinizačními onemocněními, autoimunitními chorobami (lupus-like syndromy, vaskulitidami), srdečním selháním, hematologickými poruchami, ale i psoriáziformními exantémy (tzv. paradoxní reakce).

### ETANERCEPT

Etanercept (Benepali, Enbrel, Lifmior) je fúzní protein humánního TNF receptoru vázaného na IgG1 Fc oblast. Patří mezi anti-TNF- $\alpha$ , neboť se váže na TNF- $\alpha$  v cirkulaci a brání vazbě na membránový receptor. Poločas v séru je 4-25 hodin, průměrný poločas vylučování etanerceptu je přibližně 70 hodin (rozmezí 7-300 hodin).

### Indikace

Indikacemi pro etanercept jsou **ložisková psoriáza dospělých** se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří neodpovídají na jinou celkovou terapii zahrnující cyklosporin, metotrexát nebo psoralen a ultrafialové světlo A (PUVA) nebo tato terapie je pro ně kontraindikována či ji netolerují. Ložisková psoriáza těžké ložiskové psoriázy **u dětí a dospívajících ve věku od 6 let**, kteří neodpovídají dostatečně na léčbu nebo netolerují jinou celkovou terapii nebo fototerapii.

Dalšími indikacemi jsou revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, psoriatická artritida, axiální spondylartritidy, ankylozující spondylitida a radiograficky neprokazatelná axiální spondyloartritida.

### Dávkování

**Dospělí.** Doporučená dávka je 25 mg 2x týdně nebo 50 mg podaná jednou týdně. Alternativně může být podáváno 50 mg 2x týdně až 12 týdnů a dále, je-li to nezbytné, dávka 25 mg 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně. Léčení má pokračovat až do dosažení remise, až po dobu 24 týdnů. U některých dospělých pacientů může být vhodné pokračovat v terapii po 24 týdnech. U pacientů, kteří nevykazují odpověď po 12 týdnech, má být léčení ukončeno.

Je-li indikována opakovaná léčba, má se dodržet výše uvedená délka léčení. Dávka má být 25 mg 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně.

**Děti od 6 let.** Doporučená dávka je 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně až po dobu 24 týdnů. U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 12 týdnech, by měla být terapie ukončena.

Pokud je indikována opakovaná léčba etanerceptem, má se postupovat podle výše uvedených pokynů o délce terapie. Podává se dávka 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

### Úhrada v ČR

Léčba psoriázy **u dospělých:**

- se středně těžkou až těžkou psoriázou s PASI více než 10, kde nelze použít dva z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, metotrexát, cyklosporin, apremilast nebo fototerapii (PUVA či NBUVB) z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace,
- se středně těžkou až těžkou psoriázou s PASI více než 10 se současnou aktivní psoriatickou artropatií, kde nelze použít metotrexát z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace.

Ukončení léčby nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případech:

- nedosažení hodnoty PASI 50 po 3, resp. 4 měsících (podle druhu přípravku) úvodní léčby,
- poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50 nebo v intervalu PASI 50-75, ale se současnou hodnotou DLQI větší nebo rovno 5.

Léčba těžké ložiskové psoriázy **u dětí a dospívajících ve věku od 6 let** postihující více než 10 % tělesného povrchu (BSA) nebo PASI více než 10, kteří neodpovídají dostatečně na léčbu nebo netolerují jinou celkovou terapii či fototerapii. Léčba se ukončí, pokud pacienti nevykáží po 3 měsících od zahájení terapie zlepšení v parametru PASI nebo BSA alespoň o 50 %.

### Kontraindikace

**Přecitlivělost** na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, sepse nebo riziko sepse.

Léčba etanerceptem nesmí být zahájena u pacientů s aktivní **infekcí** včetně chronických a lokálních infekcí. Byly pozorovány závažné infekce, sepse, tuberkulóza a oportunní infekce, včetně invazivních plísňových infekcí, listerióza a legionelóza, příčinou byly bakterie, mykobakterie, plísně, viry a paraziti (včetně protozoí). Proto se doporučuje pečlivě zvažovat podání etanerceptu pacientům, kteří mají v anamnéze opakované nebo chronické infekce či dispozici k infekcím (diabetes mellitus).

Byly hlášeny případy aktivní **tuberkulózy** (i miliární a extrapulmonální). Před zahájením léčby musí být pacient vyšetřen na aktivní a latentní tuberkulózu (anamnéza, kontakt s tuberkulózu, imunosupresivní terapie, Mantoux nebo SPOT test, rtg





hrudníku). Aktivní i latentní tuberkulóza musí být léčena před zahájením léčby etanerceptem a během léčby se monitoruje. Před zahájením léčby je nutné provést test na infekci HBV a HVC, event. konzultovat specialistu (infektologa, hepatologa). Pacienti s výraznou expozicí viru varicely musí přerušit léčbu etanerceptem a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster. Nesmí být podávány **živé vakcíny**, očkování se doporučuje dokončit před zahájením léčby etanerceptem. Podávání živé vakcíny novorozencům po dobu 16 týdnů od poslední dávky etanerceptu matce se nedoporučuje.

Vzhledem k výskytu **nádorů** se během léčby etanerceptem doporučují pravidelná vyšetření, včetně vyšetření kůže.

Pozornost musí být věnována pacientům, kteří mají v anamnéze krevní dyskrázii, demyelinizační poruchy CNS, u pacientů s městnavým srdečním selháním, středně těžkou až těžkou alkoholickou hepatitidou, IBD a uveitidou.

**Gravidita.** Ženy ve fertilním věku musí zvážit používání vhodné antikoncepce v průběhu léčby a **tři týdny** po jejím ukončení. Etanercept se vylučuje do mateřského mléka.

### Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě aplikace, infekce (např. infekce horních cest dýchacích, zánět průdušek, infekce močového měchýře a kožní infekce), alergické reakce, tvorba autoprotilátek, svědění a horečka. Také byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, a to závažné infekce (u méně než 1 ze 100 pacientů), malignity (karcinom prsu, plíc a lymfom), závažné hematologické (pancytopenie, aplastické anemie), neurologické (případy centrální a periferní demyelinizace) a autoimunitní reakce (lupus, vaskulitidy).

### ADALIMUMAB

Adalimumab (Humira, Amgevita, Halimatoz, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi, Kromeya) je rekombinantní humánní monoklonální protilátka proti TNF- $\alpha$  o molekulové hmotnosti 148 kDa. Váže se na membránový i solubilní receptor. Poločas adalimumabu je 10–20 dnů, eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce. Byla též popsána tvorba protilátek proti adalimumabu.

### Indikace

Středně těžká až těžká chronická ložisková **psoriáza u dospělých pacientů**, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

Těžká chronická ložisková **psoriáza u dětí a dospívajících od 4 let**, u kterých reakce

**Tab. 3** Dávkování adalimumabu u dětí s psoriázou podle hmotnosti

Hmotnost dítěte (od 4 let)	Dávkování
15 kg < 30 kg	20 mg s. c. v týdnu 0, 1 a dále po 2 týdnech
> 30 (nebo 30) kg	40 mg s. c. v týdnu 0, 1 a dále po 2 týdnech

na lokální terapii a fototerapii nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty.

Aktivní středně těžká až těžká **hidradenitis suppurativa (acne inversa)** u dospělých a dospívajících od 12 let při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS.

**Dalšími indikacemi** jsou psoriatická artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, uveitida, juvenilní idiopatická artritida, polyartikulární juvenilní idiopatická artritida, entezopatická artritida.

### Dávkování

**Psoriáza:** Pro dospělé 80 mg subkutánně, poté následuje dávka 40 mg každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po úvodní dávce. Pokračování v léčbě po dobu delší než 16 týdnů je nutno pečlivě zvážit u těch pacientů, u kterých nedošlo během této doby k odpovědi. Pacienti s nedostatečnou odpovědí na léčbu 40 mg jednou za dva týdny mohou mít kdykoli po 16. týdnu léčby přínos ze zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Přínos a rizika pokračování léčby 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny by měly být pečlivě zváženy u pacientů, u kterých nedošlo po zvýšení dávkování k adekvátní odpovědi. V případě dosažení adekvátní odpovědi při dávkování 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny může být dávkování následně sníženo na 40 mg každý druhý týden.

Pokračování terapie déle než 16 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, kteří během této doby na léčbu neodpovídají.

**Hidradenitis suppurativa (HS) u dospělých:** dávka 160 mg ve dni 1 (podaná jako čtyři injekce 40 mg ve dni 1 nebo jako dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě následující dny), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dni 15 (podanou jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (podanou jako dvě 40mg injekce v jednom dni).

Pokračování léčby nad 12 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení. Pokud je třeba léčbu přerušit, lze ji znovu zahájit dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

**Hidradenitis suppurativa u dospívajících** (od 12 let s tělesnou hmotností nejmeně 30 kg):

Doporučená dávka je 80 mg v týdnu 0, následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden od týdne 1 ve formě subkutánní injekce. Při nedostatečné odpovědi může být zváženo zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby adalimumabem pokračovat. Doporučuje se denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézí.

**Tab. 4** Dávkování adalimumabu u dospělých a dospívajících s hidradenitis suppurativa

	Dávka (s. c. inj.)	Týden	Poznámka	
dospělí	iniciálně	160 mg	0	4× 40 mg v jeden den nebo 2× 80 mg 1. a 2. den
		80 mg	2	2× 40 mg jeden den
		40 mg	4	1× 40 mg
	dále	40 mg 1× týdně nebo 80 mg à 2 týdny		
dětí (od 12 let)	iniciálně	80 mg	0	2× 40 mg jeden den
		40 mg	1	1× 40 mg
	dále	40 mg à 2 týdny		



## Úhrada v ČR

**Léčba psoriázy u dospělých se středně těžkou až těžkou psoriázou s PASI více než 10**, kde nelze použít dva z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, metotrexát, cyklosporin nebo fototerapii (PUVA či NBUBV) z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace; nebo se středně těžkou až těžkou psoriázou s PASI více než 10 se současnou aktivní psoriatickou arthropatií, kde nelze použít metotrexát z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace. Ukončení léčby daným biologikem nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případě:

- nedosažení hodnoty PASI 50 po 3, resp. 4 měsících (podle druhu přípravku) úvodní léčby,
- poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50 nebo v intervalu PASI 50-75, ale se současnou hodnotou DLQI větší nebo rovno 5.

**Léčba závažné chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let**, postihující více než 10 % tělesného povrchu (BSA) nebo PASI více než 10, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapii nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty.

Léčba se ukončí, pokud pacienti nevykážou po 16 týdnech od zahájení terapie zlepšení v parametru PASI nebo BSA alespoň o 50 %.

**Léčba aktivní středně těžké až velmi těžké formy hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých pacientů**, kteří před zahájením léčby mají: a) méně než 5 zánětlivých nodulů nebo jeden absces nebo jednu drénující fistulu a jeden nebo více zánětlivých nodulů nebo 2-5 abscesů nebo drénujících fistul a méně než 10 zánětlivých nodulů nebo b) 2-5 abscesů nebo drénujících fistul a 10 nebo více zánětlivých nodulů nebo c) více než 5 abscesů nebo drénujících fistul, ale maximálně 20 drénujících fistul. Pacienti neodpovídali na tříměsíční terapii perorálními antibiotiky nebo ji netolerují. Účinnost léčby bude vyhodnocena po 12 týdnech. U pacientů, u kterých nebude po 12 týdnech léčby adalimumabem dosaženo poklesu počtu abscesů a zánětlivých nodulů/uzlů alespoň o 25 % ve srovnání s výchozím stavem, nebude léčba ze zdravotního pojištění dále hrazena.

## Kontraindikace

**Hypersenzitivita** na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Aktivní tuberkulóza nebo jiné **závažné infekce**, jako je sepsa a oportunní infekce

(listerióza, legionelóza a pneumocystóza, pneumonie, pyelonefritida, septická artritida a septicemie). U pacientů, kteří přišli do styku s tuberkulózou, a pacientů, kteří cestovali do oblastí s vysokým rizikem výskytu tuberkulózy nebo endemických mykóz, jako je například histoplasmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza, by měl být zvážěn poměr rizika a přínosu léčby ještě před zahájením léčby. Opatření týkající se tuberkulózy viz kapitola Etanercept. Středně těžké až těžké **srdeční selhání** (NYHA třída III/IV) a další situace, kdy je třeba opatrnosti, jsou uvedeny u etanerceptu.

Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý poločas adalimumabu.

**Gravidita.** Ženy ve fertilním věku mají pokračovat v užívání antikoncepce po dobu nejméně **pěti měsíců** po posledním podání adalimumabu.

**Očkování živými vakcínami** během léčby adalimumabem. Podávání živých vakcín novorozencům, kteří byli *in utero* adalimumabu vystaveni, se nedoporučuje po dobu pěti měsíců po poslední injekci adalimumabu, kterou matka v průběhu těhotenství dostala.

## Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (nazofaryngitida, infekce horních dýchacích cest a sinusitida), reakce v místě injekčního vpichu, bolesti hlavy a muskuloskeletální bolest. U adalimumabu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky (včetně sepse, oportunních infekcí, tbc), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukemie, lymfomů a HSTCL - hepatosplenické T-cell lymphoma). Byly také hlášeny závažné hematologické (pancytopenie, aplastické anemie), neurologické (centrální a periferní demyelinizační choroby) a autoimunitní reakce (lupus erythematosus, Stevensův-Johnsonův syndrom).

## INFLIXIMAB

Infliximab (Flixabi, Inflectra, Remicade, Remsima, Zessly) je chimérická monoklonální protilátka IgG1, má 149 kDa. U pacientů dochází k tvorbě autoprotilátek (ANA, anti-dsDNA) a neutralizačních protilátek, čemuž lze bránit současným podáváním imunosupresiv (metotrexátu) nebo pravidelným dávkováním. Eliminace infliximabu může trvat až šest měsíců.

## Indikace

Léčba **středně až velmi závažné plakové psoriázy** u dospělých pacientů, u nichž selhala, byla kontraindikována či nebyla

tolerována jiná systémová léčba včetně cyklosporinu, metotrexátu nebo PUVA. Jeho účinek je rychlý, působí i na pustulózní formy psoriázy.

Dalšími indikacemi jsou psoriatická artritida, revmatoidní artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, ankylozující spondylitida.

## Dávkování

Dávka 5 mg/kg podaných ve formě **intra-venózní infuze**, následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi a dále pak každý 8. týden. Jestliže pacient neodpovídá na léčbu do 14 týdnů (tj. po 4 dávkách), nesmí se další léčba infliximabem podávat. Omezené zkušenosti s opětovnou léčbou psoriázy jednotlivou dávkou **infliximabu** po 20 týdnech svědčí pro snížení účinnosti a vyšší incidenci mírných až středně závažných reakcí na infuzi v porovnání s úvodní indukční terapií.

Omezené zkušenosti z opětovné léčby reindukčním režimem po vzplanutí onemocnění svědčí oproti udržovací léčbě podávané v osmitýdenních intervalech pro vyšší incidenci reakcí na infuzi, včetně závažných. V případě přerušení udržovací léčby a nutnosti nového zahájení léčby se reindukčním režimem nedoporučuje. V této situaci se musí podávání infliximabu znovu zahájit jednorázovou dávkou následovanou udržovací dávkou podle výše uvedených doporučení.

## Úhrada v ČR

### Léčba psoriázy u dospělých:

- se středně těžkou až těžkou psoriázou s PASI více než 10, kde nelze použít dva z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, metotrexát, cyklosporin nebo fototerapii (PUVA či NBUBV) z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace,
- se středně těžkou až těžkou psoriázou s PASI více než 10 se současnou aktivní psoriatickou arthropatií, kde nelze použít metotrexát z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace.

Ukončení léčby infliximabem nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případě:

- nedosažení hodnoty PASI 50 po 3 měsících úvodní léčby,
- poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50 nebo v intervalu PASI 50-75, ale se současnou hodnotou DLQI větší nebo rovno 5.

## Kontraindikace

**Hypersenzitivita** na léčivou látku, na jiné myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku. Podávání infliximabu bylo



spojeno s akutními reakcemi souvisejícími s infuzí. Akutní **reakce na infuzi** včetně anafylaktických reakcí se mohou rozvinout během několika sekund v průběhu nebo během několika málo hodin po podání infuze. Jestliže se objeví akutní reakce na infuzi, musí být infuze okamžitě přerušena. K dispozici musí být vybavení pro akutní pomoc. Byla pozorována také souvislost mezi vývojem protilátek proti infliximabu a redukcí trvání odpovědi na léčbu. Byly hlášeny opožděné hypersenzitivní reakce.

Pacienti s **tuberkulózou nebo s jinými závažnými infekcemi**, jako jsou sepse, abscesy a oportunní infekce. Suprese TNF- $\alpha$  může maskovat symptomy infekce, jako je horečka. Vyšetření na aktivní a latentní tbc včetně doporučeného postupu léčby viz etanercept. Pacienti musejí být vyšetřeni na invazivní mykotické infekce (aspergilóza, kandidóza, pneumocystóza, histoplazmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza), pokud se u nich vyvine závažné systémové onemocnění. U pacientů, kteří žili nebo cestovali v oblastech s endemickým výskytem invazivních mykotických infekcí, se před zahájením léčby musí pečlivě zvážit její přínosy a rizika. Opatření u HVB, HVC viz etanercept. Pacienti se středně závažným nebo závažným **srdečním selháním** (NYHA třída III/IV) viz etanercept.

Opatrnosti je třeba u pacientů s **hepatopatií**. Jestliže se objeví žloutenka a/nebo zvýšení ALT ? pětinásobek horního limitu normálního rozmezí, je třeba přerušit léčbu infliximabem.

**Očkování živými vakcínami.** Pacienti by měli být očkováni před zahájením léčby. U kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni infliximabu, se po narození doporučuje počkat alespoň šest měsíců před podáním živých vakcín. Nedoporučuje se podávat terapeutické infekční agens během léčby infliximabem.

Pokud se u nemocného po léčbě infliximabem objeví příznaky, které svědčí pro lupus-like syndrom a pacient má pozitivní protilátky proti dvouvláknové DNA, další léčba nesmí být podávána.

Malignity viz etanercept. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s psoriázou a anamnézou extenzivní imunosupresivní terapie nebo dlouhodobé léčby PUVA. Doporučuje se pravidelné kožní vyšetření.

Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý poločas infliximabu.

**Gravidita.** Ženy ve fertilním věku mají užívat antikoncepci během léčby a nejméně **šest měsíců po jejím ukončení**. Infliximab se vylučuje do mateřského mlé-

ka, ženy nesmějí kojit minimálně po dobu šest měsíců po ukončení léčby.

Je nutno zvážit potenciální riziko kombinace infliximabu s azathioprinem a alopurinolem.

### Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v klinických studiích byla infekce horních cest dýchacích, nejzávažnější byly reakce HBV, chronické srdeční selhání, závažné infekce (včetně sepse, oportunních infekcí a tbc), sérová nemoc (opožděná hypersenzitivní reakce), hematologické reakce, systémový lupus erythematodes/lupus-like syndrom, demyelinizační poruchy, hepatobiliární příhody, lymfom, hepatosplenický T-buněčný lymfom, leukemie, karcinom z Merkelových buněk, melanom, sarkoidóza/sarkoid-like reakce a závažné reakce na infuzi (viz výše).

### CERTULIZUMAB PEGOL

Certulizumab pegol (Cimzia) je rekombinantní humanizovaný Fab fragment protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ) produkovaný *Escherichia coli* a konjugovaný s polyetylglykolem (PEG). Má 14denní poločas.

### Indikace

Certulizumab pegol je indikován k léčbě středně závažné až závažné formy ložiskové **psoriázy u dospělých**, u nichž je indikována systémová léčba.

Dalšími indikacemi jsou psoriatická artritida, revmatoidní artritida, axiální spondyloartritida.

### Dávkování

Iniciální dávka certulizumabu je 400 mg (podaná jako dvě subkutánní injekce, každá po 200 mg) v 0., 2. a 4. týdnu.

Udržovací dávka je 200 mg každé 2 týdny. U pacientů s nedostatečnou odpovědí lze zvážit dávku 400 mg každé 2 týdny.

Dostupné údaje u dospělých s ložiskovou psoriázou naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne během 16 týdnů léčby. Pokračování léčby je třeba zvážit u pacientů, kteří nevykazují žádné známky zlepšení během prvních 16 týdnů léčby. Někteří pacienti s úvodní částečnou odpovědí se mohou následně zlepšit při pokračování léčby po 16 týdnech.

### Úhrada v ČR

#### Léčba psoriázy u dospělých:

- se středně těžkou až těžkou psoriázou s PASI více než 10, kde nelze použít dva z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, metotrexát, cyklosporin, apremilast nebo fototerapii

(PUVA či NBUVB) z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace, - se středně těžkou až těžkou psoriázou s PASI více než 10 se současnou aktivní psoriatickou arropatií, kde nelze použít metotrexát z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace.

Ukončení léčby certulizumabem nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případech:

- nedosažení hodnoty PASI 50 po 4 měsících (podle druhu přípravku) úvodní léčby,
- poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50 nebo v intervalu PASI 50-75, ale se současnou hodnotou DLQI větší nebo rovno 5.

### Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce jako sepse nebo oportunní infekce, středně závažné až závažné srdeční selhání (NYHA třída III/IV). Všechny kontraindikace a zvláštní pozornost u pacientů odpovídají skupině TNF- $\alpha$  inhibitorů. Navíc je možná hypersenzitivita na latex (v krytu předplněné stříkačky). Poté, co pacienti dostanou certulizumab pegol, je nutno věnovat pozornost interpretaci abnormálních výsledků koagulace.

**Očkování.** Pacienti léčení certulizumabem mohou být očkováni s výjimkou očkování živou vakcínou. S podáním živých nebo živých atenuovaných vakcín se doporučuje počkat alespoň pět měsíců po posledním podání certulizumabu matce během těhotenství, pokud výhody vakcinace jasně nepřevažují nad teoretickými riziky spojenými s podáním živých nebo živých atenuovaných vakcín kojencům.

**Gravidita.** Certulizumab lze v těhotenství používat pouze tehdy, pokud je to z klinického hlediska potřebné (je to **dosud jediné biologikum testované u 500 žen v graviditě**). Lze ho podávat během kojení.

### Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené do 16. týdne jsou infekce a infestace (u 6,1 % pacientů), celkové poruchy a reakce v místě aplikace (u 4,1 % pacientů) a poruchy kůže a podkoží (u 3,5 % pacientů).

## INHIBITORY INTERLEUKINŮ INTERLEUKIN 1 (IL-1)

IL-1 byl první cytokin zjištěný v kůži. IL-1 je hlavní cytokin určující odpověď epidermis na poranění a infekci. Je to prozánětlivý cytokin tvořený monocyty/makrofágy zodpovědný za koncentraci leukocytů v mís-



tě zánětu, aktivaci osteoklastů, indukci tvorby kolagenázy chondrocyty a zvýšení teploty. IL-1 je zásadní pro Th17 odpověď. Pro aktivaci IL-1 $\beta$  je zásadní tvorba **komplexu inflammasomu**, řada autoinflatorních nemocí je následkem mutací genů kódujících komponenty inflammasomu (kryopyrin asociované periodické syndromy). Je vedle dalších cytokinů zodpovědný za revmatoidní artritidu a multisystémové zánětlivé onemocnění novorozenců.

Biologika cílená na IL-1 jsou **anakinra** (Kineret, antagonist receptoru interleukinu 1, IL-1Ra), která je spojována s vyšším rizikem infekčních komplikací, nedoporučuje se kombinovat s TNF- $\alpha$  inhibitory a je kontraindikována u pacientů s alergií na proteiny *E. coli*, **rilonacept** (fúzní protein, anti-IL-1R1 a IL-1RacP) a **kana-kinumab** (Ilaris, monoklonální protilátka proti IL-1beta). Rilonacept není v ČR registrován.

## INTERLEUKIN-2 (IL-2)

IL-2 je Th-1 cytokin s antitumorózní aktivitou, jenž je tvořen CD4+ lymfocyty v odpovědi na aktivaci antigen prezentujícími buňkami. IL-2 podporuje proliferaci a populaci T-helper lymfocytů. Navíc podporuje cytotoxicitu NK buněk a lymfokinů.

**Rekombinantní IL-2** se využívá v léčbě maligního melanomu, konkrétně v terapii metastazujícího maligního melanomu, s pozitivní odpovědí na léčbu u 15-20 % nemocných. Nežádoucí účinky terapie zahrnují teplotu, zimnici, hypotenzi, trombocytopenii, arytmie, plicní edém aj. V ČR není registrován.

**Denileukin diftitox** je rekombinantní cytotoxický fúzní protein s difterickým toxinem navázaným na molekulu interleukinu 2 (IL-2). Po vazbě na receptor pro IL-2 na povrchu nádorových buněk se difterický toxin stává aktivní a vede k buněčné smrti. Aplikuje se parenterálně. Je schválen FDA v terapii některých kožních T-lymfomů. Není v ČR registrován.

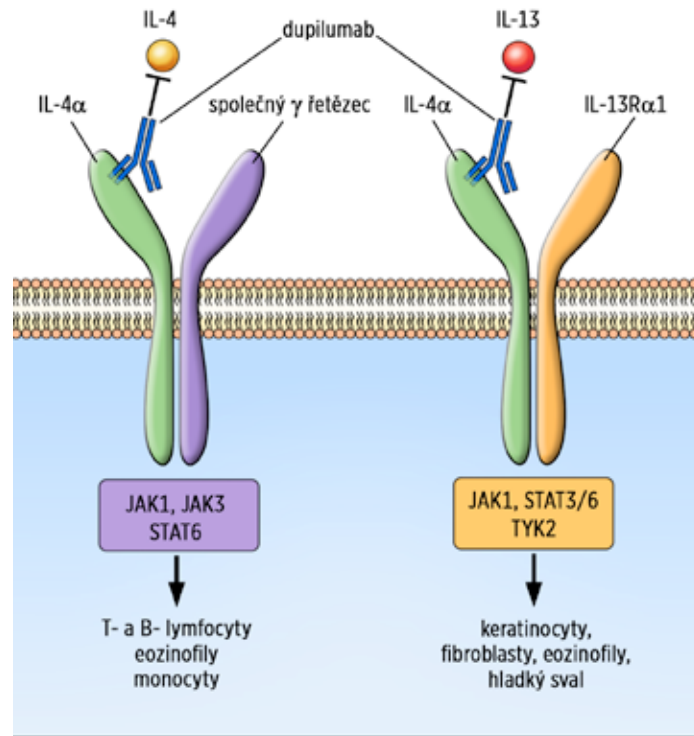
## INTERLEUKIN-4 (IL-4)

### DUPILUMAB

Dupilumab (Dupixent) je rekombinantní humánní monoklonální protilátka IgG1k, cílená na podjednotku IL-4R $\alpha$ , která inhibuje signální dráhu IL-13/IL-4.

### Indikace

K léčbě **středně těžké až těžké atopické dermatitidy** u dospělých pacientů, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii. Další indikací je astma.



Obr. 1 Mechanismus účinku dupilumabu

### Dávkování

Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg (dvě injekce po 300 mg), následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce.

Dupilumab lze používat s topickými kortikoidy nebo bez nich. Mohou být použity také topické inhibitory kalcineurinu, které by však měly být vyhrazeny pouze pro problémové oblasti, jako jsou obličej, krk, intertriginózní oblast a oblast genitálií.

U pacientů, u nichž nebyla po 16 týdnech léčby zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby. Někteří pacienti s počáteční částečnou odpovědí se při pokračující léčbě po dobu delší než 16 týdnů mohou následně zlepšit.

### Úhrada v ČR

Dupilumab je hrazen **dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy** (EASI je 21,1-72) po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikoidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapii nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace. K hodnocení stupně závažnosti atopické dermatitidy se používá skóre EASI (Eczema Area and Severity Index).

### Kontraindikace

**Hypersenzitivita** na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Byly hlášeny vzácné případy sérové nemoci/reakcí podobných sérové nemoci, eozinofilní pneumonie a případy vaskulitidy konzistentní s eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s již existujícími **parazitárními infekcemi** (mají být léčeni ještě před zahájením léčby dupilumabem). Pokud se pacienti nakazí během léčby a nereagují na antiparazitární léčbu, musí být léčba dupilumabem přerušena, dokud infekce neodezní.

**Očkování živými i atenuovanými vakcínami.** Doporučuje se, aby pacienti byli před zahájením léčby dupilumabem očkováni i živými i atenuovanými vakcínami.

**Gravidita a laktace.** Dupilumab lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod. Podobně zvážit přerušování kojení.

### Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly reakce v místě aplikace, konjunktivitida, blefaritida a perorální herpes. V rámci programu zaměřeného na vývoj atopické dermatitidy byly hlášeny velmi vzácné případy sérové nemoci/reakce podobné sérové nemoci.

### INTERLEUKIN-6 (IL-6)

IL-6 je neglykosylovaný protein s jednoduchým řetězcem, má 21 kDa, může působit prozánětlivě i protizánětlivě. Je produkován makrofágy po infekci nebo poranění, mobilizuje neutrofile z kostní dřeně. Například nemocní s autoprotilátkami proti IL-6 mají recidivující stafylokokové flegmony a abscesy. Receptor pro IL-6 se skládá z IL-6R a gp130 (CD130). IL-6 receptor exprimují neutrofile a stimulují produkci cytokinů Th17 (IL-17 a IL-23).

**Tocilizumab** (Roactemra) je humanizovaná monoklonální protilátka cílená na IL-6R, účinná v terapii revmatoidní artritidy a juvenilní artritidy, lupus erythematoses. IL-6 je detekovatelný u pacientů s psoriázou v kůži a krvi, efekt byl pozorován u pustulózní psoriázy.

### INTERLEUKIN 12 (IL-12)

IL-12 je heterodimerický cytokin, skládá se z podjednotek IL-12p35 a IL-12p40. IL-12 indukuje tvorbu interferonu- $\gamma$  Th1 lymfocyty, aktivuje NK buňky a CD8+ lymfocyty. Zdrojem IL-12 jsou aktivované antigen prezentující buňky, u psoriázy makrofágy. Exprese IL-12 je zvýšená u psoriázy a chronické (ne akutní) atopické dermatitidy.

### USTEKINUMAB

Ustekinumab (Stelara) je plně humanizovaná monoklonální protilátka IgG1k (kappa) **proti podjednotce p40 IL12 a IL23**. Tyto cytokiny se účastní aktivace NK buněk a diferenciace naivních CD4+ T-lymfocytů v Th1 a Th17. Po aktivaci Th17 tvoří mnoho cytokinů, zejména IL-17 a IL-22. IL-22 je dáván do souvislosti s dysregulací a abnormální proliferací keratinocytů u psoriázy.

#### Dávkování

Ustekinumab se podává subkutánně v dávce 45 mg nebo 90 mg (u osob o hmotnosti vyšší než 100 kg), druhá dávka se aplikuje za 4 týdny a pokračuje se v intervalech 12 týdnů. Poločas ustekinumabu se pohybuje mezi 15/5 až 45/80 dnů.

#### Indikace

Mezi indikace ustekinumabu patří **psoriáza u dospělých a dětí od 12 let** a také Crohnova choroba (u které je ale jiné dávkování).

**Úhrada ustekinumabu v ČR** je v terapii psoriázy u dospělých, při léčbě dětí je třeba schválení revizního lékaře.

Dospělí pacienti se středně těžkou až těžkou psoriázou s PASI více než 10, kde nelze použít dva z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin,

metotrexát, cyklosporin nebo fototerapii (PUVA či NBUVB) z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace. Dospělí se středně těžkou až těžkou psoriázou s PASI více než 10, u kterých je zároveň splněno alespoň jedno z následujících kritérií:

- nedošlo k dosažení hodnoty PASI 50 po 3, resp. 4 měsících (podle druhu přípravku) předchozí biologické léčby,
  - došlo k poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5,
  - je kontraindikována jiná biologická léčba nebo je předchozí biologická léčba ukončena z důvodu nežádoucích účinků.
- Ukončení léčby ustekinumabem nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případě:
- nedosažení hodnoty PASI 50 po 16 týdnech léčby ustekinumabem,
  - poklesu účinnosti zavedené biologické léčby ustekinumabem pod PASI 50 nebo v intervalu PASI 50–75, ale se současnou hodnotou DLQI větší nebo rovno 5. V rámci jedné dávky je ve všech indikacích hrazena pouze jedna injekční lahvička s obsahem 45 mg ustekinumabu.

#### Kontraindikace

U pacientů je třeba před zahájením léčby vyloučit latentní **tuberkulózu**. Byl též popsán případ reverzibilního leukoencefalopatického syndromu. Nemocným se nesmějí současně podávat **živé vakcíny**.

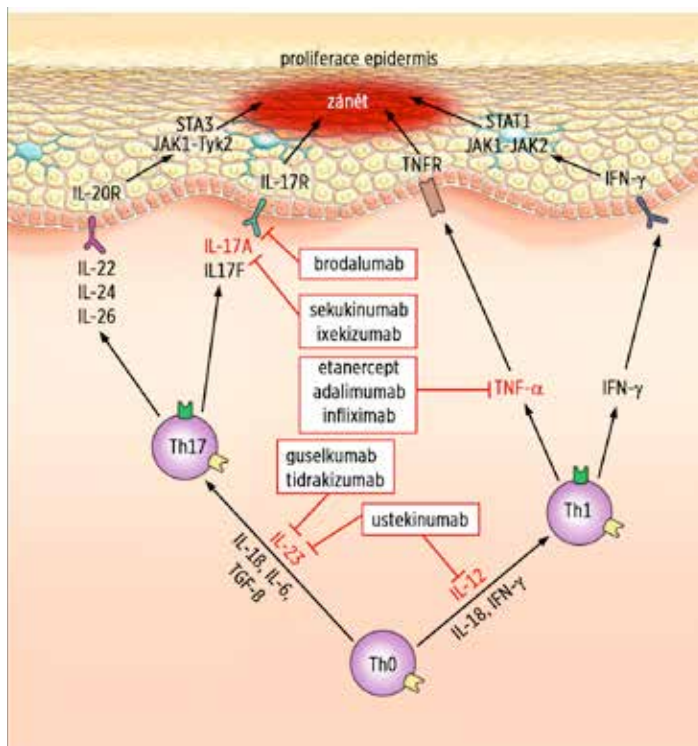
#### Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky léčby zahrnují nazofaryngitidu, infekce horních cest dýchacích, bolesti hlavy a únavu. U nemocných s vrozenou poruchou IL-12/IL-23 byly popsány častěji virové a bakteriální infekce (působené salmonelou a mykobakteriemi).

### CYTOKINY OSY TH17 (IL-17A, IL-22 A IL-23)

#### INTERLEUKIN 17 (IL-17)

Rodina cytokinů IL-17 má šest členů (IL-17A až IL-17F), nejlépe popsaným je IL-17A, cytokin Th17 lymfocytů. IL-17A má prozánětlivé účinky, secernuje cytokiny IL-6, IL-8, CCL20 a GM-CSF (granulocyty/makrofágy kolonie stimulující faktor), keratinocyty a fibroblasty, má synergický účinek s řadou dalších prozánětlivých cytokinů (TNF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-36). IL-17A produkuje asi polovina epidermálních T-buněk. Poruchy IL-17A jsou nalézány u chronické mukokutánní kandidózy, varianty genů zapojených do



Obr. 2 Inhibice osy Th1/Th17 biologiky. (Upraveno podle Kang et al., 2019)



odpovědi IL-17A jsou spojovány se zvýšeným genetickým rizikem psoriázy.

## SEKUKINUMAB

Sekukinumab (Cosentyx) je rekombinantní humánní monoklonální protilátka IgG1k proti IL-17A. IL-17-A hraje klíčovou roli v patogenezi psoriázy. Sekukinumab inhibuje interakci s receptorem pro IL-17, který se nachází na různých buňkách včetně keratinocytů. Inhibuje tak uvolnění prozánětlivých cytokinů, chemokinů a mediátorů tkáňového poškození. V klinické studii ERASURE dosáhlo více než 80 % pacientů PASI 75 ve 12. týdnu. Je účinný i u jiných forem psoriázy.

### Dávkování

Sekukinumab se podává subkutánně v dávce 300 mg (2x 150 mg s. c.), iniciálně v týdnu 0, 1, 2 a 3, poté od 4. týdne v měsíčních intervalech. Jeho eliminační poločas je 27 (od 18 do 46) dnů.

### Indikace

**Psoriáza.** Sekukinumab je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Dalšími indikacemi jsou psoriatická artritida a ankylozující spondylitida.

### Úhrada v ČR

**Léčba středně těžké až těžké psoriázy** s PASI více než 10 u dospělých:  
- kde nelze použít dva z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, metotrexát, cyklosporin nebo fototerapii (PUVA či NB UVB) z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace,  
- kdy mají současně **aktivní psoriatickou artropatii**, kde nelze použít metotrexát z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace.

Ukončení léčby nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případě:  
- nedosažení hodnoty PASI 75 po úvodních čtyřech měsících léčby,  
- poklesu účinnosti zavedené léčby sekukinumabem pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5.

Léčba středně těžké až těžké psoriázy s PASI více než 10 u dospělých pacientů, u kterých je zároveň splněno alespoň jedno z následujících kritérií:  
- nedošlo k dosažení hodnoty PASI 50 po 3, resp. 4 měsících (podle druhu přípravku) předchozí biologické léčby,  
- došlo k poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50 nebo při účinnosti

v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5,  
- je kontraindikována jiná biologická léčba nebo je předchozí biologická léčba ukončena z důvodu nežádoucích účinků.  
Ukončení léčby sekukinumabem nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případě:  
- nedosažení hodnoty PASI 50 po úvodních čtyřech měsících léčby,  
- poklesu účinnosti zavedené léčby sekukinumabem pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5.

### Kontraindikace

Kontraindikacemi jsou těžké reakce z **přecitlivělosti** na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku a klinicky významné **aktivní infekce** (např. aktivní tuberkulóza, u pacientů s latentní tuberkulózou se doporučuje před zahájením terapie zvážit podání antituberkulotik).

**Gravidita a kojení.** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně **20 týdnů od ukončení léčby** používat účinnou metodu kontracepce, během léčby a po dobu až 20 týdnů od ukončení léčby přerušit kojení nebo přerušit léčbu sekukinumabem.

V klinických studiích byly pozorovány častější infekce horních cest dýchacích a kandidové infekce kůže a sliznic, které nevyžadovaly přerušeni léčby. Je třeba opatrnosti při léčbě nemocných s **m. Crohn**, neboť by mohlo dojít k exacerbaci onemocnění. Nemocným se nesmějí současně podávat živé vakcíny. Zatím nejsou k dispozici studie interakcí a kombinací (s imunosupresivou včetně biologik a s fototerapií).

### IxeKIZUMAB

IxeKizumab (Taltz) je rekombinantní humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka, která neutralizuje IL-17A. V klinických studiích UNICOVER 1, 2 a 3 dosahovali pacienti PASI 75 ve 12. týdnu ve více než 80 %. Je účinný i u jiných forem psoriázy (nehty, kštice, pustulózní, erytrodermická).

### Dávkování

V léčbě chronické plakové psoriázy je doporučená dávka 160 mg ve formě subkutánních injekcí (dvě injekce po 80 mg) v týdnu 0, následuje dávka po 80 mg (jedna injekce) v týdnech 2, 4, 6, 8, 10 a 12. Poté probíhá udržovací terapie v dávce 80 mg (jedna injekce) každé 4 týdny.

### Dávkování

IxeKizumab je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospě-

lých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Další indikací je **psoriatická artritida**.

### Úhrada v ČR

Úhrada ixekizumabu je v léčbě psoriázy omezena takto:  
Léčba středně těžké až těžké psoriázy s PASI více než 10 u dospělých:  
- kde nelze použít dva z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, metotrexát, cyklosporin nebo fototerapii (PUVA či NB UVB) z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace.

Ukončení léčby ixekizumabem nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případě:

- nedosažení hodnoty PASI 75 po úvodních 4 měsících léčby,  
- poklesu účinnosti zavedené léčby ixekizumabem pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5.  
Léčba středně těžké až těžké psoriázy s PASI více než 10 u dospělých pacientů, u kterých je zároveň splněno alespoň jedno z následujících kritérií:  
- nedošlo k dosažení hodnoty PASI 50 po 3, resp. 4 měsících (podle druhu přípravku) předchozí biologické léčby,  
- došlo k poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5,  
- je kontraindikována jiná biologická léčba nebo je předchozí biologická léčba ukončena z důvodu nežádoucích účinků.

Ukončení léčby ixekizumabem nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případě:

- nedosažení hodnoty PASI 50 po úvodních 4 měsících léčby,  
- poklesu účinnosti zavedené léčby ixekizumabem pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5.

### Kontraindikace

Závažná **hypersenzitivita** na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku a klinicky významné **aktivní infekce** (např. aktivní tuberkulóza). Nemá se podávat s živými vakcínami.

**Gravidita.** Antikoncepci užívat ještě **10 týdnů po vysazení** ixekizumabu. Opatrnosti je třeba u nemocných s **Crohnovou nemocí a ulcerózní kolitidou**. U pacientů s latentní tbc podat antituberkulotika.



### BRODALUMAB

Brodalumab (Kyntheum) je rekombinantní humánní monoklonální protilátka anti-IL-17RA (proti receptoru IL-17 A). V klinických studiích AMAGINE 1, 2 a 3 dosáhlo 83 % pacientů PASI 75, prokázal efekt i u generalizované pustulózní psoriázy.

#### Dávkování

Doporučená dávka je 210 mg ve formě subkutánní injekce v týdnech 0, 1 a 2, následovaná dávkou 210 mg každé 2 týdny. U pacientů bez zjevné odpovědi po 12 až 16 týdnech léčby se má zvážit vysazení léčby. Někteří pacienti s počáteční částečnou odpovědí se mohou zlepšit v dalším průběhu léčby i po 16. týdnu.

#### Indikace

Brodalumab je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové **psoriázy u dospělých** pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

#### Úhrada v ČR

Léčba středně těžké až těžké psoriázy s PASI více než 10 u dospělých:

- kde nelze použít dva z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, metotrexát, cyklosporin, apremilast nebo fototerapii (PUVA či NBUVB) z důvodu nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace.

Ukončení léčby brodalumabem nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případě:

- nedosažení hodnoty PASI 75 po úvodních 4 měsících léčby,
- poklesu účinnosti zavedené léčby brodalumabem pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5.

Léčba středně těžké až těžké psoriázy s PASI více než 10 u dospělých pacientů, u kterých je zároveň splněno alespoň jedno z následujících kritérií:

- nedošlo k dosažení hodnoty PASI 50 po 3, resp. 4 měsících (podle druhu přípravku) předchozí biologické léčby,
- došlo k poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5,
- je kontraindikována jiná biologická léčba nebo je předchozí biologická léčba ukončena z důvodu nežádoucích účinků.

Ukončení léčby brodalumabem nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případě:

- nedosažení hodnoty PASI 50 po úvodních 4 měsících léčby,
- poklesu účinnosti zavedené léčby brodalumabem pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5.

#### Kontraindikace

**Hypersenzitivita** na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, **aktivní Crohnova nemoc** a klinicky významné **aktivní infekce** (např. aktivní tuberkulóza, u pacientů s latentní tuberkulózou je nutné zvážit před zahájením léčby antituberkulózní léčbu).

Zvýšené riziko bylo popsáno u nemocných se **sebevražednými představami** a chováním.

Doporučuje se, aby pacienti podstoupili všechna potřebná očkování před zahájením léčby, současně se nesmí podávat **živé vakcíny**.

**Gravidita** (může být přenašen z matky na vyvíjející se plod). Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu **nejméně 12 týdnů po jejím ukončení** používat účinnou antikoncepci.

### INTERLEUKIN 22 (IL-22)

IL-22 patří do rodiny cytokinů IL-10, využívá heterodimerické receptory IL-10R2 a IL-22R1, které se nacházejí v kůži, plicích, střevní sliznici, jaterních a pankreatických buňkách, ale ne v lymfocytech. IL-22 působí hyperplazii a migraci keratinocytů, je důležitý v tvorbě psoriatických lézí, působí synergicky s IL-17 a TNF. Anti-IL-22R léčiva se zkoumají u atopické dermatitidy a psoriázy.

### INTERLEUKIN 18 (IL-18)

IL-18, součást rodiny IL-1 cytokinů, je exprimován epitelii, mononukleáry v krvi a keratinocyty. V kombinaci s IL-12 je schopen indukovat Th-1 odpověď. Zvýšená exprese IL-18 je zjišťována u akutní atopické dermatitidy, psoriázy, roli hraje u kožního lupus erythematoses. FDA schválila v roce 2017 **tadekinig α** (rekombinantní lidský IL-18BP) jako „orphan drug“ v indikaci Stillovy nemoci dospělých.

### INTERLEUKIN 23 (IL-23)

IL-23 je heterodimerický cytokin složený z podjednotek IL-23p19 a IL-12p40 (tato je též součástí IL-12). IL-23 je exprimován dendritickými buňkami a keratinocyty, váže dimerický receptor IL-23R-IL-12Rbeta1 na povrchu buněk a indukuje signální dráhu Jak2/Tyk2 a STAT3/STAT4.

IL-23 zásadně reguluje odpověď Th17 lymfocytů. Prvním biologikem cíleným na IL-23 byla protilátka anti-12p40 – ustekinumab.

### GUSELKUMAB

Guselkumab (Tremfya) je humánní monoklonální protilátka IgG1A proti IL-23.

#### Indikace

Guselkumab je indikován k léčbě středně závažné až závažné plakové **psoriázy u dospělých**, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu. V klinických studiích v 16. týdnu dosáhlo více než 70 % pacientů PASI 90, je účinný i u jiných forem psoriázy (pustulózní a erythrodermické).

#### Dávkování

Doporučená dávka guselkumabu je 100 mg subkutánní injekcí v nultém a 4. týdnu, následuje udržovací dávka každých 8 týdnů. U pacientů, kteří po 16 týdnech léčby nevykáží žádnou odpověď, je nutno zvážit ukončení léčby.

#### Úhrada v ČR

Léčba **středně těžké až těžké psoriázy** s PASI více než 10 u dospělých:

- kde nelze použít dva z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, metotrexát, cyklosporin, apremilast nebo fototerapii (PUVA či NBUVB) z důvodu nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace.

Ukončení léčby guselkumabem nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případě:

- nedosažení hodnoty PASI 75 po úvodních 4 měsících léčby,
- poklesu účinnosti zavedené léčby guselkumabem pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5.

Léčba středně těžké až těžké psoriázy s PASI více než 10 u dospělých pacientů, u kterých je zároveň splněno alespoň jedno z následujících kritérií:

- nedošlo k dosažení hodnoty PASI 50 po 3, resp. 4 měsících (podle druhu přípravku) předchozí biologické léčby,
- došlo k poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5,
- je kontraindikována jiná biologická léčba nebo je předchozí biologická léčba ukončena z důvodu nežádoucích účinků.

Ukončení léčby guselkumabem nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případě:



– nedosažení hodnoty PASI 50 po úvodních 4 měsících léčby,  
– poklesu účinnosti zavedené léčby guselkumabem pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5.

### Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.  
Klinicky významné **aktivní infekce** (např. aktivní tuberkulóza, před zahájením léčby je nutno pacienty vyšetřit na tuberkulózu, u nemocných s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze je nutno před zahájením léčby zvážit protituberkulózní léčbu).

Před zahájením léčby guselkumabem je nutno zvážit provedení všech příslušných imunizací. U pacientů by se neměly podávat živé vakcíny. Před vakcinací živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami musí být léčba přípravkem pozdržena po dobu alespoň 12 týdnů po poslední dávce a může být znovu zahájena nejdříve 2 týdny po vakcinaci.

**Gravidita.** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a **nejméně 12 týdnů po jejím skončení** používat účinnou antikoncepci. Jelikož imunoglobuliny se vylučují do lidského mléka, riziko pro kojence vyloučit nelze. Je nutno se rozhodnout, zda během léčby a až 12 týdnů po ní přerušit kojení, nebo zda vysadit léčbu guselkumabem.

### Nežádoucí účinky

Během léčby a po jejím ukončení sledovat příznaky aktivní **tuberkulózy**.

### TILDRAKIZUMAB

Tildrakizumab (Ilumetri) je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1L proti IL-23p19. V klinických studiích reSURFACE 1 a 2 dosáhlo více než 60 % pacientů se středně těžkou a těžkou psoriázou PASI 75.

### Indikace

Tildrakizumab je indikován k léčbě **do-spělých** se středně závažnou až závažnou **plakovou psoriázou**, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu.

### Dávkování

Doporučená dávka tildrakizumabu je 100 mg v týdnu 0 a 4 a poté každých 12 týdnů. U některých pacientů s určitými charakteristikami (např. s větší mírou postižení omezením nebo s tělesnou hmotností  $\geq 90$  kg) může být účinnější dávka 200 mg. U pacientů, kteří nereagují na léčbu ani po 28 týdnech, je třeba zvážit vysazení léčby. U pacientů, kteří na léčbu zpočátku částeč-

ně reagovali, se odpověď na léčbu může po 28 týdnech zlepšit.

**Podmínky úhrady** tildrakizumabu v ČR nebyly dosud stanoveny.

### Kontraindikace

Kontraindikace jsou obdobné jako u guselkumabu. Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku a klinicky významná aktivní infekce, např. aktivní tuberkulóza.

Podávání **živých vakcín** během léčby a nejméně po dobu 17 týdnů po léčbě dostávat živé vakcíny. Pokud byl pacient očkovan živou virovou nebo bakteriální vakcínou, doporučuje se před zahájením léčby tildrakizumabem počkat nejméně 4 týdny.

**Gravidita.** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně **17 týdnů po ukončení léčby** používat účinnou metodu antikoncepce. Není známo, zda se tildrakizumab vylučuje do mateřského mléka. Proto je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/přerušit podávání tildrakizumabu.

### Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou infekce horních cest dýchacích, bolest hlavy, gastroenteritida, nauzea, průjem, bolest v místě aplikace injekce a bolest zad.

### RISANKIZUMAB

Risankizumab (Skyrizi) je humánní monoklonální proti-látka IgG1 proti IL-23p19. Ve studiích dosáhlo 77 % pacientů PASI 90 ve 12. týdnu.

### Indikace

Risankizumab je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové **psoriázy u dospělých**, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu.

### Dávkování

Doporučená dávka je 150 mg (dvě 75mg injekce) podaná subkutánně v týdnu 0, týdnu 4 a následně každých 12 týdnů.

U pacientů, u kterých nebylo dosaženo odpovědi po 16 týdnech léčby, se má zvážit ukončení léčby. U některých pacientů s počáteční částečnou odpovědí může následně dojít ke zlepšení při pokračování léčby po 16 týdnech.

**Podmínky úhrady** risankizumabu v ČR nebyly dosud stanoveny.

### Kontraindikace

**Hypersenzitivita** na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Klinicky významné **aktivní infekce** (např. aktivní tuberkulóza). Před zahá-

jením léčby risankizumabem mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost tbc. V průběhu léčby mají být u pacientů monitorovány známky a příznaky aktivní tuberkulózy. Před zahájením léčby risankizumabem má být zvážena léčba tuberkulózy u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní tuberkulózy, u kterých nelze potvrdit odpovídající předchozí antituberkulózní léčbu.

**Očkování živými vakcínami** během léčby a nejméně 21 týdnů po jejím ukončení. Před zahájením léčby má být zváženo dokončení všech očkování v souladu s aktuálními vakcinačními doporučeními. Pokud byl pacient očkovan živou vakcínou (virovou nebo bakteriální), je doporučeno vyčkat se zahájením léčby risankizumabem nejméně 4 týdny.

**Ženy ve fertilním věku** mají během léčby a po dobu **nejméně 20 týdnů po léčbě** používat účinnou metodu antikoncepce. Není známo, zda se risankizumab vylučuje do mateřského mléka. Proto je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/přerušit podávání risankizumabu.

### Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly infekce horních cest dýchacích, které se vyskytovaly u 13 % pacientů.

### INTERLEUKIN 36 (IL-36)

IL-36 reprezentují tři prozánětlivé cytokiny, IL-36  $\alpha$ , IL-36  $\beta$  a IL-36  $\gamma$ . Jsou exprimovány epiteliálními tkáněmi včetně kůže. IL-36  $\alpha$  a IL-36  $\beta$  jsou přítomny pouze v zánětlivé kůži, IL-36  $\gamma$  i v normální kůži, ale je významně přítomna u zánětlivých dermatóz, jako je psoriáza, hidradenitis suppurativa a pustulózní choroby.

Aktivita IL-36 je limitována přítomností antagonisty IL-36 receptoru (IL-36-RA), který kóduje IL36RN. Missense mutace IL36RN je spojována s řadou zánětlivých dermatóz, např. generalizovanou pustulózní psoriázou (i bez přítomnosti plakové psoriázy ve 46–82 % případů), impetigo herpetiformis, akutní generalizovanou exantematickou pustulózou (AGEP). Očekávají se klinické studie zkoumající antagonisty IL-36 (IL-36 RA).

### INHIBITOR ENZYMU

#### APREMILAST

Apremilast (Otezla) je perorální inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4) s malou molekulou, působí intracelulárně a moduluje síť prozánětlivých a protizánětlivých mediátorů. PDE4 je PDE specifická pro cyklický





Tab. 5 Iničiální dávkování apremilastu (1.–6. den léčby)

Den	Dopoledne (mg)	Odpoledne (mg)
1.	10	0
2.	10	10
3.	10	20
4.	20	20
5.	20	30
6. a dále	30	30

adenosin-monofosfát (cAMP) a dominantní PDE v zánětlivých buňkách. Inhibice PDE4 zvyšuje intracelulární hladiny cAMP, což omezuje zánětlivou odpověď díky modulaci exprese TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 a jiných zánětlivých cytokinů. Cyklický AMP také moduluje hladiny protizánětlivých cytokinů, jako například IL-10.

### Indikace

Apremilast je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří neodpovídali na jinou systémovou terapii, včetně cyklosporinu, metotrexátu nebo PUVA (kombinace psoralenu a UVA záření) nebo je u nich tato terapie kontraindikovaná či ji netolerují.

### Dávkování

Doporučená dávka apremilastu je 30 mg dvakrát denně perorálně, v intervalu přibližně 12 hodin (ráno a večer), bez omezení příjmu potravin. Po úvodní titraci není nutná žádná další titrace.

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je třeba snížit dávku apremilastu na 30 mg jednou denně.

**Úhrada apremilastu v ČR** je možná v léčbě středně těžké až těžké psoriázy s PASI více než 10 u dospělých, kteří již podstoupili jeden z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, cyklosporin, metotrexát nebo fototerapii (PUVA či NB UVB) a nejsou vhodní pro léčbu metotrexátem zejména z důvodu kontraindikace.

Ukončení léčby apremilastem je indikováno v případě:

- nedosažení hodnoty PASI 50 po 4 měsících úvodní léčby,
- poklesu účinnosti zavedené léčby pod PASI 50 nebo v intervalu PASI 50–75, ale se současnou hodnotou DLQI větší nebo rovno 5.

### Kontraindikace

**Hypersenzitivita** na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, gravidita. **Před zahájením léčby** je nezbytné vyloučit těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí užívat účinnou metodu antikoncepce k zabránění otěhotnění po dobu léčby. Podávání apremilastu během kojení se nedoporučuje.

U pacientů s podvážhou je třeba na začátku léčby pravidelně **kontrolovat tělesnou hmotnost**. V případě nevysvětleného a klinicky významného váhového úbytku musí tyto pacienty vyšetřit lékař a je nutné zvážit ukončení léčby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Expozice apremilastu se snižuje, pokud je přípravek podáván souběžně se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem), což může vést ke snížené klinické odpovědi.

### Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky apremilastu jsou **gastrointestinální poruchy** včetně průjmů (15,7 %) a nauzey (13,9 %). Tyto gastrointestinální nežádoucí účinky jsou většinou mírné až středně závažné, s 0,3 % průjmů a 0,3 % nauzey hlášených jako závažné. Tyto gastrointestinální nežádoucí účinky se zpravidla vyskytují v prvních dvou týdnech léčby a obvykle vymizí do čtyř týdnů. Další nejčastěji hlášené nežádoucí účinky zahrnují **infekce horních cest dýchacích** (8,4 %), bolest hlavy (7,9 %) a tenzní **bolest hlavy** (7,2 %) a jsou většinou mírné až středně závažné.

K nejčastějším nežádoucím účinkům, které vedou k ukončení léčby v prvních 16 týdnech, patří průjem (1,7 %) a nauzea (1,5 %) (frekvence jsou založené na klinických studiích fáze III). Reakce přecitlivělosti jsou pozorovány méně často.

## INHIBITOR RECEPTORU

### OMALIZUMAB

Omalizumab (Xolair) je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG1k, která se selektivně váže na IgE, čímž dochází k redukci volného IgE a poklesu receptorů s vysokou afinitou k IgE (FC $\epsilon$ RI) na bazofilech a mastocytech. Není však zcela jasné, jak to zlepšuje příznaky chronické spontánní urtikarie. Počas eliminace omalizumabu ze séra je průměrně 24 dnů. V klinických studiích byly v malém počtu detekovány protilátky proti omalizumabu.

### Indikace

Omalizumab je indikován jako přídatná terapie k léčbě **chronické spontánní urtikarie u dospělých a dospívajících pacientů** (ve věku 12 let a více) s nedostačnou odpovědí na léčbu H1 antihistaminiky. Další indikací je astma vyvolané prokazatelně IgE (imunoglobulinem E).

### Dávkování

Doporučená dávka je 300 mg, podávaných subkutánní injekcí každé čtyři týdny.

### Úhrada v ČR

**Přídatná terapie k léčbě chronické spontánní urtikarie** u pacientů ve věku od 12 let, kteří splňují jedno ze dvou uvedených kritérií:

1. Nedostatečná odpověď po předchozí šestitýdenní konsekutivní léčbě H1 antihistaminiky druhé generace, při které byl minimálně po dobu dvou týdnů podáván minimálně dvojnásobek obvyklé dávky H1 antihistaminik v monoterapii nebo byla podávána kombinace H1 antihistaminik v dávkách, jejichž součet odpovídá minimálně dvojnásobku obvyklé dávky H1 antihistaminik u pacientů, kteří mají: a) UAS7 větší nebo rovno 16 a zároveň je u nich přítomen angioedém nebo b) UAS7 je větší nebo rovno 28.

2. Nedostatečná odpověď po předchozí čtyřtýdenní konsekutivní léčbě H1 antihistaminiky druhé generace ve standardních dávkách v případě, že z důvodů toxicity, intolerance nebo kontraindikací nelze použít zvýšenou dávku antihistaminik podle předchozího kritéria u pacientů, kteří mají: a) UAS7 větší nebo rovno 16 a zároveň je u nich přítomen angioedém nebo b) UAS7 je větší nebo rovno 28.

Jeden léčebný cyklus terapie omalizumabem představuje šest podání dávky 300 mg ve čtyřtýdenních intervalech.

U léčebného cyklu pacientů s těžkou CSU (UAS7 je větší nebo rovno 28) je podána čtvrtá, pátá a šestá dávka pouze u těch



pacientů, u kterých ve 12. týdnu od podání první dávky (tj. v týdnu před podáním čtvrté dávky) dojde ke snížení hodnoty UAS7 skóre o více než 11 bodů v porovnání s výchozí hodnotou.

U léčebného cyklu pacientů se středně těžkou CSU a zároveň s angioedémem (UAS7 16–27) je podána čtvrtá, pátá a šestá dávka pouze u těch pacientů, u kterých ve 12. týdnu od podání první dávky (tj. v týdnu před podáním čtvrté dávky) dojde ke snížení hodnoty UAS7 skóre o více než 11 bodů v porovnání s výchozí hodnotou nebo pokud UAS7 klesne na hodnotu nižší nebo rovno 10. Zároveň v případech, že kdykoli po třech dávkách je zjištěna v týdnu před podáním další dávky kompletní remise/odpověď (UAS7 = 0), není dále v rámci daného léčebného cyklu omalizumab hrazen, a tedy není kompletní šestidávkový cyklus dokončen.

### Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

### Nežádoucí účinky

Byly popsány poruchy imunitního systému (alergické reakce I. a III. typu, systémový hypereozinofilní syndrom a syndrom Churga-Straussové), eozinofilie a vaskulitida.

Opatrnost u pacientů s vysokým rizikem **infekce cizopasnými červy**, zejména pokud cestují do oblastí, kde se infekce cizopasnými červy vyskytují endemicky. Navíc omalizumab může snížit účinek antiparazitik.

**Gravidita a kojení.** Pokud je z klinického hlediska potřeba použití omalizumabu, může být zváženo během těhotenství i kojení.

Následné opakování léčebného režimu se realizuje u pacientů, u kterých dojde k relapsu onemocnění, to znamená u těch, u nichž dojde ke zvýšení aktivity onemocnění na hodnoty UAS7 skóre 28 a více. Podmínkou pro opakování léčby je podání všech šesti dávek omalizumabu v předchozím cyklu nebo dosažení kompletní odpovědi (UAS7 = 0) v předchozím cyklu. Podmínky pro podání čtvrté, páté a šesté dávky jsou totožné jako v prvním léčebném cyklu.

## INHIBITORY POVRCHOVÝCH ANTIGENŮ LYMFOCYTŮ

### RITUXIMAB

Rituximab (Blitzima, Mabthera, Ritemvia, Rixathon, Truxima) je humanizovaná chimerická monoklonální protilátka proti

CD20, proteinu na povrchu B-lymfocytů, která indukuje jejich depleci. B-lymfocyty hrají klíčovou roli při tvorbě protilátek, ale mohou vykonávat i funkci antigen prezentující a kostimulační.

### Indikace

**Rituximab** je schválen v terapii revmatoidní artritidy a některých CD20+ ne Hodgkinsonských lymfomů. V off-label indikacích se začal více využívat i v řadě dermatologických onemocnění, ale jeho podání bylo doprovázeno i závažnými nežádoucími reakcemi. V kombinaci s glukokortikoidy byl schválen k indukci remise u dospělých pacientů se závažnou aktivní **granulomatózou s polyangiitidou** (Wegenerovou granulomatózou) a **mikroskopickou polyangiitidou**.

Doporučené dávkování při indukci remise v léčbě granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy je 375 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu, podávané ve formě intravenózní infuze jednou týdně po dobu 4 týdnů.

Mezi **kontraindikace** patří hypersenzitivita na léčivou látku, na myší bílkoviny nebo na kteroukoli pomocnou látku, dále aktivní závažné infekce, závažný útlum imunitního systému, těžké selhání srdce (třída IV podle New York Heart Association) nebo těžké, léčbou neupravené onemocnění srdce. S podáváním je spojováno možné zvýšení rizika infekcí včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Ve velmi vzácných případech byla hlášena PML končící úmrtím. U pacientů s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou se během léčby rituximabem a po jejím ukončení (podle potřeby) doporučuje profylaxe pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii*.

Rituximab předepisuje onkolog, hematolog a revmatolog, indikace k použití v terapii granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy nejsou v ČR hrazeny ze zdravotního pojištění.

### BRENTUXIMAB VEDOTIN

Brentuximab vedotin (Adcetris) je konjugát monoklonální protilátky anti-CD30 a neurotoxinu - mono-metylauristatinu E. Po vazbě na CD30+ buňky se neurotoxin dostává do buněk a zastavuje jejich buněčný cyklus. Ve studiích bylo dosaženo léčebné odpovědi v 60 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem je periferní neuropatie, která je reverzibilní.

Brentuximab vedotin je v ČR schválen k léčbě nemocných s relabujícími **CD30+ kožními lymfomy** po minimálně jedné předchozí systémové léčbě.

## INHIBITORY IMUNOMODULAČNÍCH RECEPTORŮ T-LYMFOCYTŮ

### IPILIMUMAB

Ipilimumab (Yervoy) je plně humánní monoklonální protilátka anti-CTLA-4 třídy IgG1k. Cytotoxický T-lymfocytární antigen-4 (CTLA-4) je klíčový regulátor aktivity T-buněk. Ipilimumab je **inhibitor kontrolního bodu** imunitní reakce **CTLA-4**, blokuje inhibiční signály indukované signální dráhou přes CTLA-4, zvyšuje počet reaktivních efektorových T-buněk, které se mobilizují, aby se zvýšil přímý imunitní útok T-buněk proti nádorovým buňkám. Blokáda CTLA-4 může také snížit funkci regulačních T-buněk, což může také přispívat k protinádorové imunitní odpovědi. Ipilimumab může vést k selektivní depleci regulační T-buňky v nádorovém mikroprostředí, tím se zvýší poměr mezi intratumorálními efektorovými T-buňkami a regulačními T-buňkami, a to vede ke smrti nádorových buněk.

### Indikace

Ipilimumab je indikován v léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) **melanomu u dospělých**.

Doporučený indukční režim podávání ipilimumabu je 3 mg/kg intravenózně po dobu 90 minut každé 3 týdny, celkem se aplikují čtyři dávky. Pacienti by měli dostat celý indukční režim (čtyři dávky) podle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. Hodnocení odpovědi nádoru by se mělo provést pouze po dokončení indukční terapie.

Jaterní testy a testy funkce štítné žlázy musí být vyhodnoceny před zahájením podávání a před každou dávkou ipilimumabu. Během léčby je třeba vyhodnocovat jakékoliv známky a příznaky imunitně podmíněných nežádoucích účinků, včetně průjmu a kolitidy.

Mezi velmi časté **nežádoucí účinky** patří exantém, pruritus, průjem, zvracení, nevolnost, snížená chuť k jídlu, mezi časté nežádoucí účinky např. nádorová bolest, hypo-pituitarismus, hypotyreóza, dehydratace, hypokalemie, zmatenost, závrať, bolest hlavy, letargie, periferní sensorická neuropatie, bolesti oka, poruchy vidění, hypotenze, dušnost, kolitida, zácpa, bolesti břicha, abnormální jaterní funkce, z kožních příznaků dermatitida, kopřivka, alopecie, vitiligo.

**Ipilimumab je v monoterapii hrazen** u dospělých pacientů k léčbě pokročilého melanomu stadia III nebo stadia IV u pacientů, kteří dopsud nebyli léčeni



chemoterapií pro inoperabilní pokročilé či metastatické onemocnění, za kumulativního splnění řady dalších podmínek. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazeno podání maximálně čtyř samostatných dávek ipilimumabu 3 mg/kg hmotnosti pacienta.

### PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab (Keytruda) je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG4/κ **proti receptoru programované buněčné smrti PD-1**.

### Indikace

Je indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) **melanomu u dospělých**, v monoterapii k adjuvantní léčbě melanomu stadia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci. Dalšími indikacemi jsou nemalobuněčný karcinom plic, Hodgkinův lymfom, uroteliální karcinom a spinocelulární karcinom hlavy a krku, renální karcinom.

V monoterapii se podává 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů, dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. V kombinované léčbě je dávka 200 mg intravenózní infuzí po dobu 30 minut každé 3 týdny. Má se podávat do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až jednoho roku.

**Pembrolizumab je v ČR hrazen** v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých pacientů, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění za kumulativního splnění následujících podmínek: a) pacient má výkonnostní stav 0–1 podle ECOG, b) pacient nevykazuje přítomnost symptomatických mozkových metastáz, primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS, c) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikoidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou, d) pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo), e) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5× ULN, hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5× ULN, u pacientů s Gilbertovým syndromem menší nebo rovna 3× ULN, hladina AST a ALT menší nebo rovna 3× ULN, v případě přítomnosti jater-

ních metastáz menší nebo rovna 5× ULN) a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hladina hemoglobinu větší nebo rovna 90 g/l, počet leukocytů větší nebo roven 2,5 × 10<sup>9</sup>/l, počet neutrofilů větší nebo roven 1,5 × 10<sup>9</sup>/l, počet trombocytů větší nebo roven 100 × 10<sup>9</sup>/l).

**Léčba je hrazena** do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie.

V **těhotenství** se pembrolizumab nemá používat, ledaže by klinický stav ženy léčbu pembrolizumabem vyžadoval.

Pembrolizumab je nejčastěji spojován s imunitně zprostředkovanými nežádoucími účinky (imunitně zprostředkovaná pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie), dochází k laboratorním odchylkám. Většina z nich, včetně těžkých reakcí, byla vyřešena po zahájení příslušné léčby nebo vysazení léku.

### NIVOLUMAB

Nivolumab (Opdivo, Nivolumab) je humánní monoklonální protilátka IgG4, která se váže na receptor **PD-1** (receptor programované smrti) a **blokuje jeho interakci s PD-L1 a PD-L2**.

### Indikace

Nivolumab je indikován k léčbě melanomu v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) **melano-**

**mu u dospělých**. Dále je indikován jako monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami, kteří podstoupili kompletní resekci.

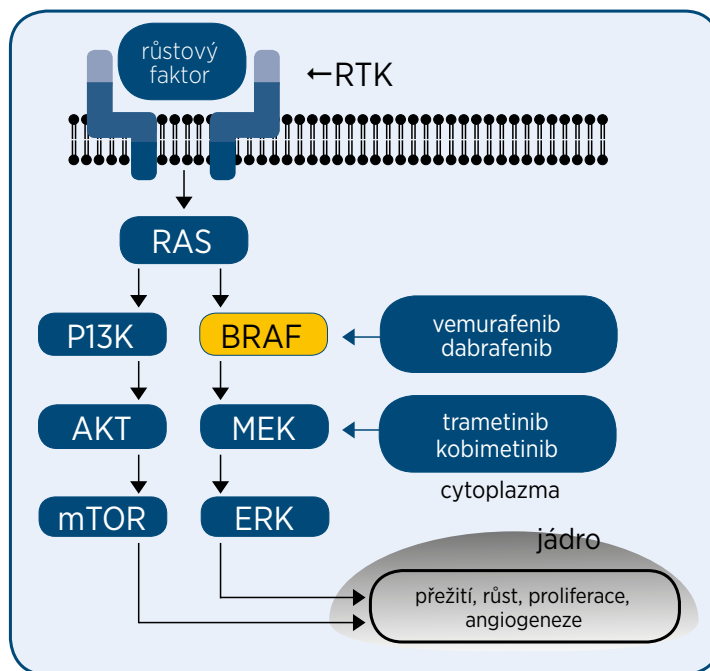
Dalšími indikacemi jsou nemalobuněčný karcinom plic, renální karcinom, klasický Hodgkinův lymfom, spinocelulární karcinom hlavy a krku a uroteliální karcinom. Nivolumab se podává v infuzi v dávce 240 mg každé 2 týdny (infuze má trvat 30 minut) nebo 480 mg každé 4 týdny (doba trvání infuze je 60 minut). V kombinované terapii se podává s ipilimumabem (3 mg/kg během 60minutové infuze).

**Nivolumab je v ČR v monoterapii hrazen** k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu u dospělých pacientů, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění. Léčba je hrazena do progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů.

**Gravidita.** Ženy ve fertilním věku mají používat antikoncepci po dobu léčby a nejméně pět měsíců od poslední dávky nivolumabu. Nežádoucí účinky jsou podobné jako u ostatních anti-PD-1 léčiv.

### AVELUMAB

Avelumab (Bavencio) je humánní monoklonální protilátka IgG1 namířená **proti imunomodulačnímu proteinovému ligandu PD-L1**.



Obr. 3 Mechanismus účinku inhibitorů BRAF a MEK



## Indikace

Avelumab je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s **metastazujícím karcinomem z Merkelových buněk**

Doporučená dávka avelumabu je 10 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny, má se podávat až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

**Avelumab** je v ČR hrazen v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastatickým karcinomem z Merkelových buněk (stadium IV) za kumulativního splnění následujících podmínek: a) pacient má výkonnostní stav 0–1 podle ECOG, b) pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčeny, c) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikoidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou, d) pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo), e) pacient nevykazuje přítomnost intersticiální plicní choroby, f) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5× ULN, hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5× ULN, u pacientů s Gilbertovým syndromem menší nebo rovna 3× ULN, hladina AST a ALT menší nebo rovna 2,5× ULN, v případě přítomnosti jaterních metastáz menší nebo rovna 5× ULN a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hladina hemoglobinu větší nebo rovna 90 g/l, počet leukocytů větší nebo roven  $2,5 \times 10^9/l$ , počet neutrofilů větší nebo roven  $1,5 \times 10^9/l$ , počet trombocytů větší nebo roven  $100 \times 10^9/l$ ). Léčba je hrazena do progresse onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů.

**Ženy ve fertilním věku** mají používat účinnou antikoncepci během léčby avelumabem a nejméně 1 měsíc po poslední dávce avelumabu. Nežádoucí účinky nejčastěji souvisejí s imunitou (jako u ostatních anti-PD-1 léčiv).

## INHIBITORY TRANSDUKČNÍCH SIGNÁLŮ

Transdukční signály je možné blokovat inhibitory na úrovni proteinkináz. Inhibice tyrosinkináz zabraňuje fosforylaci tyrosinu v proteinech, které jsou důležité pro aktivaci signálních drah (přenos informace z receptorů na povrchu buňky k jádru buňky, transkripce DNA a translace proteinů).

## Inhibitory tyrosinkináz

Terapeuticky se zatím využívají zejména inhibitory Janusových kináz JAK1 a JAK3 k oslabení signální dráhy prozánětlivých interleukinů (tofacitinib) schválené pro léčbu psoriatické artritidy a inhibitory tyrosinkináz BRAF, MEK, BCR-ABL v léčbě melanomu. Asi 75–85 % melanomů má onkogenní mutace mitogen aktivované proteinkinázové signální dráhy (MAPK), zahrnující BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B), RAS a neurofibromin 1 (NF1). Po aktivaci mutací BRAF (jako jsou V600E a V600K) může dojít k transformaci melanocytů. V terapii inoperabilního nebo metastazujícího melanomu s mutacemi BRAF V600E a V600K se využívá kombinace inhibitorů BRAF (vemurafenib a dabrafenib) a MEK (trametinib a kobimetinib; MEK znamená mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase).

Vývoj melanomu je následkem dysregulace řady buněčných pochodů, a to cesty PI3K, promotoru telomerázy, cesty retinoblastomu a MAPK. Objevem BRAF v roce 2002 začala nová éra v léčbě melanomu. Aberantní aktivace cesty BRAF vede k dysregulaci buněčného cyklu, rezistenci, k apoptóze, invazi a metastázám. Monoterapie inhibitory mutací BRAF může prodloužit období bez choroby a celkové přežití. Lepších výsledků, zejména vzhledem ke kožní toxicitě, je dosaženo při kombinované léčbě inhibitory BRAF/MEK.

## VEMURAFENIB

Vemurafenib (Zelboraf) je malá molekula, amid kyseliny propan-1-sulfonové, chemicky C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, substrát CYP3A4. Po perorálním podání se vylučuje většina stolicí, 1 % močí. Poločas je 57 hodin, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za tři hodiny. Vemurafenib působí inhibicí

mutací BRAF, včetně V600E, v buňkách s V600E má protinádorový efekt.

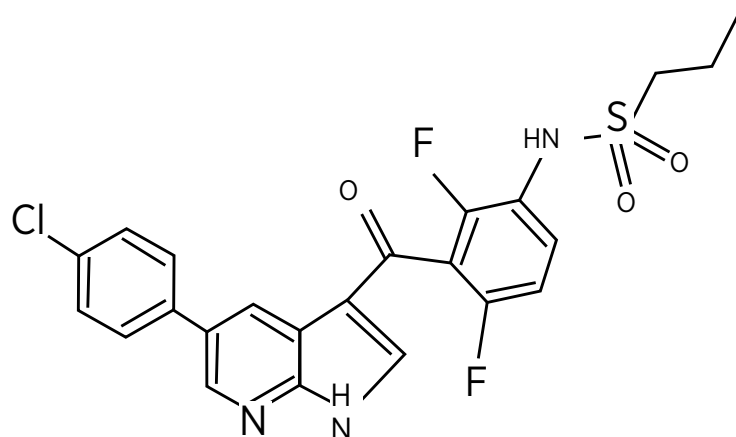
Vemurafenib byl schválen roku 2011 k monoterapii **melanomu s mutací BRAF**. Je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF (tato mutace se detekuje z kožní biopsie).

Doporučená dávka vemurafenibu je 960 mg (4 tablety po 240 mg) dvakrát denně (odpovídá celkové denní dávce 1920 mg).

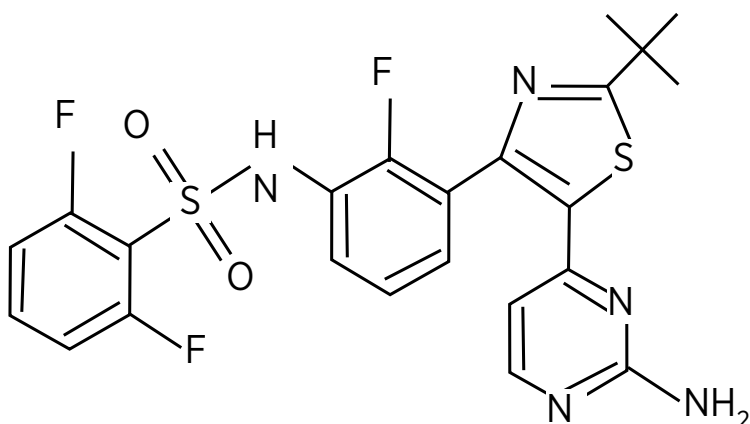
**Vemurafenib je v ČR hrazen** v monoterapii nebo v kombinaci s kobimetinibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF, kteří nebyli v minulosti léčeni systémovou terapií pro inoperabilní pokročilý či metastatické onemocnění (předchozí adjuvantní terapie je povolena). Terapie je hrazena pouze za předpokladu kumulativního splnění následujících podmínek:

a) pacient má před zahájením léčby vemurafenibem potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu, b) pacient má výkonnostní stav 0–1 podle ECOG, c) pacient nevykazuje přítomnost symptomatických mozkových metastáz, primárního okulárního melanomu, d) pacientova předpokládaná délka života je delší než čtyři měsíce, e) pacient má laboratorní hodnoty krevního obrazu a biochemické hodnoty jaterních a ledvinových funkcí umožňující léčbu. Terapie je hrazena do progresse onemocnění.

Nežádoucí účinky zahrnují artralgie, nauzeu, únavu, kožní toxicitu (exantém folikulárně vázaný, keratosis pilaris-like, makulopapulózní, dále alopecii, fotosenzitivitu, pruritus, verukózní keratózy, papilomy na ploskách a jiné), nové primární malignity a další (např. nefrotoxicita, hepatotoxicita, uveitida). Ženy ve fertilním



Obr. 4 Struktura vemurafenibu



Obr. 5 Struktura dabrafenibu

věku musí užívat antikoncepci, a to ještě dva týdny po poslední dávce léku.

#### DABRAFENIB

Dabrafenib (Tafinlar) je malá molekula dabrafenib mesylát, chemicky  $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2 \cdot CH_4O_3S$ , je metabolizován CYP2C8 a CYP3A4, vylučován stolicí (71 %) a močí (23 %). Poločas dabrafenibu je 8 hodin. Dabrafenib je **inhibitor BRAF**, včetně **divokých mutací CRAF SIK1, NEK11, LIMK**. U melanomových buněk s mutací V600 inhibuje buněčný růst.

Dabrafenib byl schválen roku 2013 pro léčbu inoperabilního nebo metastazujícího melanomu s mutací BRAF V600E, o dva roky později byl schválen v kombinaci s trametinibem.

Dabrafenib je indikován v **monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem** k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím **melanomem s mutací V600 genu BRAF** a k adjuvantní léčbě v kombinaci s trametinibem u dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci. Další indikací je nemalobuněčný karcinom plic.

**Dávkování.** Podává se 2x denně 150 mg.

#### Úhrada v ČR

**Dabrafenib je v ČR hrazen** v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF (potvrzenou validním testem), kteří nebyli v minulosti léčeni systémovou terapií pro inoperabilní pokročilé či metastatické onemocnění. Terapie je hrazena pouze za předpokladu kumulativního splnění následujících podmínek:

- a) pacient má před zahájením léčby dabrafenibem potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu,
- b) pacient má výkonnostní stav 0-1 podle ECOG,
- c) pacient nevykazuje přítomnost symptomatických mozkových metastáz a primárního okulárního melanomu,
- d) pacientova předpokládaná doba života je delší než čtyři měsíce,
- e) pacient má laboratorní hodnoty krevního obrazu a biochemické hodnoty funkce ledvin umožňující léčbu.

Terapie je hrazena do progresu onemocnění.

Nežádoucí účinky zahrnují bolesti hlavy, horečky, artralgie, kožní toxicitu podobně jako u vemurafenibu (keratózy, alopecie, exantém, Groverova nemoc, plantární hyperkeratózy, keratoakantomy, SCC, melanom, seborea, dermatitida-like) a navíc vznik nových malignit, hemoragie, kardiomyopatie, uveitidu, hyperglykemii, hemolytickou anemii u pacientů s deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy. Ženy ve

fertilním věku musí užívat antikoncepci, a to ještě dva týdny po poslední dávce léku.

#### TRAMETINIB

**Trametinib** (Mekinist) je malá molekula, trametinib dimethylsulfoxid, **reverzibilní inhibitor MEK1 a MEK2**. Je metabolizován deacetylací, má poločas 3,9-4,8 hodin. Je vylučován z 80 % stolicí, 20 % močí.

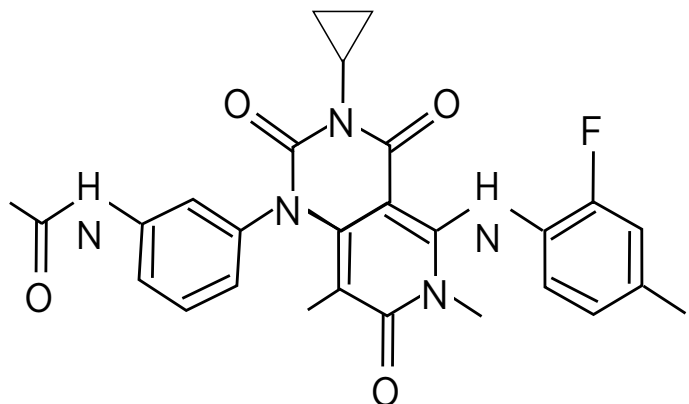
Trametinib je indikován v **monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem** k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím **melanomem s mutací V600 genu BRAF** a v adjuvantní léčbě melanomu v kombinaci s dabrafenibem je indikován u dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci. Další indikací je nemalobuněčný karcinom plic.

Doporučená dávka trametinibu je 2 mg jednou denně.

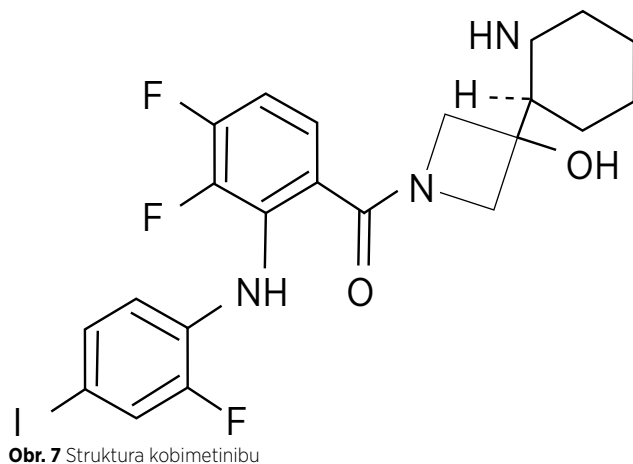
#### Úhrada v ČR

Kombinace dabrafenibu s trametinibem je hrazena k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF, kteří nebyli v minulosti léčeni systémovou terapií pro inoperabilní pokročilé či metastatické onemocnění. Terapie je hrazena pouze za předpokladu kumulativního splnění následujících podmínek:

- a) pacient má před zahájením léčby dabrafenibem potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu,
- b) pacient má výkonnostní stav 0-1 podle ECOG,
- c) pacient nevykazuje přítomnost symptomatických mozkových metastáz a primárního okulárního melanomu,
- d) pacientova předpokládaná doba života je delší než čtyři měsíce,
- e) pacient má laboratorní hodnoty krevního obrazu a biochemické hodnoty funkce ledvin umožňující léčbu.



Obr. 6 Struktura trametinibu



Obr. 7 Struktura kobimetinibu

Terapie je hrazena do progrese onemocnění.

Nežádoucí účinky jsou nejčastěji exantém, průjem a lymfedém, při kombinaci s dabrafenibem navíc horečka, zvracení, zimnice, hypertenze a periferní otoky. Mezi příznaky kožní toxicity patří papulopustulózní akneiformní exantém podobně jako u EGFR inhibitorů, dále suchost kůže, exantém urtikariální, makulopapulózní, paronychia, alopecie, žilní tromby, kardiomyopatie, poruchy vidění, intersticiální pneumonitida, hyperglykemie. Ženy ve fertilním věku musí užívat antikoncepci, a to ještě čtyři měsíce po poslední dávce léku.

### KOBIMETINIB

Kobimetinib (Cotellic) – kobimetinib fumarát je malá molekula, chemicky C<sub>46</sub>H<sub>46</sub>F<sub>6</sub>I<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>. Je metabolizován prostřednictvím CYP3A, má poločas 44 hodin a vylučuje se převážně stolicí.

### Indikace

Kobimetinib je v kombinaci s vemurafenibem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF.

Doporučená dávka je 60 mg (3 tablety po 20 mg) jednou denně.

### Úhrada v ČR

Kobimetinib je hrazen v kombinaci s vemurafenibem v léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF (potvrzenou validním testem), kteří nebyli v minulosti léčeni systémovou terapií pro inoperabilní pokročilý či metastatické onemocnění (předchozí adjuvantní terapie je povolena). Terapie je hrazena pouze za předpokladu kumu-

lativního splnění následujících podmínek:

- pacient má před zahájením léčby vemurafenibem potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu,
- pacient má výkonnostní stav 0-1 podle ECOG,
- pacient nevykazuje přítomnost symptomatických mozkových metastáz a primárního okulárního melanomu,
- pacientova předpokládaná doba života je delší než čtyři měsíce,
- pacient má laboratorní hodnoty krevního obrazu a biochemické hodnoty funkce jater a ledvin umožňující léčbu.

Terapie je hrazena do progrese onemocnění.

Nežádoucí účinky zahrnují fotosenzitivitu, průjem, nauzeu, zvracení, horečku (nejtěžší stupeň známý jako „class effect“ blokády MEK). Jsou pozorovány laboratorní abnormality, v porovnání s vemurafenibem samotným je méně SCC a keratoakantomů, z dalších nežádoucích účinků jsou pozorovány kardiomyopatie, hemoragie, retinopatie, maligní tumory a rabdomyolýza.

Ženy ve fertilním věku musí užívat antikoncepci, a to ještě dva týdny po poslední dávce léku. Muži by také neměli v době užívání léku počít děti.

### IMATINIB

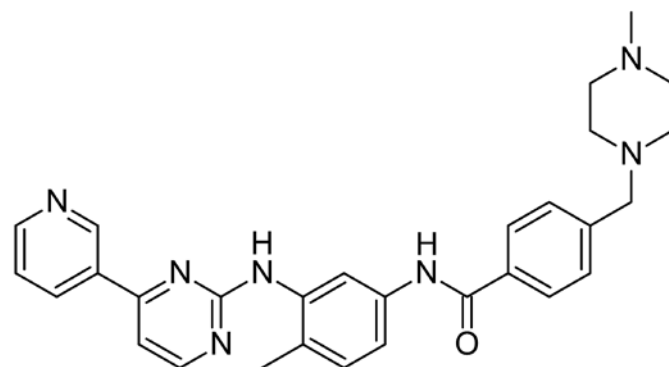
Imatinib (Glivec) je malá molekula, nízkomolekulární inhibitor tyrosinkinázy, který účinně **inhibuje aktivitu BCR-ABL tyrosinkinázy** a dalších receptorových tyrosinkináz: Kit, receptor pro růstový faktor kmenových buněk (SCF, stem cell factor) kódovaný proto-onkogenem c-Kit, receptory diskoidinové domény (DDR1 a DDR2), receptor kolonie stimulujícího faktoru (CSF-1R) a receptory pro trombocytární růstový faktor  $\alpha$  a  $\beta$  (PDGFR-alfa a PDGFR-beta). Imatinib také může inhibovat buněčné procesy, na kterých se tyto receptorové kinázy podílí.

### Indikace

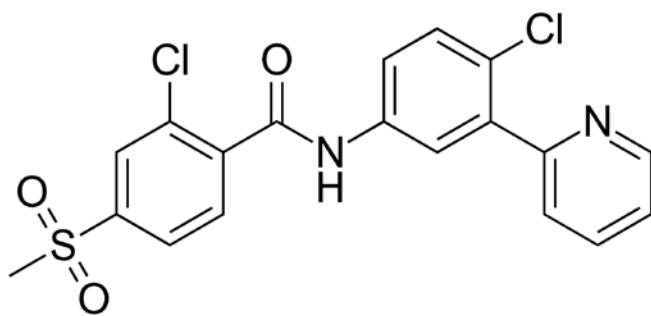
Imatinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním **dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)** a dospělých s rekurentním a/nebo metastatickým DFSP, kteří nejsou způsobilí k operaci.

Dalšími indikacemi jsou Philadelphia chromosom (bcr-abl), pozitivní (Ph+) chronická myeloidní leukemie, myelodysplastický/myeloproliferativní onemocnění s přeskupením genu receptoru pro růstový faktor trombocytů, pokročilý hypereozinofilní syndrom (HES) a/nebo chronická eozinofilní leukemie s přeskupením FIP1L1-PDGFR $\alpha$  a Kit (CD 117) pozitivní inoperabilní a/ nebo metastatické maligní stromální nádory trávicího traktu.

Imatinib není v ČR hrazen v indikaci DFSP. U dospělých pacientů s DFSP je doporučená dávka imatinibu 800 mg/den, dávku je třeba upravit při neutropenii, trombocytopenii, hepatopatii, příp. nefropatii.



Obr. 8 Imatinib



Obr. 9 Vismodegib

Lze očekávat lékové interakce, proto se nemá imatinib podávat společně s léčivými indukujícími CYP3A4. Během léčby byly pozorovány hypotyreóza, hepatotoxicita, retence tekutin, kardiotoxicita, krvácení do gastrointestinálního traktu, reaktivace hepatitidy B, fototoxicita. Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno užívání účinné antikoncepce během léčby.

### INHIBITORY SIGNÁLNÍ DRÁHY HEDGEHOG

Hedgehog jsou proteiny, které patří mezi morfogeny. Signální dráha hedgehog reguluje dělení a diferenciaci buněk během embryonálního vývoje, u dospělých je tato dráha aktivní jen při reparačních procesech. K aktivaci dráhy hedgehog dochází po navázání ligandu na membránový protein PTCH (patched-1) a následně aktivaci transmembránového proteinu SMO (smoothened). To vede k expresi onkogenů. **Patologická aktivace signální dráhy hedgehog je přítomna u více než 90 % bazocelulárních karcinomů.** Mezi inhibitory dráhy hedgehog patří malé molekuly vismodegib a sonidegib.

### VISMODEGIB

Vismodegib (Erivedge) je cytostatikum, chemicky C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, váže se na protein SMO a inhibuje ho, čímž v signální kaskádě hedgehog blokuje přenos signálu do buňky.

### Indikace

Vismodegib je indikován k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým metastazujícím bazocelulárním karcinomem nebo lokálně **pokročilým bazocelulárním karcinomem**, který není vhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii. V klinických studiích je odpověď na léčbu asi 30 % u metastazujícího a 40 % u lokálně pokročilého bazocelulárního karcinomu, odpověď trvá 7,6 měsíce.

### Dávkování

Doporučená dávka je jedna 150mg tobolka jednou denně.

V ČR není vismodegib hrazen ze zdravotního pojištění.

**Nežádoucí účinky** zahrnují astenii, svalové spazmy, únavu, hubnutí, nauzeu, průjem, mezi kožní nežádoucí reakce patří alopecie, keratoakantomy a spinocelulární karcinomy.

**Ženy ve fertilním věku** musí užívat antikoncepci po dobu léčby a ještě 24 měsíců po jejím skončení, podobně to platí i pro kojení. Muži musí používat kondom po dobu léčby a 3 měsíce po skončení terapie. Pacienti nesmějí být dárci krve ještě 24 měsíců po skončení léčby.

### SONIDEGIB

Sonidegib (Odomzo) je cytostatikum, chemicky C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 2H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, váže se na protein SMO a inhibuje ho, čímž v signální kaskádě hedgehog blokuje přenos signálu do buňky.

Sonidegib je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně **pokročilým bazocelulárním karcinomem** (BCC), který nelze léčit chirurgicky nebo radioterapií.

### Dávkování

Doporučená dávka je 200 mg sonidegibu perorálně jednou denně, nejméně dvě hodiny po jídle a nejméně jednu hodinu před následujícím jídlem, každý den ve stejnou dobu. Léčba by měla probíhat tak dlouho,

dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud se neprojeví nepřijatelná toxicita. Sonidegib není v ČR hrazen ze zdravotního pojištění. Nežádoucí účinky jsou podobné jako u vismodegibu.

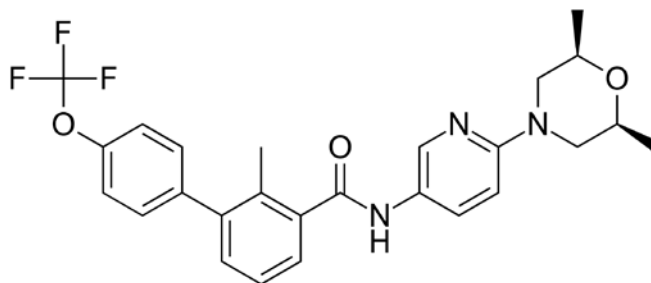
### DALŠÍ CÍLENÁ LÉČIVA

**Vorinostat**, inhibitor histondeacetylázy, způsobí zvýšení acetylace histonů, což vede ke zvýšené transkripci genů, které příznivě ovlivňují diferenciaci buněk, buněčný cyklus i navození apoptózy. Byl schválen roku 2006 pro terapii kožního T-buněčného lymfomu. V ČR není registrován.

**Receptor pro epidermální růstový faktor** (epidermal growth factor receptor, EGFR) je transmembránový protein, na který se váže sedm ligandů: amfipregulin, betacelulin, EGFR-like vázající heparin, transformující růstový faktor (TGF)-alfa, epiregulin, epigen a EGF. Mutace exprese nebo aktivity EGFR mohou mít za následek vznik karcinomů. Příklady inhibitorů EGFR jsou monoklonální protilátky **cetuximab** a **panitumumab**. Mezi nejznámější nežádoucí reakce při léčbě EGFR inhibitory patří papulopustulózní akneiformní exantém, jeho vznik koreluje s efektem protinádorové léčby.

**Růstové faktory fibroblastů** (fibroblast growth factors, FGF) jsou zapojeny do angiogeneze, hojení ran, organizace keratinocytů, vývoje embrya aj. Savčí receptory pro FGFs jsou čtyři (FGFR1, FGFR2, FGFR3 a FGFR4). Genová terapie s FGF1 se zkouší u diabetické nohy, FGF1 a FGF2 u hojení ran a FGF4 má roli v cyklu růstu vlasu.

**Faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-SCF)** je růstový faktor, který indukuje proliferaci myeloidních prekurzorů a podílí se na proliferaci, diferenciaci a migraci dendritických buněk. Je účinný při hojení ran, dále se využívá jako antitumorózní látka v terapii melanomu a kožních T-lymfomů, v kombinaci s dal-



Obr. 10 Sonidegib



šími imunomodulátory v terapii Sézaryho syndromu. Nežádoucí reakce představují únava, myalgie, reakce v místě vpichu a lékové exantémy. Nedoporučuje se podávat s další chemoterapií. V ČR není registrován.

**Rekombinantní růstový faktor odvozený z destiček (PDGF)** je peptid tvořený destičkami, makrofágy, neutrofily a buňkami hladkého svalu, využívá se v léčbě chronických ran, jeho homodimer v terapii diabetického vředu. Je ve formě gelu a nesmí se podávat při podezření na maligní lézi. V ČR není registrován.

Cílené (imunobiologické) léky v dermatologických indikacích se staly realitou v denní praxi specializovaných pracovišť. Počet nemocných léčených v ČR biologiky roste a nároky pacientů na rychlou, bezpečnou a účinnou terapii též. V budoucnosti je třeba vypracovat doporučené léčebné

postupy, které by určily optimální místo v léčbě každého nemocného. Součástí hodnocení efektu léčby bude muset být ve větší míře nejen pohled dermatologa, ale hlavně pacienta.

Počet cílených léčiv v indikacích zánětlivých dermatóz i kožních nádorů, které můžeme využívat v reálné klinické praxi, roste, a tento trend bude pokračovat.

## Literatura

- 1. BOHÁČ, P., JŮZLOVÁ, K., HERCOGOVÁ, J.** Desetiletá zkušenost s biologickou (cílenou) léčbou psoriázy, retrospektivní analýza souboru pacientů Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce. *Čes Dermatovenerol*, 2015, 4, s. 244–258.
- 2. GOLDSMITH, LA., KATZ, SI., GILCHREST, BA., et al.** *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2012, 3076 p.
- 3. HERCOGOVÁ J.** Imunosupresiva a imunomo-

dulancia. In **HERCOGOVÁ J.**, et al. *Klinická dermatovenerologie*. 2. díl. Praha: Mladá fronta, 2019, s. 1540–1570.

**4. KANG, S., AMAGAI, M., BRUCKNER, AL., et al.** *Fitzpatrick's dermatology*. 9th ed. McGraw-Hill Education, 2019, 3949 p.

**5. STROHAL, R., PRINZ, JC., GIROLOMONI, G., et al.** *A patient-centred approach to biological treatment decision making for psoriasis: an expert consensus*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29, 2390–8.

**6. SUCHOPÁR J.** *Compendium. Léčiva používaná v podmínkách ČR*. Praha: Panax, 2018, 1139 s.

**7. WOLVERTON SE.** *Comprehensive dermatologic drug therapy*. 2nd ed. Saunders Elsevier, 2007, 1099 p.

**8. ZADRAŽIL J, HORÁK P, KARÁSEK D.** *Moderní farmakoterapie autoimunitních chorob*. 1. vyd. Praha: Maxdorf Jessenius, 2015.

<http://euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous>  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MHA

e-mail: [jana.hercogova@gmail.com](mailto:jana.hercogova@gmail.com)

Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika

Institut klinické a experimentální medicíny, Dermatologie prof. Hercogové, Klinika preventivní dermatologie



# Hodnocení závažnosti atopické dermatitidy

Rob, F.

Hercogová, J.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 4, s. 230–233

## SOUHRN

Hodnocení rozsahu a závažnosti atopické dermatitidy je nezbytné pro stanovení správné léčby a následné posouzení jejího efektu. S příchodem moderních biologických léků, které jsou ekonomicky nákladné, začíná být nutné (obdobně jako v minulosti u psoriázy) zavedení standardizovaných skórovacích systémů k objektivnímu zhodnocení účinnosti těchto léčiv. V současnosti existuje mnoho skórovacích systémů hodnotících jak objektivní, tak v některých případech i subjektivní známky atopické dermatitidy. Pro dermatologickou klinickou praxi začíná být nutností umět provádět hodnocení Eczema Area and Severity Index (EASI), které je vyžadováno při posouzení závažnosti a úspěšnosti biologické léčby atopické dermatitidy.

## KLÍČOVÁ SLOVA

atopická dermatitida • severity scoring • EASI • biologická léčba

## SUMMARY

Rob, F., Hercogova, J. Assessment of the severity of atopic dermatiti.

Assessment of the extent and severity of atopic dermatitis is essential to determine the correct treatment and subsequently assess its effect. With the advent of modern biological drugs that are economically expensive, it becomes necessary (as in the past for psoriasis) to introduce standardized scoring systems to objectively assess the effectiveness of these drugs. Currently, there are many scoring systems that evaluate objective and, in some cases, also subjective signs of atopic dermatitis. For dermatology clinical practice, it becomes necessary to be able to perform Eczema Area and Severity Index (EASI) assessments which is required for assessment of severity of atopic dermatitis during biological therapy.

## KEY WORDS

atopic dermatitis • severity scoring • EASI • biologic therapy

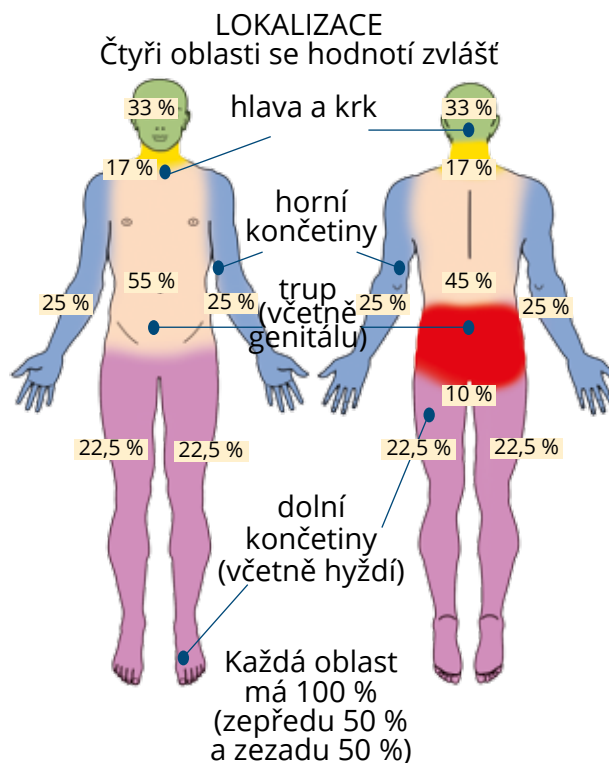
## ÚVOD

Atopický ekzém je časté chronické zánětlivé onemocnění vyskytující se převážně u dětí, ale také u dospělých.<sup>(1)</sup> Podle epidemiologických studií se prevalence atopické dermatitidy liší poměrně zásadně geograficky, nejvíce pacientů bývá postiženo v nejrozvinutějších oblastech světa, kde se prevalence v posledních třech dekáдах více než ztrojnásobila.<sup>(2)</sup> V evropské populaci se odhaduje výskyt atopické dermatitidy u 15–20 % dětí a 2–5 % dospělých pacientů.<sup>(1)</sup> Vzhledem k výraz-

né svědivosti projevů má atopický ekzém (hlavně jeho těžké formy) výrazný dopad na kvalitu života dětských i dospělých pacientů.<sup>(3,4)</sup> Současně také znamená výraznou socioekonomickou zátěž pro společnost, a to jak přímými náklady na léčbu, tak ztrátou produktivity postižených osob.<sup>(5)</sup>

## HODNOCENÍ ZÁVAŽNOSTI ATOPICKÉHO EKZÉMU

V každodenní praxi zpravidla lékař provádí zhodnocení závažnosti atopického ekzému klinickým vyšetřením kůže, při kterém by měl zohlednit rozsah postižení kožního krytu a přítomnost známek typických pro atopickou dermatitidu (erytém, exkoriace, mokvání, lichenifikace apod.). Toto hod-



Obř. 1 Lokalizace pro hodnocení EASI: čtyři oblasti, každá se hodnotí zvlášť.



Tab. 1 Investigator Global Assessment (IGA) skóre		
Skóre	Stupeň závažnosti	Definice
0	bez projevů	bez zánětlivých známek atopické dermatitidy
1	téměř bez projevů	sotva znatelné zarudnutí či papuly/plaky
2	mírné projevy	mírné zarudnutí a mírné výrazné papuly/plaky bez přítomnosti krust či mokrání
3	středně závažné projevy	střední zarudnutí a středně výrazné papuly/plaky mohou být přítomné krusty a mokrání
4	závažné projevy	výrazné zarudnutí a výrazné papuly/plaky krusty a mokrání jsou přítomné

Tab. 2 Hodnocení skóre pro rozsah postižené oblasti v rámci EASI	
Procento postižení lokalizace	Skóre
0	0
1-9	1
10-29	2
30-49	3
50-69	4
70-89	5
90-100	6

nocení však bývá velmi často subjektivní, což znesnadňuje hodnocení při kontrolních vyšetřeních (hlavně jiným lékařem) a také v případech, kdy je nutné stanovit objektivní kritéria pro hodnocení závažnosti onemocnění.

Pro tento účel byly v posledních dvou dekáдах vyvinuty různé skórovací systémy lišící se svou detailností. Některé z těchto systémů hodnotí pouze objektivní známky atopické dermatitidy, existují však i hodnocení, ve kterých se zohledňují objektivní i subjektivní kritéria SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD). V současnosti proto pro měření závažnosti atopické dermatitidy existuje 28 různých měřících škál.<sup>(6)</sup> Ideální skórovací systém by měl být rychlý, aby nebyl zatěžující pro lékaře, jednoduchý, aby lékař mohl hodnocení snadno provádět, současně však dostatečně komplexní, aby odrážel všechny klinické aspekty podílející se na závažnosti atopického ekzému. V neposlední řadě by měl být také ideálně použitelný pro všechny věkové kategorie pacientů s ekzémem. V současnosti jsou validovány a nejvíce využívány škály Eczema Area and Severity Index (EASI), SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) a Investigators Global Assessment (IGA). Do současnosti však byly dosud spíše používány v klinických studiích než v běžné praxi, neboť jejich užívání nebylo v běžné praxi vyžadováno plátcí zdravotní péče.<sup>(7)</sup>

a suchost kůže, tvořících 60 % celkového skóre) a subjektivních symptomů, jako je svědění a vliv na spánek (20 % celkového skóre). Tento systém byl navržen původně pro dětské pacienty, nicméně byl validován i pro hodnocení atopického ekzému u dospělých. V současnosti existují různé modifikace tohoto skórovacího systému.<sup>(8)</sup>

### INVESTIGATORS GLOBAL ASSESSMENT (IGA)

IGA je univerzální skórovací systém, jehož drobné modifikace se používají pro

Tab. 3 Určení skóre kožních lézí	
Kožní nález	Skóre (0-3)
stupeň erytému, přítomnost papul/plaků, lichenifikace, exkoriace v každé lokalizaci	
žádný	0
mírný	1
středně těžký	2
těžký	3



**Obř. 2** Hodnocení kožních lézí: erytému, přítomnosti papul/plaků, exkoriaci a lichenifikaci. Každá charakteristika se hodnotí od 0 do 3.

### SCORING ATOPIC DERMATITIS (SCORAD)

SCORAD je systém vyvinutý již v roce 1993, při kterém se současně hodnotí objektivní i subjektivní symptomy atopické dermatitidy. Skórovací systém má škálu 0-103 bodů a skládá se ze tří částí: rozsahu postižené plochy (tvoří 20 % celkového skóre), intenzity ekzémových projevů (erytém, papuly a plaky, exkoriace, přítomnost mokrání či krust, lichenifikace



**Tab. 4** Tabulka pro hodnocení EASI

Lokalizace	Erytém (0-3)	Papuly/plaky (0-3)	Exkoriace (0-3)	Lichenifikace (0-3)	Skóre kožního nálezu	Skóre lokalizace (0-6)	Skóre kožního nálezu × skóre lokalizace	Koeficient	Celkové skóre lokalizace
hlava a krk								× 0,1 (do 7 let × 0,2)	
trup								× 0,3	
horní končetiny								× 0,2	
dolní končetiny								× 0,4 (do 7 let × 0,3)	
Celkové skóre EASI je součtem skóre 4 lokalizací (mezi 0-72)									

**Tab. 5** Závažnost ekzému podle EASI

Skóre EASI	Závažnost ekzému
0	zhojen
0,1-1,0	téměř zhojen
1,1-7,0	mírný
7,1-21,0	středně těžký
21,2-50,0	těžký
50,1-72,0	velmi těžký

různá onemocnění (v dermatologii například psoriáza). Hodnocení je velmi jednoduché, neboť má pouze pět stupňů závažnosti (Tab. 1). Toto skóre je využíváno poměrně často při hodnocení nových léčiv v klinických studiích a je také oblíbené pro svou nenáročnost v běžné praxi mezi lékaři v USA. Nicméně pro svou jednoduchost není schopné detailně popsat všechny aspekty onemocnění, a proto je jeho standardizace obtížná a variabilita mezi jednotlivými lékaři při hodnocení může být výrazná.<sup>(9)</sup>

**PATIENT-ORIENTED ECZEMA MEASURE (POEM)**

POEM je poměrně nově vzniklý systém pro hodnocení atopické dermatitidy, který se zaměřuje na subjektivní obtíže pacientů. Dotazník se skládá ze sedmi otázek (svědění kůže, vliv na spánek, krvácení projevů, mokvání projevů, šupiny na povrchu ekzémových lézí, praskání kůže a pocit suchosti), na které pacient odpovídá počtem dnů v posledním týdnu, v němž tyto obtíže pociťoval.<sup>(10)</sup> V běžné praxi se však POEM prakticky nepoužívá.

**ECZEMA AREA AND SEVERITY INDEX (EASI)**

Skórovací systém EASI vznikl modifikací Psoriasis Area and Severity Index (PASI). PASI je dnes zlatým standardem k hodnocení závažnosti psoriázy, který velmi dobře reflektuje závažnost onemocnění u pacientů s psoriázou v praxi i klinických studiích. Skóre PASI kombinuje hodnocení rozsahu onemocnění (procento postižení kožního krytu) ve čtyřech hodnocených oblastech (hlava a krk, horní končetiny, trup, dolní končetiny včetně hýždí) (Obr. 1) s hodnocením klíčových známek závažnosti onemocnění, mezi které patří intenzita erytému, infiltrace a přítomnost šupin na povrchu psoriatických plaků.<sup>(11)</sup>

U atopického ekzému však závažnost onemocnění odrážejí odlišné faktory. EASI se proto zaměřuje na klíčové akutní a chronické příznaky zánětu, tj. erytém, přítomnost papul a plaků, exkoriace a lichenifikaci (Tab. 2, 3). Všechny tyto čtyři aspekty mohou mít skóre 0 (žádné), 1 (mírné), 2 (středně závažné) a 3 (závažné) (Obr. 2). Aby mohlo být EASI skóre v praxi využitelné a nemuselo hodnotit příliš mnoho příznaků, vylučuje jiné než klíčové symptomy, jako jsou xeróza, šupiny či madidace projevů. Současně skóre EASI nehodnotí parametry, jako je svědění nebo ovlivnění spánku, aby se zabránilo prolínání objektivních a subjektivních známek atopického ekzému. Výhodou skórování EASI je možnost využití i u dětských pacientů, kteří jsou nejčastěji postiženi atopickým ekzémem a jejichž tělesné proporce ještě nedosáhly rozměrů dospělých.<sup>(12)</sup>

Rozsah skórování EASI je 0-72. Dosažení skóre 0 znamená žádné známky atopické dermatitidy, skóre 0,1-7,0 je hodnoceno jako mírná forma, 7,1-21,0 jako středně závažná forma, 21,1-50,0 jako závažná for-

ma a 50,1-72,0 znamená velmi závažnou formu atopického ekzému.<sup>(12)</sup> V klinické praxi je pro hodnocení efektu léčby v současnosti využívána hodnota EASI-50 (tedy absolutní zlepšení skóre EASI ≥ 50 % oproti výchozímu stavu) a EASI-75 (tedy absolutní zlepšení skóre EASI ≥ 75 % oproti výchozímu stavu). S pravděpodobně se zvyšující účinností moderní léčby atopické dermatitidy lze v budoucnu očekávat (obdobně jako u psoriázy) využívání hodnoty EASI-90 (zlepšení ≥ 90 % oproti výchozímu stavu) či využívání absolutních hodnot, jako je EASI ≤ 7, znamenajících pouze mírnou formu onemocnění.<sup>(13)</sup>

**SOUČASNÉ A BUDOUCÍ VYUŽITÍ SKÓROVACÍCH SYSTÉMŮ**

Skórování atopické dermatitidy je v současnosti nutné při hodnocení efektu biologické léčby dupilumabem, kdy při nedosažení nejméně EASI-50 v 16. týdnu terapie a EASI-75 ve 24. týdnu terapie je nutné léčbu ukončit. Obdobně pokud dojde v průběhu léčby opakovaně ke snížení efektu terapie pod EASI-50, je indikováno léčbu ukončit pro nedostatečný účinek.<sup>(14)</sup> V budoucnu bude velmi pravděpodobně nutné využívat skóre EASI i při hodnocení efektu léčby atopické dermatitidy dalšími novými preparáty, které jsou v současnosti ve třetí fázi klinického hodnocení, jako jsou baricitinib, nemolizumab, tralokinumab či upadacitinib.<sup>(15)</sup>

**ZÁVĚR**

Ačkoliv hodnocení EASI zabere lékaři několik minut, bude se v budoucnu stále častěji stávat nutností při zahajování a hodnocení účinnosti nových léčiv atopické dermatitidy, jako je v současnosti dupilumab. Proto



je nutné, aby byli dermatologové seznámeni se způsobem tohoto hodnocení. V praxi lze využít internetových kalkulačků, které mohou hodnocení urychlit.

Prohlášení o střetu zájmu: v souvislosti s tímto článkem není střet zájmů.

## Literatura

1. NUTTEN, S. *Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors*. Ann Nutr Metab, 2015, 66(Suppl. 1), p. 8–16.
2. DECKERS IA, MCLEAN S, LINSSEN S, et al. *Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies*. PLoS One, 2012, 7, p. e39803.
3. JIRÁKOVÁ, A., VOJÁČKOVÁ, N., GÖPFERTOVÁ, D., et al. *A comparative study of the impairment of quality of life in Czech children with atopic dermatitis of different age groups and their families*. Int J Dermatol, 2012, 51, p. 688–692.
4. BLOME, C., RADTKE, MA., EISSING, L., et al. *Quality of life in patients with atopic dermatitis: disease burden, measurement, and treatment benefit*. Am J Clin Dermatol, 2016, 17, p. 163–169.
5. ECKERT, L., GUPTA, S., AMAND, C., et al. *The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey*. J Am Acad Dermatol, 2018, 78, p. 54–61.
6. SCHMITT, J., LANGAN, S., WILLIAMS, HC. *What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review*. J Allergy Clin Immunol, 2007, 120, p. 1389–1398.
7. SCHRAM, ME., SPULS, PI., LEEFLANG, MMG., et al. *EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference*. Allergy, 2012, 67, p. 99–106.
8. ORANJE, AP., GLAZENBURG, EJ., WOLKERSTORFER, A., et al. *Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score*. Br J Dermatol, 2007, 157, p. 645–648.
9. FUTAMURA, M., LESHEM, YA., THOMAS, KS., et al. *A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: many options, no standards*. J Am Acad Dermatol, 2016, 74, 288–294.
10. SPULS, PI., GERBENS, LAA., SIMPSON, E., et al. *Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement*. Br J Dermatol, 2017, 176, p. 979–984.
11. ROBINSON, A., KARDOS, M., KIMBALL, AB. *Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis*. J Am Acad Dermatol, 2012, 66, p. 369–375.
12. Hanifin, JM., Thurston, M., Omoto, M., et al. *The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis*. Exp Dermatol, 2001, 10, 11–18.
13. HERCOGOVÁ J. *Imunosupresiva a imunomodulancia*. In HERCOGOVÁ J., et al. *Klinická dermatovenerologie*. 2. díl. Praha: Mladá fronta, 2019, s. 1540–1570.
14. SPC Dupixent [online]. [cit. 2019-10-28]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222560&tab=texts>.
15. Misery, L., Huet, F., Gouin, O., et al. *Current pharmaceutical developments in atopic dermatitis*. Curr Opin Pharmacol, 2019, 46, p. 7–13.

MUDr. Filip Rob, Ph.D.  
e-mail: [filip.rob@bulovka.cz](mailto:filip.rob@bulovka.cz)

Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika



# Přehled účinků systémové léčby psoriázy na komorbidity

Vargová, N.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 4, s. 234–238

## SOUHRN

Psoriáza je chronické, imunitně podmíněné zánětlivé multisystémové onemocnění, které postihuje asi 2 % dospělé populace. Kromě kožních projevů je psoriáza spojena s několika dalšími komorbiditami, jako jsou kardiovaskulární choroby, metabolický syndrom, psoriatická artritida (PsA), deprese, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, nefrotoxická vyvolaná léky, chronické onemocnění ledvin a nealkoholická steatóza jater. Systémová léčba psoriázy nemá jen pozitivní vliv na kožní léze, ale také přináší svoje benefity na komorbidity spojené s psoriázou a naopak. Systémová léčba také může vést ke vzniku jiných onemocnění nebo navodit exacerbaci už existujících onemocnění, která byla v remisi.

## KLÍČOVÁ SLOVA

psoriáza • systémová léčba • komorbidity

## SUMMARY

### *Vargova, N. Summary of effects of systemic treatment of psoriasis on comorbidities*

Psoriasis is a chronic, immune related, inflammatory, multisystemic disease that affects about 2% of the adult population. In addition to skin manifestations is psoriasis associated with various comorbidities such as cardiovascular diseases, metabolic syndrome, psoriatic arthritis (PsA), depression, Crohn's disease, ulcerative colitis, nephrotoxicity induced by drugs, chronic renal insufficiency and nonalcoholic liver steatosis. Systemic treatment of psoriasis not only has a positive effect on skin lesions, but has a positive effect to the comorbidi-

ties. Systemic treatment can increase the incidence of comorbidities or induce exacerbations have been in remission.

## KEY WORDS

psoriasis • systemic treatment • comorbidities

Psoriatické komorbidity vznikají na podkladě chronické zánětlivé povahy psoriázy a také na základě vedlejších účinků medikamentů používaných v léčbě psoriázy. Pacienti s psoriázou mají často zvýšené zánětlivé mediátory v krvi, jako je vysoce citlivý C-reaktivní protein, který je prediktorem kardiovaskulárního rizika.

Psoriatická artritida (PsA) sdílí specifické imunopatologické a genetické dráhy s psoriázou, což vysvětluje častý společný výskyt těchto onemocnění. Pacienti s psoriázou často vykazují zvýšenou aktivitu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), prozánětlivého markeru, který je ústřední v patogenezi psoriázy. Zvýšená aktivita TNF- $\alpha$  má za následek infiltraci T-buněk a proliferaci keratinocytů v psoriatických placích. TNF- $\alpha$  má často vyšší aktivitu v synoviu pacientů s PsA.<sup>(2)</sup>

Metabolický syndrom u psoriatiků vzniká na základě zvýšených hladin prozánětlivých faktorů v krvi, včetně TNF- $\alpha$ . Vyšší aktivita prozánětlivých mediátorů psoriázy, jako je TNF- $\alpha$  a interleukin (IL)-6, jsou spojeny s depresí. Idiopatické střevní záněty (IBD) se často vyskytují současně u pacientů s psoriázou, protože mají mnoho společných genetických a zánětlivých dráh.<sup>(3)</sup>

Pro vyšší riziko vzniku aterosklerózy jsou psoriatici ohroženi vznikem chronických onemocnění ledvin. Systémové léky, jako

je metotrexát a cyklosporin, jsou nefrotoxické, což zvyšuje pravděpodobnost vzniku zhoršení funkce ledvin.

Nealkoholická steatóza jater se také vyskytuje častěji u pacientů s psoriázou, předpokládá se vliv prozánětlivých adipokinů nebo cytokinů pocházejících z kůže. Může vyvolat nealkoholickou steatózu jater zvýšením inzulínové rezistence a vést k akumulaci jaterních lipidů.<sup>(4)</sup>

Systémová léčba psoriázy může snižovat riziko systémových komorbidit. V tomto článku se budeme zabývat systémovou léčbou se zaměřením na výhody a možné nežádoucí účinky systémových komorbidit. Znalosti těchto možností léčby u pacientů s psoriatickými komorbiditami mohou pomoci lépe individualizovat péči.

## SYSTÉMOVÁ LÉČBA

V systémové léčbě se používá metotrexát, acitretin a cyklosporin, v tabulce 1 je souhrn účinků těchto léků na jednotlivé vybrané systémy.<sup>(3)</sup>

Metotrexát je antimetabolit, antagonist kyseliny listové, jeho účinek spočívá v blokování enzymů potřebných k syntéze nukleových kyselin. Byl prvním celkovým léčivem v systémové terapii psoriázy.<sup>(5)</sup>

Na základě studie snižuje incidenci cerebrovaskulárního rizika a aterosklerózy u pacientů s nízkou kumulativní dávkou metotrexátu, na základě jiné studie pacienti na léčbě s metotrexátem měli nižší riziko vzniku infarktu myokardu a CMP v porovnání s pacienty, kteří byli jen na lokální léčbě. Další studie však poukazuje na to, že metotrexát zvyšuje triglyceridy v krvi a snižuje HDL-cholesterol. Metotrexát může zvyšovat renální parametry a tak způsobit až akutní renální selhání. Proto je při užívání potřebné dbát



Tab. 1 Přehled účinků na jednotlivé systémy

	Kardiovaskulární systém	Metabolický syndrom/ diabetes	Psoriatická artritida	Deprese	Crohnova choroba	Ulcerózní kolitida	Léky indukovaná nefrotoxicita	Nealkoholická steatóza a jiné chronické onemocnění jater
Metotrexát	snižuje kardiovaskulární a cerebrovaskulární riziko, incidenci aterosklerózy, riziko infarktu myokardu a CMP	snižuje HDL, zvyšuje triglyceridy	efektivní na psoriatickou artritidu	*	udržuje v remisi	nemá vliv	zvyšuje clearance kreatininu	kontraindikován u chronických jaterních onemocnění, zvyšuje hladinu jaterních enzymů
Acitretin	efekt na kardiovaskulární systém je neznámý	zvyšuje riziko hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie	*	*	*	*	kontraindikován u pacientů s renálním onemocněním	u nealkoholické steatózy zvyšuje hyperlipidemii, hepatotoxicita je vzácná
Cyklosporin	nemá vliv na kardiovaskulární systém	zvyšuje riziko hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie a diabetu	efektivní na psoriatickou artritidu	*	vyšší dávky udržují v remisi podle klinických studií	mírný efekt	zvyšuje riziko renálního selhání u pacientů s již existujícím renálním onemocněním	v některých případech vyšší riziko hepatotoxicity

\*účinek léčiv nebyl zkoumán v souvislosti komorbidit v klinických studiích

na dostatečnou hydrataci, lékové interakce a je důležité pravidelné monitorování renálních parametrů. Pro potenciální riziko akutní a chronické hepatotoxicity se nemá podávat pacientům s již přítomným poškozením jater.<sup>(3)</sup>

Acitretin je perorální aromatický retinoid, má imunomodulační a antiproliferativní účinky, upravuje diferenciaci keratinocytů a inhibuje produkci VEGF v keratinocytech.<sup>(5)</sup> Podle studií snižuje riziko vzniku aterosklerózy, ale naopak zvyšuje riziko vzniku hyperlipidemie, proto je potřeba pravidelné monitorování hladin lipidů. Acitretin je neúčinný v léčbě psoriatické artritidy a je kontraindikován u pacientů s renální insuficiencí. Podle klinických studií nemá hepatotoxický efekt, ale je kontraindikován při těžkém poškození jater.<sup>(3)</sup>

Cyklosporin je selektivní imunosupresivum, které je často využíváno i v transplantační medicíně. Jeho účinek

vzniká na základě vazby na cytoplazmatický cyklofilin, tento komplex inhibuje produkci důležitých cytokinů.<sup>(5)</sup> Má pozitivní i negativní účinky na komorbidity spojené s psoriázou. Podle studií nemá pozitivní vliv na kardiovaskulární onemocnění například v porovnání s metotrexátem. Další studie poukazuje na zvýšené riziko vzniku hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie a diabetes mellitus. Cyklosporin není doporučován pro pacienty s renální insuficiencí, protože je potenciálně nefrotoxicí. Cyklosporin by se měl užívat jen krátkodobě, kontinuální terapie by neměla překročit 1–2 roky.<sup>(3)</sup>

## BIOLOGICKÁ LÉČBA

### TNF- $\alpha$ INHIBITORY

Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ) se využívají v léčbě psoriatické artritidy a plakové psoriázy. Patří

mezi ně etanercept, adalimumab, infliximab a certolizumab pegol. Adalimumab a infliximab se využívají navíc v léčbě Crohnovy nemoci i ulcerózní kolitidy, certolizumab pegol navíc jen v léčbě Crohnovy nemoci.<sup>(4)</sup>

V tabulce 2 je uveden souhrn účinků TNF- $\alpha$  inhibitorů na jednotlivé systémy.<sup>(3)</sup>

Etanercept je lidský rekombinantní fúzní protein Fc fragmentu IgG1 receptoru a extracelulární domény receptoru TNF- $\alpha$ , jeho účinek spočívá v tom, že působí jako kompetitivní inhibitor vůči cirkulujícímu TNF- $\alpha$ , že brání jeho vazbě na receptor na povrchu buněčné membrány.<sup>(6)</sup>

Je několik studií, které se zabývají účinkem etanerceptu na jednotlivé systémy. Etanercept snižuje riziko MACE (major adverse cardiac events, tj. smrt z kardiovaskulárních příčin), avšak snižuje riziko vzniku infarktu myokardu a má pozitivní vliv v léčbě metabolického syndromu a ta-

**Tab. 2** Přehled účinků TNF- $\alpha$  inhibitorů na jednotlivé systémy

	Kardiovaskulární systém	Metabolický syndrom/diabetes mellitus	Psoriatická artritida	Deprese	Crohnova nemoc	Ulcerózní kolitida	Léky indukovaná nefrotoxikita	Nealkoholická steatóza a jiné chronické onemocnění jater
Etanercept	snižuje riziko vzniku infarktu myokardu	pozitivní vliv na metabolický syndrom	účinný v léčbě psoriatické artritidy	snižuje symptomy deprese a pocit únavy	potenciální riziko zhoršení symptomů až indukce Crohnovy nemoci	potenciální riziko zhoršení symptomů až indukce ulcerózní kolitidy	6měsíční léčba neovlivňovala renální funkce	snižuje hladiny AST a ALT, snižuje riziko vzniku fibrózy
Adalimumab	v některých studiích má příznivý efekt	účinný v léčbě metabolického syndromu	účinný v léčbě psoriatické artritidy	snižuje depresivní symptomy	udržuje v remisi	mírný pozitivní efekt	nezhoršuje renální parametry u pacientů s renální insuficiencí	nemá negativní vliv u pacientů s jaterním onemocněním
Infliximab	nemá efekt	zvyšuje BMI, HDL a hladiny leptinu	účinný v léčbě psoriatické artritidy	má pozitivní vliv na psychiatrické komorbidity	indukuje a udržuje v remisi	indukuje a udržuje v remisi	nemá negativní vliv u pacientů s renální insuficiencí	perzistující elevace ALT po 6 aplikacích

ké psoriatické artritidy. V léčbě idiopatických střevních onemocnění je etanercept neúčinný, naopak může zhoršit průběh nebo indukovat vznik Crohnovy nemoci. Má příznivé účinky i v léčbě psychiatrických onemocnění, snižuje symptomy deprese a pocit únavy. Výhodou etanerceptu je, že nezvyšuje renální parametry, má příznivé účinky na jaterní metabolismus, snižuje AST a ALT a zvyšuje senzitivitu inzulinu.<sup>(3)</sup> Adalimumab je lidská monoklonální protilátka třídy IgG1 proti TNF- $\alpha$ . Má vysokou afinitu a specifitu na solubilní i membránový TNF- $\alpha$ .<sup>(7)</sup> Efekt adalimumabu na kardiovaskulární systém je sporný, podle některých studií nemá vliv na MACE, ale stejně jako etanercept snižuje riziko vzniku infarktu myokardu. Má pozitivní efekt v léčbě metabolického syndromu, psoriatické artritidy a Crohnovy nemoci. V léčbě ulcerózní kolitidy zaznamenali jen mírný efekt účinku. Adalimumab, stejně jako etanercept, má signifikantní vliv v léčbě deprese. Rovněž ostatní TNF- $\alpha$  inhibitory nemají negativní vliv na renální funkce a na jaterní metabolismus

u pacientů s již přítomným jaterním poškozením.<sup>(3)</sup> Infliximab je chimérická lidská - myší monoklonální protilátka proti TNF- $\alpha$ , stejně jako adalimumab má vysokou afinitu na rozpustné i transmembránové formy TNF- $\alpha$ , ale nikoliv na TNF- $\beta$ .<sup>(5)</sup> Stejně jako etanercept a adalimumab i infliximab nemá žádný efekt v MACE, ale na rozdíl od předcházejících dvou zvyšuje BMI, hodnoty HDL a leptinu v krvi, proto je potřeba monitorovat lipidy a hmotnost u pacientů na léčbě infliximabem. Infliximab je účinný v léčbě a udržuje v remisi psoriatickou artritidu, Crohnovu nemoc a ulcerózní kolitidu. Stejně jako ostatní TNF- $\alpha$  inhibitory nemá negativní vliv na renální funkce, hepatotoxický efekt je velmi vzácný. V jedné kazuistice jsou popsány perzistentní elevace ALT a fibróza jater po 6 aplikacích infliximabu.<sup>(3)</sup> Ostatní biologika používaná v léčbě psoriázy jsou ustekinumab, sekukinumab, ixekizumab a brodalumab. Jejich účinek na jednotlivé systémy je uveden v tabulce 3.<sup>(3)</sup> Ustekinumab je humánní monoklonální protilátka, která má vysokou afinitu

a specifitu na proteinovou podjednotku p40 interleukinu 12 (IL-12) a interleukinu 23 (IL-23). Ustekinumab tak brání navázání těchto interleukinů na povrchové buněčné receptory T-lymfocytů, čímž je blokována aktivace T-lymfocytů a následně jejich diferenciací v podtypy Th1 a Th17.<sup>(8)</sup> Ustekinumab se užívá též v léčbě psoriatické artritidy, Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Jeho efekt na kardiovaskulární systém není zcela objasněn, stejně jako TNF- $\alpha$  inhibitory nemá efekt na MACE, ale má pozitivní vliv na myokardiální a koronární funkce u pacientů s psoriázou. Zároveň zvyšuje triglyceridy a hladinu glykemie v krvi. V další studii je však popsáno snížení BMI. Má pozitivní vliv na depresivní syndromy a jeho výhodou je, že nemá prokázané nefrotoxické či hepatotoxické účinky.<sup>(3)</sup> Sekukinumab je monoklonální humánní IgG1/k protilátka se schopností selektivní vazby IL-17A. Inhibuje jeho interakci s příslušným receptorem pro IL-17 (rIL-17), který je exprimován i na keratinocytech. Touto cestou zabraňuje uvolňování prozánětlivých cytokinů a chemokinů aktivovaných interakcí IL-17A/rIL-17.<sup>(5)</sup> Používá se i v léčbě



**Tab. 3** Přehled účinků vybraných biologik na jednotlivé systémy

	Kardiovaskulární systém	Metabolický syndrom/ diabetes	Psoriatická artritida	Deprese	Crohnova nemoc	Ulcerózní kolitida	Léky indukovaná nefrotoxicita	Nealkoholická steatóza jater a jiné chronické onemocnění jater
Ustekinumab	nemá vliv na MACE, pozitivní vliv na myokardiální a koronární funkce	zvyšuje hladinu glykemie a triglyceridů v krvi, nezvyšuje BMI	účinný v léčbě psoriatické artritidy	snižuje depresi a úzkostné stavy	účinný v léčbě Crohnovy nemoci	*	*	bezpečný pro pacienty s jaterním onemocněním
Secukinumab	nemá vliv na MACE	riziko hypercholesterolemie	účinný v léčbě psoriatické artritidy	*	potenciální riziko exacerbace	*	*	*
Ixekizumab	nemá vliv na MACE	nemá efekt na celkový cholesterol, HDL, triglyceridy nebo krevní tlak	účinný v léčbě psoriatické artritidy	*	*	*	*	*
Brodalumab	nezvyšuje kardiovaskulární riziko	*	účinný v léčbě psoriatické artritidy	u pacientů s depresí je zvýšené riziko spáchání sebevraždy	exacerbace Crohnovy nemoci	*	*	*

psoriatické artritidy, ale může způsobovat exacerbaci Crohnovy nemoci, proto by se měla zvážit jeho preskripce u pacientů, kteří trpí Crohnovou nemocí. Stejně jako ustekinumab nemá vliv na MACE a zvyšuje celkový cholesterol v krvi.<sup>(3)</sup> Ixekizumab je humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka, selektivně se váže a neutralizuje IL-17A homodimery a IL-17A/IL-17F heterodimer.<sup>(9)</sup> Využívá se též v léčbě psoriatické artritidy. Stejně jako sekukinumab a ustekinumab nemá vliv na MACE, na hladiny cholesterolu, HDL, triglyceridu a glykemie v krvi.<sup>(3)</sup> Brodalumab je humánní monoklonální protilátka, která inhibuje IL-17 receptor A. Využívá se i v léčbě psoriatické artritidy, ale vzhledem k tomu, že způsobuje exacerbaci Crohnovy nemoci, je u těchto pacientů kontraindikován. Podle studií brodalimumab nezvyšuje kardiovaskulární riziko, ale podle SPC by se neměl podávat lidem s depresivní poruchou, protože může vést k suicidálním činům.

## ZÁVĚR

Psoriáza může být asociována s několika komorbiditami, proto volba správného preparátu v celkové léčbě není jednoduchá. Některá léčiva mohou potlačit symptomy komorbidit, ale také navodit relaps nebo indukovat vznik jiné nemoci. Proto je potřeba pokračovat ve studiích, které zkoumají nežádoucí účinky na jednotlivé systémy, a na základě získaných poznatků individualizovat terapii. Cílem léčby nemocného s psoriázou je úplná remise kožních projevů, minimalizace vedlejších účinků léčby a ovlivnění možných komorbidit.

Prohlášení: autorka nemá v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.

## Literatura

1. CHURTON, S., BROWN, L., SHIN, TM., et al. Does treatment of psoriasis reduce the risk of cardiovascular disease? *Drugs*, 2014, 74, p. 169–182.

2. VEALE, DJ., RITCHLIN, C., FITZGERALD, O. *Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(Suppl. 2), ii26–ii29.

3. MIKHAYLOV, D., HASHIM, PW., NEKTALOVA, T., et al. *Systemic psoriasis therapies and comorbid disease in patients with psoriasis: A review of potential risks and benefits*. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2019, 12, p. 46–54.

4. WENK, KS., ARRINGTON, KC., EHRlich, A. *Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease*. *J Fur Acad Dermatol Venerol*, 2011, 25, p. 383–391.

5. VOTRUBOVA J, JUZLOVA K, DZAMBOVA M, et al. *Cardiovascular comorbidities in patients with psoriasis: risk profile including carotide ultrasonography assessed in hospital-based case control study*. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2016, 24, p. 187–92.

6. LOTTI, T., HERCOGOVA, J., PRIGNANO, F. *The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities?* *Dermatol Ther*, 2010, 23, p. 119–22.

7. VOTRUBOVA, J., JUZLOVA, K., SMERHOVSKY, Z., et al. *Risk factors for comorbidities in Czech psoriatic patients: results of a hospital-based case-*





-control study. Biomed Pap Med Fac. Univ Palacky Olomouc Czech Republic, 2014, 158, p. 288–94.

**8. KAUSHIK, SB., LEBWOHL, MG.** *Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents.* J Am Acad Dermatol, 2019, 80, p. 27–40.

**9. LEE, E., HAN, JH., BANG, CH., et al.** *Risk of end-stage renal disease in psoriatic patients: real-world data from a nationwide population-based cohort study.* Sci Rep, 2019, 12, p. 16581. doi: 10.1038/s41598-019-53017-4.

**10. BARAN, A., KILUK, P., ŚWIDERSKA, M., et al.**

*Adipocyte fatty acid-binding protein as a novel marker of psoriasis and clinical response to acitretin.* Lipids, 2019, 54, p. 445–452.

**11. ARNONE, M., TAKAHASHI, MDF., CARVALHO, AVE., et al.** *Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis – Brazilian Society of Dermatology.* An Bras Dermatol, 2019, 94(2 Suppl. 1), p. 76–107.

**12. AMATORE, F., VILLANI, AP., TAUBER, M., et al.; Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie).**

*French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33, p. 464–483.

**13. POELMAN, SM., KEELING, CP., METELITSA, AI.** *Practical guidelines for managing patients with psoriasis on biologics: an update.* J Cutan Med Surg, 2019, 23(1\_suppl.), p. 3S–12S.

**14. GONZÁLEZ-PARRA, S., DAUDÉN, E.** *Psoriasis and depression: the role of inflammation.* Actas Dermosifiliogr, 2019, 110, p. 12–19.

**MUDr. Natália Vargová**  
e-mail: [nativargova@gmail.com](mailto:nativargova@gmail.com)

Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika





# Nodulární vaskulitida

Krajnáková T.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 4, s. 240–242

## SOUHRN

Nodulární vaskulitida představuje vzácnou formu lobulární panikulitidy, často provázenou vaskulitidou malých a středních cév tukové tkáně. Toto onemocnění je relativně vzácné, příčina je často nezjištěna. Vyvolávající příčinou mohou být infekční onemocnění, v případě infekce vyvolané *Mycobacterium* spp. mluvíme o zvláštní formě nodulární vaskulitidy, tzv. erythema induratum Bazin. Možná je i asociace s užíváním některých léků. Kazuistika popisuje případ 49leté pacientky s diagnostikovanou idiopatickou nodulární vaskulitidou.

## KLÍČOVÁ SLOVA

nodulární vaskulitida • panikulitida • infekční onemocnění

## SUMMARY

### Krajnáková, T. Nodular vasculitis

Nodular vasculitis is a rare form of lobular panniculitis, often accompanied by vasculitis of small and medium vessels of the adipose tissue. It is a relatively rare disease, the cause remains often undetected. The cause may be an infectious disease; in the case of an infection caused by *Mycobacterium* spp. a special form of nodular vasculitis is recognised as erythema induratum Bazin. Association with the use of some medicines is also possible. The case report describes a case of a 49-year-old female patient diagnosed with idiopathic nodular vasculitis.

## KEY WORDS

nodular vasculitis • panniculitis • infectious disease

## POPIS PŘÍPADU

Devětačtyřicetiletá pacientka byla poprvé vyšetřena v ambulanci Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a NNB v únoru 2019 pro obtíže trvající přibližně dva týdny. Pacientka udávala spontánní vznik červených fleků na stehnech a na bérkách spojený s bolestivostí.

**Tab. 1** Revidovaná nomenklatura vaskulitid podle mezinárodní konsenzuální konference v Chapel Hill v roce 2012<sup>(1)</sup>

<b>Vaskulitidy velkých cév</b>
Takayasuova arteriitida obrovskobuněčná vaskulitida
<b>vaskulitidy středních cév</b>
polyarteriitida nodosa Kawasakiho nemoc
<b>vaskulitidy malých cév</b>
ANCA asociované vaskulitidy mikroskopická polyangiitida granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (syndrom Churga-Straussové) imunokomplexové vaskulitidy vaskulitida s přítomnými protilátkami proti bazální membráně glomerulů kryoglobulinemická vaskulitida IgA vaskulitida (Henochova-Schönleinova purpura) anti-C1q vaskulitida (hypokomplementemická urtikariální vaskulitida)
<b>vaskulitida s variabilním cévním postižením</b>
Behçetova choroba Coganův syndrom
<b>vaskulitidy postihující jeden orgán</b>
kožní leukocytoklastická vaskulitida kožní arteriitida primární vaskulitida CNS izolovaná aortitida jiné
<b>vaskulitidy asociované se systémovým onemocněním</b>
lupusová vaskulitida revmatoidní vaskulitida vaskulitida při sarkoidóze jiné
<b>vaskulitidy na podkladě jiné (známé) etiologie</b>
s hepatitidou C asociovaná kryoglobulinemická vaskulitida s hepatitidou B asociovaná vaskulitida vaskulitida asociovaná se syfilis léková imunokomplexová vaskulitida léková ANCA vaskulitida vaskulitida asociovaná s maligním onemocněním jiné



Rodinná anamnéza byla bezvýznamná. V osobní anamnéze pacientky byla hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, od prosince 2018 byla pacientka léčena perorálními antidiabetiky, která byla pro sklony k hypoglykemiím v lednu 2019 vysazena. V minulosti prodělala operaci slepého střeva a operaci prsu pro benigní nález. Alergie negovala, v medikaci bylo pouze antihypertenzivum egiramlon 10/5 mg tbl. (kombinace inhibitoru ACE [angiotenzin konvertující enzym] s blokátorem kalciových kanálů).

Klinicky se jednalo o lividní uzly na bérkách a na stehnech velikosti kolem 1–2 cm, s hmatnými tuhými podkožními noduly. Celkem bylo na dolních končetinách přítomno do 50 projevů. Při ambulantním vyšetření byla vyjádřena klinicky suspekce na erythema nodosum a pacientka byla indikována k hospitalizaci. Bylo provedeno základní laboratorní vyšetření krve, vyšetření hepatitidy B a C a vyšetření autoprotilátek ANA (antinukleární protilátky), ENA (protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům), ANCA (protilátky proti cytoplazmě neutrofilů) a dsDNA (protilátky proti dvojspirálové DNA). Všechny výsledky laboratorních vyšetření byly v mezích normy. Ze zobrazovacích vyšetření bylo provedeno UZ vyšetření břicha včetně retroperitonea, rtg vyšetření srdce a plic, nebyly přítomny patologické změny. Za hospitalizace byla provedena hluboká probatorní excize z uzlu na levém bérce. Následně byla zahájena celková léčba kortikoidy, a to prednisonem v iniciální dávce 30 mg/den, doplněné o Helicid (omeprazol) 20 mg tbl. Také byla zahájena elastická komprese dolních končetin krátkotahnými obinadly. Pacientka léčbu tolerovala, k dekompenzaci diabetu nedošlo. Vzhledem k efektu terapie a zlepšení lokálního nálezu byla po dvou týdnech dávka prednisonu snížena na 20 mg/den a pacientka byla propuštěna do domácího ošetřování.

Histopatologickým vyšetřením byla stanovena diagnóza nodulární vaskulitidy. Byly přítomné známky panikulitidy s nekrotózou v lobulech, s fokálním rozšířením sept. Epidermis byla intaktní, v koriu byl smíšený perivaskulární lymfocytární infiltrát složený z malých, dobře diferencovaných lymfocytů, ojediněle neutrofilních granulocytů, histiocytů. V sériových řezech byla nalezena fokálně destruovaná céva, jejíž zbytky byly patrné v barvení s aktinem. Bylo doplněno i genetické vyšetření mykobakterií s negativním nálezem *Mycobacterium* spp. V průběhu naplánovaných ambulantních

kontrol byla dávka prednisonu postupně snižována a vysazena na konci dubna 2019. Projevy na bérkách i na stehnech zregredovaly. Při poslední kontrole v dubnu 2019 přetrvávaly u pacientky pouze pozánětlivé hyperpigmentace.

## DISKUSE

Vaskulitidy jsou zánětlivá onemocnění cév, v důsledku kterých dochází k poškození až destrukci cévní stěny, následnému zúžení až uzávěru cévního lumen se vznikem ischemie tkáně, která podmiňuje klinickou symptomatologii.<sup>(1)</sup> Klasifikace vaskulitid je již po několik desetiletí kontroverzním tématem a pořád předmětem diskuse. Aktuální klasifikace vaskulitid (klasifikace Chapel Hill Consensus Conference z roku 2012) klasifikuje vaskulitidy podle kalibru cévního postižení (Tab. 1). Z dermatologického hlediska lze vaskulitidy klasifikovat na základě klinicko-morfologických znaků (Tab. 2). Vaskulitida kůže a podkoží se může vyskytovat samostatně nebo může být projevem vaskulitidy systémové. Můžeme ji také dělit na primární, tzn. bez jasně známé vyvolávající příčiny, a sekundární, na podkladě známé etiologie.<sup>(2)</sup> Častá je asociace

s maligním onemocněním. Mnoho paraneoplastických syndromů s kožními manifestacemi souvisí s vaskulárními změnami. V případě solidních tumorů můžeme pozorovat migrující tromboflebitidy a krevní hyperkoagulopatie, zatímco vaskulitidy a erytromegalie se mohou objevit u hematologických malignit.<sup>(3)</sup> Publikována byla kazuistika 41leté pacientky s klinickou manifestací vaskulitidy v rámci paraneoplastického syndromu při karcinomu děložního čípku.<sup>(4)</sup> Z infekčních příčin se jedná zejména o hepatitidu B a C.<sup>(5)</sup>

Klinické projevy vaskulitidy jsou velmi pestré. Zahrnují purpuru, pustuly, buly, ulcerace, noduly, pomfy atd. Nejčastější je postižení drobných kapilár a venul, které se projevuje tzv. **palpovatelnou purpurou** ve formě drobných hmatných, prokrvácených papul či nodulů, s ev. centrálním puchýřem či nekrotózou. Postižení kůže může představovat první známky systémové vaskulitidy, včasná diagnostika je tak důležitá z důvodu určení dalšího postupu vyšetření.<sup>(6)</sup> Postižení je ve většině případů symetrické, nejčastěji na bérkách, v důsledku zvýšeného hydrostatického tlaku a větší tortuozity cév dolních končetin. Výsev projevů může být provázen celkovými příznaky, jako

Tab. 2 Konvenční klasifikace vaskulitid z pohledu dermatologů<sup>(7)</sup>

### kožní vaskulitidy

lymfocytární vaskulitida (chronická pigmentová purpura)  
nodulární vaskulitida (erythema induratum Bazin)

### kožní vaskulitidy s přidruženým systémovým postižením

kutánní nekrotizující vaskulitida  
Henochova-Schönleina purpura  
urtikariální vaskulitida  
erythema elevatum et diutinum  
kryoglobulinemická vaskulitida  
hypergamaglobulinemická purpura  
revmatoidní vaskulitida

### nekrotizující systémové vaskulitidy

Wegenerova granulomatóza  
polyarteriitida nodosa  
Churgův-Straussův syndrom  
mikroskopická polyarteriitida  
Kawasakihovo onemocnění

### obrovskobuněčné arteriitidy

polymyalgia rheumatica  
arteriitida temporalis  
Takayasuova arteriitida



jsou febrilie, artralgie, myalgie, cefalgie, únava a jiné.<sup>(1)</sup>

Nodulární vaskulitida představuje vzácnou formu lobulární panikulitidy, často provázenou vaskulitidou malých a středních cév tukové tkáně. Častěji se manifestuje u žen, nejčastěji v šesté dekádě života. Etiopatogeneze není známá. U postižených často nacházíme lipedém, chronickou venózní insuficienci, akrocyanózu či livedo reticularis. Zvláštní formou nodulární vaskulitidy je erythema induratum Bazin, asociované s tuberkulózou, s možnou detekcí *Mycobacterium tuberculosis* v postižené kůži pomocí PCR (polymerázová řetězová reakce).<sup>(2)</sup> Jako další možné vyvolávající příčiny se uvádí hepatitida B/C, streptokokové infekce, nokardióza, infekce vyvolaná *Chlamydia pneumoniae*. Z neinfekčních onemocnění se uvádí asociace s revmatoidní artritidou, systémovým lupus erythematoses, Crohnovou nemocí, ulcerózní kolitidou, chronickou lymfatickou leukémií, hypotyreózou, Addisonovou nemocí. Možná je asociace s užíváním některých léků, jako je např. propylthiouracyl.<sup>(7)</sup> Publikována byla kazuistika vzniku nodulární vaskulitidy u pacienta s psoriázou léčeného inhibitorem TNF- $\alpha$  (tumor nekrotizující faktor alfa).<sup>(8)</sup> Jsou známy i případy pacientů s nodulární vaskulitidou v rámci paraneoplastického syndromu. Jedním z případů je manifestace nodulární vaskulitidy u pacientky s adenokarcinomem plic.<sup>(9)</sup> Onemocnění se klinicky manifestuje bilaterálně na dolních končetinách jako bolestivé podkožní uzly s tmavě červeným

až lividním zbarvením kůže. Nejčastější lokalizací je dorzální strana bérců. Po léčbě přetrvávají pozánětlivé pigmentace a atrofické jizvy.<sup>(7)</sup> Histopatologicky prokazujeme neutrofilní, lymfocytární anebo granulomatózní vaskulitidu malých a středních cév a fibrinoidní nekrózu tukové tkáně. V případě mykobakteriové infekce lze v bioptické tkáni z uzlů detekovat *Mycobacterium spp.*<sup>(2)</sup> V diferenciální diagnostice je potřeba zvážit především polyarteriitis nodosa, erythema nodosum či panikulitidu infekční, traumatické, případně arteficiální etiologie. Nodulární vaskulitida se léčí systémově kortikoidy, další možností je kalium iodatum či kolchicin. Možná je symptomatická terapie nesteroidními antiflogistiky či kompresivní terapie. Léčba tuberkulózy je náročná, vyžaduje kombinaci několika antituberkulotik podávaných minimálně po dobu 6 až 9 měsíců, řídí ji pneumolog.<sup>(7)</sup>

## ZÁVĚR

Nodulární vaskulitida je nepříliš častou formou lobulární panikulitidy, i přesto je však nutno na toto onemocnění pomýšlet. Diagnostika spočívá v histologickém vyšetření, ke správnému určení diagnózy je potřebná hluboká excize zasahující do tukové tkáně. V terapii se uplatňuje léčba celkovými kortikoidy, kompresivní terapie či symptomatická terapie nesteroidními antiflogistiky. Popsány byly i případy léčby kolchicinem a kalium iodatum. Onemocnění je často idiopatické a příčina není známá. V případě diagnostiky nodulární vaskulitidy je důležité důkladné

vyšetření pacienta k eventuelnímu včasnému zachytu jiného (systémového) asociovaného onemocnění.

Prohlášení: autorka nemá v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.

## LITERATURA

1. ŠTORK, J. *Dermatovenerologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2013, s. 313–325.
2. FRITSCH, P., SCHWARZ, T. *Dermatologie Venerologie*. 3. Auflage. Berlin : Springer, 2018, S. 598–622.
3. BUGGIANI, G., KRYSENKA, A., GRAZZINI, M., et al. *Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes*. *Dermatologic Therapy*, 2010, 23, p. 597–605.
4. KOHŮTEK, F., ROSÍK, A., IZÁK, N., et al. *Paraneoplastic vasculitis in a patient with cervical cancer*. *Klin Onkol*, 2014, 27, p. 287–290.
5. HUSA, P. *Extrahepatic manifestations of HCV infection*. *Vnitř Lék*, 2016, 62(9 Suppl 2), s. 18–22.
6. POCK, L., STORK, J., BECVÁR, R. *Cutaneous symptoms in vasculitides*. *Bratisl Lek Listy*, 1995, 96, 558–560.
7. PLEWIG, G., KAUFMANN, R., RUZICKA, T., et al. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 7. Auflage. Berlin : Springer, 2018, S. 165–1166.
8. PARK, SB., CHANG, IK., MYUNG, I., et al. *Nodular vasculitis that developed during etanercept (Enbrel) treatment in a patient with psoriasis*. *Ann Dermatol*, 2015, 27, p. 605–607.
9. BORGES, AS., BRASILEIRO, A., APETATO, M. *Nodular vasculitis associated with lung adenocarcinoma*. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2018, 93, p. 887–889.

MUDr. Tamara Krajnáková  
e-mail: tkrajnakova@gmail.com

Institut klinické a experimentální medicíny, Dermatologie prof. Hercogové, Klinika preventivní dermatologie

# Lymfedém u pacientky s Turnerovým syndromem

Konášová, K.

Mádlová, J., Křížková, V., Hercogová, J.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 4, s. 243–246

## SOUHRN

Turnerův syndrom je jednou z nejčastějších forem chromosomální aneuploidie, je charakterizován monosomií pohlavního chromosomu. Jeho nositelky se vyznačují karyotypem 45X. Kongenitální otoky distálních částí dolních a horních končetin a krku, které jsou přítomny u více než 60 % pacientek, patří mezi důležité postnatální indikátory Turnerova syndromu. Otoky jsou podmíněny aplazií či hypoplazií lymfatického traktu, který vede k lymfostáze v postižené oblasti. Důležitá je včasná diagnostika a brzké zahájení intenzivní léčby.

Kazuistika popisuje případ 27leté ženy s Turnerovým syndromem, která byla odeslána do Lymfologického centra Dermatovenerologické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce pro otok pravé dolní končetiny.

## KLÍČOVÁ SLOVA

primární lymfedém • Turnerův syndrom • komplexní dekongestivní terapie • lymfoscintigrafie • terapie lymfedému

## SUMMARY

Konasova, K., Madlova, J., Krizkova, V., Hercogova, J. *Lymphedema in the patient with Turner syndrome*

Turner syndrome is a complex disorder caused by an absent sex chromosome and it is characterized by sex chromosome monosomy (45, X). Congenital lymphoedema of the hands, feet and neck region (present in over 60% of patients) is a common key diagnostic indicator. Lymphoedema is a chronic and incurable condition. It is characterized by the accumulation of lymph and other elements (commonly proteins) in the interstitial spaces. I report a case of 27-year-old female patient with Turner syndrome who was referred to our Dermatology

Departement of the 2nd Medical Faculty, Charles University Prague and Na Bulovce Hospital for swelling of the right lower extremity.

## KEY WORDS

primary lymphedema • Turner syndrom • complex decongestive therapy • lymphoscintigraphy • lymphedema therapy

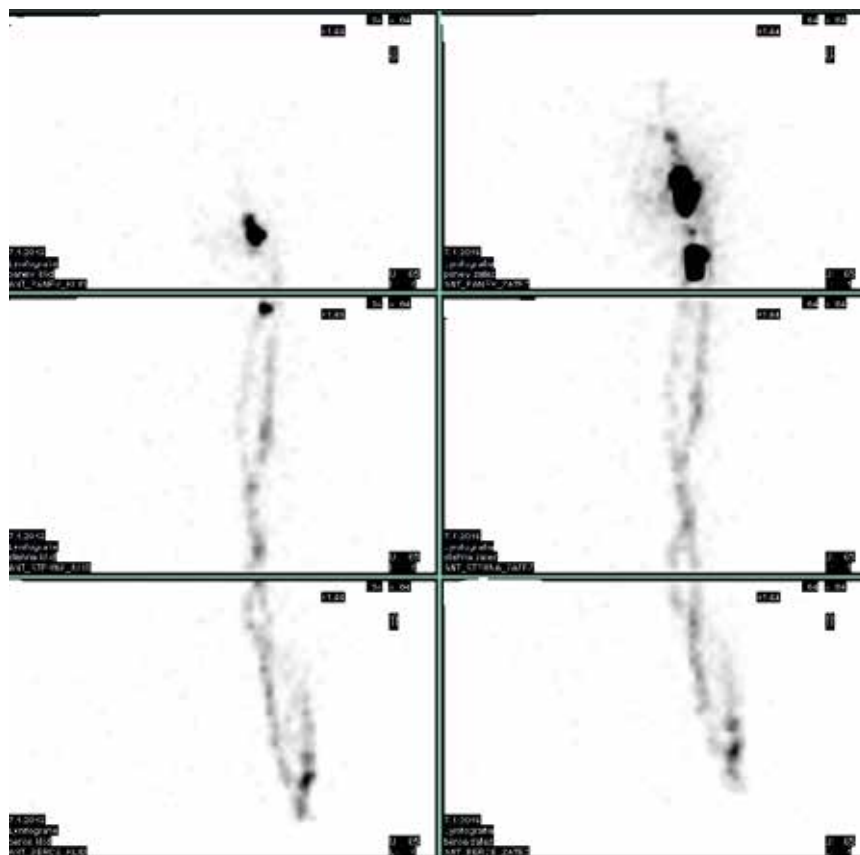
## POPIS PŘÍPADU

Pacientkou je 27letá žena, cizinka, odeslána v únoru 2019 do péče Lymfologického

centra Dermatovenerologické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce pro otok pravé dolní končetiny.

**Rodinná anamnéza:** Pacientka neudávala výskyt otoků u rodinných příslušníků.

**Osobní a gynekologická anamnéza:** Pacientka byla recentně, v lednu 2019, odeslána praktickým lékařem k internímu vyšetření pro přetrvávající hypertenzi, elevaci jaterních testů a hyperhidrózu. V rámci vyšetření bylo provedeno ultrazvukové vyšetření štítné žlázy, které potvrdilo obraz autoimunitní tyreoiditidy, a byla nastavena terapie levotyroxinem v dávce



**Obr. 1** Lymfedém u pacientky s Turnerovým syndromem



**Obr. 2** Lymfedém u pacientky s Turnerovým syndromem

75 mikrogramů denně. Dále bylo pro elevaci jaterních testů doplněno sonografické vyšetření břišní krajiny, které odhalilo steatózu jater, a byla nastavena léčba rosuvastatinem (20 mg denně) a kyselinou ursodeoxycholovou v dávce 500 mg denně. Pro opakovanou akceleraci krevního tlaku byla nastavena fixní kombinační antihypertenzní terapie (bisoprolol 10 mg a amlodipin 10 mg) s uspokojivým efektem. Jinou medikací pacientka neužívala. Dále prodělala v roce 2006 operaci zarostlého nehtu na pravé dolní končetině.

Pacientka udávala spontánní menarče okolo 18. roku věku, avšak ve 25 letech byla u pacientky diagnostikována sekundární amenorea. Ošetřující gynekoložka pacientku odeslala ke genetickému vyšetření, které bylo provedeno dubnu 2018 v Ústavu genetiky a biologie ve Fakultní nemocnici v Motole. U pacientky bylo poprvé vysloveno podezření na Turnerův syndrom již po narození v Rusku, nicméně nebylo geneticky potvrzeno. Závěr vyšetření potvrdil, že fenotypicky pacientka odpovídá Turnerově syndromu, tento náález byl potvrzen cytogenetickým vyšetřením. V krvi byla nalezena plná forma monosomie X, bez přítomnosti chromosomu Y.

**Sociálně pracovní anamnéza:** Pacientka pracovala jako zdravotní sestra v nemocnici. Alkohol a kouření negovala.

**Průběh onemocnění:** Pacientka udávala, že první manifestaci otoku pozorovala okolo 14. roku věku. Měsíc před vznikem obtíží prodělala parciální ablaci nehtu na pravé dolní končetině. Podle vyjádření matky pacientky byly přítomny edémy rukou a nohou již při narození, ale do jednoho roku věku došlo ke spontánní regresí. Vzhledem k dlouhodobě stacionárnímu stavu lékařskou pomoc vyhledala až o deset let později, kdy došlo, po nástupu do zaměstnání, k progresi otoku.

Vzhledem k již dřívějšímu podezření na lymfatický původ otoku byla ještě před vyšetřením na naší klinice odeslána praktičkou lékařkou k provedení lymfoscintigrafického vyšetření, které bylo provedeno na

Klinice nukleární medicíny FNKV. Závěr z vyšetření zněl:

Na pravé dolní končetině se radiofarmakum městná po celou dobu vyšetření v místě aplikace, nezobrazuje se lymfatická céva ani regionální uzliny. Odpovídá obrazu lymfedému těžkého stupně. Na levé dolní končetině je transportní kapacita povrchového lymfatického systému v klidu i při zátěži v normě (obr. 1).

**Objektivní náález a status localis:** Klinicky pacientka vykazovala jasné známky Turnerova syndromu. Na první pohled podprůměrný vzrůst (157 cm), obezita (BMI 34). V oblasti krku byla patrna kožní řasa, tzv. pterygium colli, a nízká vlasová hranice. Dále jsme u pacientky zaznamenaly široký kořen nosu, štítovitý hrudník a epikanty v oblasti vnitřních koutků oka. Na obou rukou jsme pozorovali markantní zkrácení obou čtvrtých prstů.

Při prvním vyšetření jsme u pacientky zaznamenali středně tuhý otok pravé dolní končetiny s maximem v oblasti kotníku a distálního bérce. Dále jsme hodnotili pozitivní Stemmerovo znamení a přítomnost kvadrátních prstů (obr. 2, 3).

**Léčba:** U pacientky jsme zahájili v červnu 2019 dvoutýdenní intenzivní komplexní dekongestivní terapii s velmi dobrými výsledky. Při kontrolním vyšetření po ukončení terapie jsme zaznamenali úbytek na pravém bérce pod kolenem 4 cm, v polovině



**Obr. 3** Lymfedém u pacientky s Turnerovým syndromem



**Obr. 4** Lymfedém u pacientky s Turnerovým syndromem

bérce 2 cm a perimaleolárně 1 cm. Na levé dolní končetině došlo rovněž ke zmenšení objemu vždy o 1 cm ve výše uvedených lokalizacích. Pacientka spolupracuje, v domácí péči nosí kompresivní punčochy – ploché pletení, cvičí. V plánu je zajištění lymfodrenážního přístroje do domácí péče a další komplexní dekongestivní terapie v lednu 2019.

## DISKUSE

**Turnerův syndrom** je vrozené geneticky podmíněné onemocnění způsobené numerickou chromosomální aberací. Syndrom je charakterizován monosomií chromosomu X a jeho nositelky se vyznačují karyotypem 45X. Turnerův syndrom bývá vzácně diagnostikován již prenatálně. Nejčastěji se jedná o náález při amniocentéze, kordocentéze či biopsii choriových klků, které byly indikovány pro abnormální náález při jiném typu vyšetření během gravidity, například při zvýšené nuchální translucenci. Častěji však bývá vysloveno podezření na Turnerův syndrom postnatálně. Novorozené holčičky se často rodí v dřívějším termínu. Mohou u nich být přítomné otoky dolních i horních končetin způsobené poruchou lymfatického systému a přítomnost krční řasy, tzv. pterygium colli. U dívek je častější výskyt vad srdce a ledvin a první rok života bývá často doprovázen zhoršeným prospíváním.

Mezi dominantní příznaky v dětství patří typické dysmorfismy: miskovité nehty, nízká vlasová hranice, štítovitý hrudník, přítomnost epikantů a podprůměrný vzrůst. Tyto uvedené znaky se vyskytovaly i u naší pacientky. Dospělá výška neléčených žen s Turnerovým syndromem se pohybuje v rozmezí 134–158 cm (průměr činí 146 cm), což je o 20 cm méně než průměrná výška českých žen. Příčina malého vzrůstu nebyla ještě zcela objasněna. Bylo zjištěno, že množství růstového hormonu je u těchto děvčat normální, přesto však nedokáže zajistit normální růst. Dlouhodobým podáváním růstového hormonu, který se



v České republice používá k léčbě pacientek s Turnerovým syndromem od roku 1991, dochází ke zlepšení dospělé výšky. Ve studii publikované v roce 1999 ve Velké Británii, která zkoumala nárůst výšky u 52 dívek po podávání růstového hormonu po dobu čtyř let a více, bylo zjištěno, že při zahájení terapie před nástupem puberty došlo k celkovému průměrnému nárůstu výšky o 5,2 cm. Finální výška závisí na délce léčby, věku zahájení terapie a podávané dávce.

V dospívání je charakteristická porucha vývoje sekundárních pohlavních znaků a absence menarche. Gonadální dysgeneze je přítomna u většiny pacientek s Turnerovým syndromem a po růstové poruše je druhým nejčastějším symptomem. Při potvrzení ovariální insuficience jsou dívky indikovány k zahájení hormonální substituční léčby (HRT). Cílem estrogenně-gestační substituce je imitovat hormonální produkci zdravých dívek a žen ve stejném biologickém věku. Substituce umožňuje přiměřený vývoj druhotných pohlavních znaků a růst dělohy. Věk při zahájení HRT je nutné vždy posuzovat individuálně s ohledem na výšku pacientky a její růstovou prognózu. Podávání estrogenů vede k uzavírání růstových štěrbin a snížení dospělé výšky. Za optimální považuje většina autorů věk okolo 12–13 let.

**Lymfedém** (obr. 4) je otok měkkých tkání, který vzniká dysfunkcí mizního systému, způsobené nerovnováhou mezi transportní kapacitou lymfatického systému a objemem vzniklé lymfy. Jedná se o závažné, chronicky probíhající onemocnění. Z patofyziologického hlediska je lymfedém charakterizován nadbytkem vysokomolekulárních látek a tkáňového moku v intersticiu. Hromadění proteinů, které nejsou dostatečně odváděny z intersticiálního prostoru, způsobuje chronický zánět kůže, podkoží a ostatních tkání v dané oblasti. Zánětlivá reakce způsobuje aktivaci fibroblastů a následně zmnožení kolagenních vláken, což vede k fibróze kůže a podkoží. Dále dochází k proliferaci adipocytů, epidermálních buněk a melanocytů. Klasifikace lymfedému je možná z patofyziologického hlediska: 1. primární, 2. sekundární a z klinického hlediska: 1. stupeň – latentní, 2. stupeň – reverzibilní, 3. stupeň – ireverzibilní, 4. stupeň – elefantiáza.

**Primární lymfedém** (obr. 5) vzniká v důsledku vrozené poruchy vývoje lymfatického systému. Je podmíněn kongenitální anomálií mizního systému – aplazií, hypoplazií či hyperplazií mizních



**Obr. 5** Lymfedém u pacientky s Turnerovým syndromem

cév. I přes defektní strukturu lymfatického traktu může být dlouhodobě asymptomatický, v tzv. latentním stadiu, a klinicky se manifestuje při větším zatížení mizního systému (např. velká námaha, hormonální změny, těhotenství, infekce, operace, ozáření, dočasné vyřazení končetiny z funkce).

Incidence primárního lymfedému se odhaduje na 1 : 100 000 a v 92 % postihuje dolní končetiny. Jedná se o tzv. distální typ, který začíná na periférii a postupuje centrálně.

Vznik primárního lymfedému může být podmíněn genetickými mutacemi. Bylo zjištěno, že příčinou kongenitálního lymfedému 1. typu (Milroyův syndrom) je mutace genu pro receptor VEGFR 3, který je lokalizován na dlouhém raménku chromosomu 5. Vznik kongenitálního lymfedému 2. typu (Meigeho syndrom) může být v některých případech zapříčiněn mutací genu FOXC2.

Typy vrozeného lymfedému jsou nejčastěji udávány ve třech entitách:

a) Milroyův-Nonneho syndrom, vrozený kongenitální lymfedém, který je patrný ihned po porodu, je často dědičný a postihuje dolní končetiny, bývá často spojen s chylózním a pleurálním ascitem.

b) Meigeho syndrom – většinou se manifestuje jako v pubertě a je obvykle lokalizován na dolních končetinách. Může se objevit až kolem 35. roku života a později, potom je nazýván **lymphedema tardum**. Dnes víme, že se jedná o jeden typ, který se manifestuje v různém časovém období.

Primární lymfedém může být asociován s genetickými syndromy, mezi které patří Turnerův syndrom, syndrom Noonanové, Hennekamův syndrom aj.

**Sekundární lymfedém** vzniká následkem obstrukce lymfatických cest nebo lymfatických uzlin. Mezi vyvolávající příčiny patří zejména infekce, trauma, maligní onemocnění, zánět, imobilita, venózní onemocnění, postradiační změny.

K diagnostice lymfedému je nutná pečlivě odebraná anamnéza spolu s klinickým vyšetřením. Pátráme po přítomnosti otoků u rodinných příslušníků, dále se pacienta dotazujeme na dobu vzniku edému a na vyvolávající a zhoršující faktory.

Pro lymfatický otok je typické, že je zpočátku palpačně měkký, při tlaku prstem na kůži vytvoříme důlek (tzv. pozitivní „pitting test“). Pokud nedojde k zahájení terapie, dochází k fibrotizaci podkoží a otok se stává palpačně tužším. Jedná se o tzv. stadium ireverzibilního lymfedému. Manifestace primárního lymfedému je nejčastěji na periférii (tzv. distální typ). Důležitým znamením při vyšetření je tzv. Stemmerovo znamení, tj. neschopnost vytvořit kožní řasu na 2. prstu končetiny. Suspekci na lymfedém finálně potvrdí lymfoscintigrafické vyšetření, které je v současné době jedinou prakticky využívanou metodou hodnotící průběh a rychlost toků mízy lymfatickými cestami. Principem vyšetření je subkutánní aplikace radiofarmaka (používané radiofarmakum je  $^{99m}\text{Tc}$  nanokolidní preparát), které se dostává do lymfy, a následně sledování toku takto označené mízy. Průběh vyšetření se liší podle toho, zda se jedná o vyšetření hlubokého nebo povrchového lymfatického systému. U povrchového systému je vyšetřovací látka aplikována subkutánně do prvního meziprstí na dolní či horní končetině. U hlubokého systému je preferovaným místem subfasciální aplikace do laterální retromaleolární oblasti a aplikace hluboko do svalů v oblasti paty. Na ruce je aplikace hluboko do svalů hypotheranu. Po aplikaci radiofarmaka následuje první, tzv. klidová fáze vyšetření, která se provádí 30 minut po vpravení látky do těla. V mezidobí je pacient v klidu na lůžku. Poté následuje druhá, tzv. zátěžová fáze vyšetření, která se provádí po půl hodině fyziologické zátěže. Interpretace lymfoscintigrafického vyšetření je často obtížná a vyžaduje spolupráci radiologa s lymfologem. Projevem patologie může být kromě zástavy toku lymfy a jejího městnání v podkoží také zpomalení toku lymfy v klidové fázi nebo naopak zrychlení toku lymfy v klidové fázi. Popis snímku by měl vždy obsahovat morfologii mizního systému, zobrazení a průběh kolektorů,





zobrazení regionálních uzlin a případné městnání radiofarmaka v určité lokalizaci či jiné abnormality,

Stěžejní je zahájení včasné léčby lymfedému k udržení stabilizovaného stavu, zabránění progresu onemocnění a předcházení komplikacím. Základním principem léčby je stimulace odtoku lymfy, a tím redukce otoku. Jedná se o kombinaci tří léčebných postupů, které se souhrnně nazývají komplexní dekongestivní terapie. Skládá se z manuální lymfodrenáže, přístrojové lymfodrenáže a komprese. Mezi další důležité součásti léčby patří úprava životního stylu, speciální pohybová cvičení a prevence vzniku infekcí (erysipelů, interdigitální dermatomykózy aj.). Otoky dolních i horních končetin bývají přítomny až u 65 % novorozenců s Turnerovým syndromem, což často vede k prvnímu podezření na tuto diagnózu. Otoky často regredují do dvou let, avšak mohou přetrvávat do dospělosti nebo se znovu objevit v pozdějším věku. Obecně platí, že pokud nedojde k ústupu edému do čtyř let, je pravděpodobné, že se stane chronickým.

Již během vývoje plodu v děloze může docházet k městnání lymfy v oblasti krku, které může být pozorováno na prenatalním ultrazvuku jako zvýšení nuchální translucence. Klinicky se tento nálezní manifestuje přítomností krční řasy, tzv. pterygium colli. Existuje pouze málo studií zabývajících se zkoumáním poruch lymfatického systému u pacientek s Turnerovým syndromem. Retrospektivní studie z roku 2006 mapuje 42 pacientek s Turnerovým syndromem. Studie ukázala přítomnost kongenitálního edému u 76 % sledovaných. U 19 % pacientek došlo k úplné regresí otoku (z toho u 87 % do dvou let věku), ke zmírnění otoku u 31 % a zhoršení otoku u 10 %. U 40 % procent pacientek zůstal nálezní stacionární. Jiná studie z roku 2015, která zahrnuje 19 paci-

entek, zaznamenala, že u 33 % pacientek, u nichž otoky regredovaly v dětském věku, opět recidivovaly v dospělosti alespoň na jedné končetině.

Primární lymfedém bývá znakem dalších genetických syndromů, jako je syndrom Noonanové a Hennekamův syndrom. Syndrom Noonanové je poměrně časté, geneticky podmíněné onemocnění, které fenotypicky připomíná Turnerův syndrom, může se však vyskytovat i u chlapců a je způsobeno mutací genů *PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *RAF1*, *MEK1* aj. Hennekamův syndrom je vzácné, autosomálně recesivní onemocnění charakterizované vrozenou malformací lymfatického systému, které je podmíněné mutací genu *CCBE1*. Diferenciálnědiagnosticky odlišujeme Milroyův syndrom, v případě pozdější manifestace Meigeho syndromu.

## ZÁVĚR

Podle našich informací bylo v zahraniční literatuře publikováno 123 článků zabývajících se danou problematikou. V české literatuře jsme dohledali jeden článek, vydaný v roce 1974 v časopise Česká pediatrie, který zahrnoval problematiku lymfedému jako časného diagnostického znaku u Turnerova syndromu. V této kazuistice poukazujeme na rekurentní manifestaci primárního lymfedému po plastice nehtového lůžka na dolní končetině. Na diagnózu Turnerova syndromu je třeba pomyslet u novorozenců s otoky končetin přítomnými po narození. Při podezření na diagnózu lymfedému je nutné pacienta odeslat na lymfoscintigrafické vyšetření, které je nezbytné k potvrzení diagnózy, a následně do péče lymfologického centra.

Prohlášení: autorky nemají v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.

## Literatura

1. ATTON, G., GORDON, K., BRICE, G., et al. *The lymphatic phenotype in Turner syndrome: an evaluation of nineteen patients and literature review.* Eur J Hum Genet, 2015, 23, p. 1634–1639.
2. ROTHBAUER, J., DRIVER, S., CALLENDER, L. *Describing lymphedema in females with Turner syndrome.* Lymphology, 2015, 48, p. 139–152.
3. BROWSE, N., BURNAND, KG., MORTIMER PS. *Aetiology and classification of lymphoedema.* In: *Diseases of the lymphatics.* New York: Arnold, 2003, p. 151–156.
4. KAFKOVÁ, H., KOJANOVÁ, M. *Lymfedém.* Postgraduální medicína, 2003, 6, s. 626–633.
5. KLAUZOVÁ, K. *Diagnostika a léčba lymfedému.* Inter Med, 2010, 12, s. 36–40.
6. SEKANINA, M., FRÁŇA, L. *Lymphedema of the extremities as an early diagnostic sign of Turner's syndrome.* Cesk Pediatr, 1974, 29, s. 95–8.
7. JONES, GE. *Consultant in clinical genetics A and Sahar Mansour, An approach to familial lymphoedema.* Clin Med (Lond), 2017, 17, p. 552–557.
8. BHAMBHANI, V., MUENKE, M. *Noonan syndrome.* Am Fam Physician, 2014, 89, p. 37–43.
9. VOJÁČKOVÁ, N., FIALOVÁ, J., HERCOGOVÁ, J. *Management of lymphedema.* Dermatol Ther, 2012, 25, p. 352–7.
10. SLAVÍKOVÁ, Š., VOJÁČKOVÁ, N., HERCOGOVÁ, J. *Komplexní léčba lymfedému.* Postgrad Med, 2010, 12, p. 473–479.
11. VOJÁČKOVÁ, N., ŠEBKOVÁ, M., SCHMIEDBERGEROVÁ, R., HERCOGOVÁ, J. *Soubor nemocných s lymfedémem sledovaných v Lymfologickém centru Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce Praha v letech 2000–2005.* Čas Lék Čes, 2007, 18, s. 24–28.
12. KRÍŽKOVÁ, V., NAGY, Z., HAŠČÁKOVÁ, K., HERCOGOVÁ, J. *Lymfedém.* Čes Dermatovenerol, 2015, 5, p. 211–223.
13. WELSCH, J., TODD, M. *Incidence and characteristics of lymphedema in Turner's syndrome.* Lymphology, 2006, 39, p. 152–153.

MUDr. Kateřina Konášová

e-mail: katerina.konasova@seznam.cz

Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta a Nemocnice na Bulovce, Dermatovenerologická klinika



# Červený plak na stehně u pacientky s hematologickou malignitou

Balko, K.

Hercogová, J.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 4, s. 248–250

## SOUHRN

Při spontánním vzniku řady kožních nemocí u hematoonkologicky nemocných pacientů bývá obvykle na prvním místě zvažována infiltrace kůže nádorovými buňkami. Klinická manifestace bývá často nespecifická, proto je zpravidla nutná dermatohistopatologická verifikace, nezářídka doplněná molekulárněgenetickým vyšetřením. Kazuistika popisuje případ šedesátileté pacientky s Waldenströmovou makroglobulinémií a nově vzniklým červeným plakem na stehně, u které se díky aplikaci výše uvedeného diagnostického postupu dosáhlo definitivní diagnózy lymeské boreliózy s necharakteristickou kožní manifestací.

## KLÍČOVÁ SLOVA

červený plak • Waldenströmova makroglobulinémie • lymeská borelióza • erythema migrans

## SUMMARY

Balko, K., Hercogova, J. Erythematous plaque in hemato-oncology patient.

Tumorous infiltration of skin tends to be the first considered diagnosis in case of spontaneous manifestation of skin lesions in hemato-oncology patients. Non-specific appearance commonly seen in such affections makes histopathological verification necessary, often followed by molecular genetic testing. This case report describes the diagnostic approach in a sixty-year-old female patient recently diagnosed with Waldenström macroglobulinemia and newly developed erythematous plaque on her thigh.

## KEY WORDS

erythematous plaque • Waldenström macroglobulinemia • Lyme borreliosis • erythema migrans

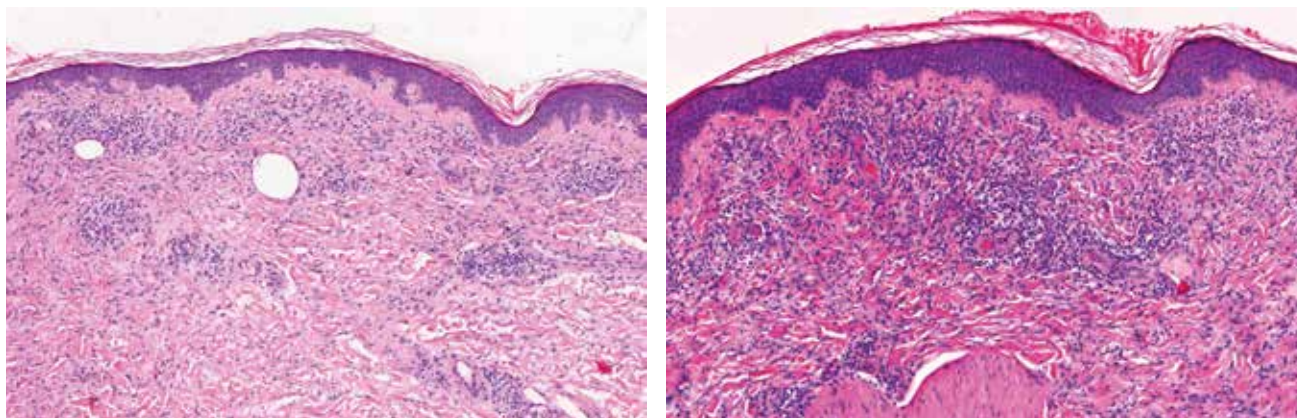
## POPIS PŘÍPADU

Šedesátiletá pacientka byla odeslána v červenci 2019 hematologem k vyšetření ložiska na pravém stehně. Asi měsíc pozorovala spontánně vzniklý červenofialový plak, který nespověděl ani nebolel a postupně se

zvětšoval. U hematologa byla tou dobou vyšetřována s podezřením na hematologickou malignitu pro náhodný záchyt normocytární normochromní anémie, podle sonografického vyšetření doprovázené splenomegalií a paketem lymfatických uzlin v dutině břišní. Pacientka se cítila unavená, za poslední rok zhubla 8 kg; jinak se s ničím dlouhodobě neléčila, žádnou chronickou medikaci neužívala. Při vyšetření byl na pravém stehně přítomen neostře ohraničený lividní plak nehomogenní barvy, s nepravidelným okrajem a hladkým povrchem, o velikosti 20 × 15 cm, jiné patologické kožní projevy přítomny nebyly. Diferenciálnědiagnosticky byly zvažovány kožní lymfom (mycosis fungoides), panikulitida, pernionies či vaskulitida. Vzhledem k nespecifickému kožnímu nálezu byla provedena probatorní excize a dermatohistopatologické vyšetření. Ke kontrole po třech týdnech pacientka přinesla zprávu z hematologické ambulance, podle které na základě zjištěné elevace hladiny IgM (78 g/l) byla zvažována diagnóza Waldenströmovy makroglobulinémie. K ověření dané paraproteinémie byla provedena trepanobiopsie z lopaty



Obr. 1, 2 Červený plak na stehně s vyznačeným místem odběru biotického vzorku (Zdroj archiv Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce)



**Obr. 3, 4** Histopatologické snímky. Patrná je intaktní epidermis, v korigu se nachází perivaskulární a intersticiální lymfohistiocytární infiltrát s příměsí plazmatických buněk a eozinofilních granulocytů. (Za laskavé poskytnutí děkuji prof. MUDr. D. Kazakovovi, Ph.D., a MUDr. L. Kastnerové, Ph.D., z Biopoptické laboratoře s.r.o., Plzeň)

kosti kyčelní a zahájena léčba alopurinolem v dávce 300 mg/den a dexametazonem v dávce 40 mg/den.

Lokální kožní nález byl stacionární. V dermatohistopatologickém vyšetření kožního vzorku byla popsána intaktní epidermis, v korigu perivaskulární a intersticiální lymfohistiocytární infiltrát s příměsí ojedinělých plazmatických buněk a eozinofilních granulocytů. Diagnostický závěr byl intersticiální dermatitida a materiál byl dále odeslán k molekulárněgenetickému vyšetření s cílem upřesnit diagnózu.

V materiálu byla detekována *Borrelia burgdorferi* pomocí metody PCR podle SOP-18 amplifikující 23S rRNA. Na základě tohoto výsledku bylo diagnostikováno erythema migrans.

Pacientka si přisátí klíštěte v posledním půlroce nebyla vědoma, ale nevyklučovala ho. Zahájili jsme celkovou léčbu amoxicilinem v dávce 1 g 3krát denně po 8 hodinách na tři týdny a provedli sérologické vyšetření antiboreliových protilátek metodou ELISA a Western blot (WB).

Při další kontrole na naší klinice před ukončením antibiotické terapie byly k dispozici výsledky sérologického vyšetření s nálezem zvýšených hladin protilátek ve třídě IgG (449,12 AU/ml, potvrzeno WB), hladiny IgM protilátek byly v normě (9,02 AU/ml).

Výsledek histopatologického vyšetření vzorku kostní dřeně prokázal výraznou infiltraci při lymfoplazmocytickém lymfomu, což v korelaci s již zjištěnými klinickými údaji potvrdilo diagnózu Waldenströmovy makroglobulinemie.

Lokální kožní nález na stehně byl již po dvou týdnech terapie amoxicilinem v úplné regresi. Pacientka byla předána do péče praktického lékaře a hematologa s doporučením provedení kontrolního sérologického

vyšetření antiboreliových protilátek s odstupem tří měsíců.

## DISKUSE

U pacientů s anamnézou hematologického onemocnění je při vzniku jakéhokoliv kožního projevu nutno v první řadě vyloučit infiltraci kůže maligními buňkami hematopoézy. K tomu je potřebné dermatohistopatologické vyšetření, které určí, zda se jedná o nádorovou infiltraci, nebo o nenádorový proces s obdobnou kožní manifestací. Kožní metastázy mívají obvykle vzhled červených či lividních makul, papul, nodulů až rozsáhlých plaků. Waldenströmová makroglobulinemie (WM) je low-grade B-buněčné lymfoproliferativní onemocnění, charakterizované infiltrací kostní dřeně buňkami lymfoplazmocytického lymfomu (LPL) s produkcí monoklonálních IgM protilátek. Nemoc poprvé popsal švédský internista Jan Gösta Waldenström (1906–1996) v roce 1944. Symptomy onemocnění vyplývají jednak z insuficience kostní dřeně při její infiltraci LPL (anemie, trombocytopenie, pancytopenie), jednak souvisí s toxicitou monoklonálního IgM (ukládání v orgánech, hyperviskózní syndrom) či s extramedulární proliferací LPL (lymfadenopatie, hepatosplenomegalie). K nespecifickým projevům patří únava, slabost, váhový úbytek a subfebrilie.<sup>(1)</sup>

Kožní manifestace WM zahrnuje jak eflorescence vznikající následkem okluzivní krevních cév excesivně produkovaným paraproteinem (purpura, ulcerace), tak projevy z infiltrace kůže nádorovými buňkami (obvykle červené až purpurové plaky). Velmi vzácné je kožní postižení u WM ve formě syndromu Schnitzlerové, charakterizovaného chronickou, nesvědlivou kopřivkou, intermitentními horečkami a bolestí kostí a kloubů.<sup>(2, 3, 4, 5, 6)</sup>

Lymeská borelióza (LB) je časté, multisystémové infekční onemocnění vyvolané spirochetami z komplexu *Borrelia (B.) burgdorferi* sensu lato, v našich podmínkách druhy *B. afzelii*, *B. garinii* a *B. burgdorferi* sensu stricto. V České republice představuje nejčastější infekci přenášenou klíšťaty, zejména druhem *Ixodes ricinus*. Většina nálezů probíhá asymptomaticky, klinicky manifestní případy se projevují hlavně postižením kůže, kloubů, nervového systému a srdce. Klinické projevy onemocnění se klasifikují do tří stadií: časné lokalizované, časné diseminované a pozdní diseminované. Časná stadia pozorujeme v prvních týdnech a měsících po nákaze, pozdní probíhají měsíce až léta po infekci.<sup>(7, 8)</sup>

Kožní projevy lymeské boreliózy v jednotlivých stadiích shrnuje tabulka 1.

Erythema migrans (EM) představuje nejčastější formu manifestace LB. Jedná se o hladkou červenou makulu o průměru

**Tab. 1** Kožní projevy lymeské boreliózy podle klinických stadií

I. stadium časné lokalizované	erythema migrans primarium
II. stadium časné diseminované	boreliový lymfocytom
	erythema migrans secundarium
III. stadium pozdní diseminované	acrodermatitis chronica atrophicans

**Tab. 2** Diferenciální diagnostika kožních projevů časného stadia lymeské boreliózy

Erythema migrans	reakce na štípnutí hmyzem
	erysipel
	povrchová tinea
	erythrasma
	morfea
	fixní lékový exantém
	ekzém
	erythema anulare
Boreliový lymfocytom	kožní lymfom
	kožní pseudolymfom
	histiocytom
	hemangiom
	mastocytom
	jiný kožní nádor

5 a více centimetrů, která vzniká v místě přisátí klíštěte obvykle s odstupem 7–14 dní. Klinicky se rozlišují tři základní typy: 1. anulární (EM anulare), které se v centru hojí a do okolí se šíří živě červeným lemem, 2. homogenní (EM maculare), u něhož zůstává centrum zarudlé po celou dobu trvání, a 3. terčovitě (EM concentricum), které vytváří koncentrickou konfiguraci. Projev obvykle nebolí, může svědit a být na pohmat teplejší než okolní kůže. Doprovodnými symptomy mohou být regionální lymfadenopatie a/nebo chřipkové příznaky, které svědčí o diseminaci spirochet krevním oběhem s následným přechodem do druhého stadia nemoci, kdy se asi u 20 % pacientů objevují na kůži také sekundární léze EM ve formě mnohočetných červených makul o menších rozměrech než primární EM.<sup>(8, 9, 10)</sup> Boreliový lymfocytom (BL) se manifestuje jako papula či plak temně červené až fialové barvy s hladkým lesklým povrchem, vznikající týdny až měsíce po přisátí klíštěte. Dosahuje velikosti od několika milimetrů až do 3–5 cm. Typickou lokalizací bývá u dětských pacientů lalůček ušního boltce, u dospělých zejména prsní bradavka či skrotum. Obvykle bývá asymptomatický,

může být doprovázen spádovou lymfadenopatií.<sup>(8, 9, 11)</sup>

Ke stanovení diagnózy EM a LB obvykle postačuje charakteristický kožní nález, event. údaj o přisátí klíštěte. Nicméně v praxi se můžeme setkat s klinicky nejasnými stavy, kdy je potřeba diferenciálnědiagnosticky zvážit široké spektrum obdobně se manifestujících nozologických jednotek, uvedených v tabulce 2.<sup>(9, 12, 13)</sup> K definitivnímu rozlišení jednotlivých diagnóz, včetně odlišení hematologických malignit, je pak nezbytné odebrání biopstického vzorku a jeho vyšetření dermatohistopatologem. V řadě případů však nemusí být rutinní dermatohistopatologické vyšetření dostačující, ale je nutné vyšetřit materiál molekulárněgenetickými metodami, například průtokovou cytometrií ke stanovení klonality buněk léze, a tím průkazu nádorového původu dané léze. U polyklonálních nenádorových procesů může ke stanovení diagnózy pomoci např. metoda PCR, která byla i v našem případě použita k průkazu nukleové kyseliny specifické pro *B. burgdorferi*. Na základě získaných výsledků tak bylo umožněno stanovit definitivní diagnózu a zahájit odpovídající terapii.

## ZÁVĚR

Prezentovaná kazuistika ilustruje případ, kdy u pacientů s diagnózou hematologické malignity a nově vzniklou kožní eflorescencí je kromě infiltrace kůže nádorovými buňkami nutné myslet také na mnohem častější nenádorová onemocnění, jakým je např. lymeská borelióza. Zároveň slouží jako ukázka diagnosticky přínosné korelace klinického nálezu, dermatohistopatologického vyšetření a metod molekulární genetiky v případech nespecifického obrazu dané choroby.

Prohlášení: autorky nemají v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.

## Literatura

- TÓTHOVÁ, E.** Waldenströмова makroglobulinémie – epidemiologie, etiopatogenéza, diagnostika a terapie. *Onkológia*, 2008, 3, s. 301–304.
- ŠEDIVÁ A.** Systémové autoinflatorní nemoci. In **HERCOGOVÁ J., et al.** *Klinická dermatovenerologie*, 2. díl. Praha: Mladá fronta, 2019, s. 957–963.
- APPENZELLER, P., LEITH, CP., et al.** *Cutaneous Waldenstrom macroglobulinemia in transformation*. *Am J Dermatopathol*, 1999, 21, p. 151–155.
- LEHMAN, JS.** *Waldenstrom's macroglobulinemia and the skin*. *IWMF Torch*, 2010, 11, p. 14.
- SOKOLOWSKA-WOHDYLO, M., OLEK-HRAB, K., et al.** *Primary cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment*. *Postepy Dermatol Alergol*, 2015, 32, p. 368–383.
- ADAM, Z., SZTURZ P., POUR L., et al.** *Kožní projevy monoklonálních gamapatií – zkušenosti jednoho pracoviště*. *Čes Dermatovenerol*, 2011, 1, s. 30–37.
- DLOUHÝ, P., HONEGR, K., KRBKOVÁ, L., et al.** *Lymeská borelióza: Doporučený postup v diagnostice, léčbě a prevenci*, 2011. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/DoporLB11.htm>.
- VASUDEVAN, B., CHATTERJEE, M.** *Lyme Borreliosis and Skin*. *Indian J Dermatol*, 2013, 58, p. 167–174.
- HERCOGOVÁ, J. et al.** Lymeská borelióza. In **HERCOGOVÁ, J., et al.** *Klinická dermatovenerologie*. 2. díl. Praha: Mladá fronta, 2019, s. 1235–12462.
- GOLDSMITH, L., KATZ, S., et al.** *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw-Hill Medical, 8th edition, 2012, p. 2263–2276.
- MARASPIN, V., KLEVIŠAR, MN., et al.** *Borrelial lymphocytoma in adult patients*. *Clin Infect Dis*, 2016, 63, p. 914–921.
- HOFFMANN, H., FINGERLE, V., et al.** *Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society*. *Ger Med Sci*, 2017, 15: Doc1.

MUDr. Kristína Balko

e-mail: [kristina.demjanovicova@gmail.com](mailto:kristina.demjanovicova@gmail.com)

Dermatovenerologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce



# Frontální fibrotizující alopecie v rámci lupus erythematoses

Brabcová, N.

Hercogová, J., Kazakov, D.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 2, s. 251–253

## SOUHRN

Frontální fibrotizující alopecie (FFA) je považována za podtyp lichen planopilaris (LPP). Jedná se o jizvící alopecii, při které je klinicky patrná ztráta vlasů z frontální linie kapilicia a často i z laterální části obočí. V literatuře jsou popsány případy, kdy se FFA a lupus erythematoses (LE) vyskytují společně. V článku od Ralphi M. Trüeba et al. jsou poprvé popsány případy histopatologicky potvrzeného výskytu kožního LE, který se prezentoval jako FFA. Naše kazuistika popisuje další případ FFA v rámci lupus erythematoses.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**frontální fibrotizující alopecie • lupus erythematoses • lichen planopilaris • hydroxychlorochin**

## SUMMARY

*Brabcova, N., Hercogova, J., Kazakov, D. Frontal fibrosing alopecia in the association with lupus erythematosus*

Frontal fibrosing alopecia (FFA) is a primary scarring lymphocytic alopecia presented with hair loss and scarring in the frontal region of the scalp. It is considered to be a variant of lichen planopilaris (LPP). In the literature have been already reported association between FFA and lupus erythematosus (LE). However, in an article written by Ralph M. Trüeb et al., are for first time described two cases of histopathologically proven LE presenting as FFA. In this report we would like to present another case of FFA with the histopathologic features of LE.

## KEY WORDS

**frontal fibrosing alopecia • lupus erythematosus • lichen planopilaris • hydroxychloroquine**

## POPIS PŘÍPADU

Pacientkou prezentovanou v kazuistice je 55letá žena, která se v době vzniku kožního onemocnění léčila s hypotyreózou a depresivním syndromem. Trvale užívala pouze levotyroxin a venlafaxin hydrochlorid. Podle anamnézy pacientka trpěla od roku 2010 do roku 2012 chronickou urtikárií nejasné etiologie, která byla léčena pouze celkovými antihistaminiky a lokálními kortikoidy. Dále pacientka uváděla solární alergii, charakterizovanou údajně výsevem makul v oblasti dekoltu. Po převzetí do naší péče jsme však tyto projevy nikdy nezaznamenali. Pacientka neuvedla výskyt žádných kožních chorob v rodinné anamnéze.

První projevy se objevily v roce 2016, tedy rok před převzetím pacientky do naší péče.

Pacientka si stěžovala na výrazné vypadávání vlasů z oblasti centrální vlasové hranice. Byla léčena na jiném pracovišti po dobu asi jednoho roku lokálními kortikosteroidy, které však byly zcela bez efektu. Při prvním vyšetření na naší klinice v březnu 2017 jsme pozorovali ústup frontotemporální vlasové hranice se ztrátou vlasových folikulů (obr. 1 a 2). Vzhledem k tomu byla diferenciálnědiagnosticky vzata v úvahu jizvící alopecie, včetně FFA. Byly odebrány 2 biopsie z frontotemporální hranice, které byly zpracovány v horizontálních a vertikálních řezech. Následné dermatohistopatologické vyšetření bylo provedeno prof. Dmitry Kazakovem v Biopstické laboratoři, Plzeň. Histopatologicky byl prokázán snížený počet vlasových folikulů, bylo nalezeno 5 anagenových terminálních vlasových



Obr. 1 Jizvící alopecie


**Obr. 2** Jizvící alopecie v rámci lupus erythematoses

folikulů a pouze jeden velusový folikul s denzním perifolikulárním lymfoidním infiltrátem na úrovni isthmus s koncentrickou fibrózou. V korii byla prokázána depozita mucinu, dále i fokální kalcifikace. Vzhledem k tomu byla potvrzena jako diagnóza jizvící alopecie v rámci lupus erythematoses.

Následně bylo provedeno imunologické vyšetření a byla zjištěna zvýšená hladina cirkulujících imunokomplexů CIK 100 arb. j., ostatní hodnoty byly v mezích normy. Po provedení oftalmologického vyšetření v květnu 2017 byla zahájena terapie hydroxychlorochinem v iniciální dávce 400 mg/den s následným zvýšením od listopadu 2017 na 600 mg/den. Během této léčby byl rovněž intraleziálně nasazen diprophos (betamethasoni dipropionas 6,43 mg/ml) v pravidelných měsíčních intervalech s aplikací vždy pouze na polovinu zasažené oblasti hlavy. Celkem bylo provedeno 10 aplikací, po pěti na levou a pravou polovinu frontooccipitální hranice. V květnu 2018 byl diprophos vysazen a změněn na lokální léčbu klobetasol propionátem jedenkrát denně, při zachování terapie hydroxychlorochinem v dávce 600 mg/den. V období jednoho roku od zahájení této kombinované terapie, kterou pacientka tolerovala velmi dobře, vypadávání vlasů dále nepostupovalo (obr. 3).

## DISKUSE

FFA je primární lymfocytární jizvící alopecie, která byla prvně popsána Kossardem v roce 1994. Je považována za variantu LPP, která se vyskytuje zejména u postmenopauzálních žen starších 50 let. Etiopatogeneze není známá. Uvažuje se o poruše imunitní odpovědi na některé komponenty velusových vlasů kůže. Dále

jsou zvažovány genetické, hormonální či environmentální faktory. V posledních letech byly popsány i případy FFA v souvislosti se sluneční expozicí a fotoprotektivními krémy.<sup>(1)</sup>

Klinicky je patrný symetrický ústup vlasové hranice frontotemporálně, často i laterální ztráta obočí. Někteří pacienti udávají bolest (trichodynia), pocit pálení či svědění v postižených místech. Objektivně se někdy pozoruje i ztráta vlasů a ochlupení na jiných částech těla, zejména v oblasti axil a třísel. U Afroameričanů je popsán také nálezh lichen planus pigmentosus v obličejí. Další klinické příznaky mohou zahrnovat deprese faciálních žil, lichenifikované folikulární papuly žlutavé barvy či barvy kůže, glabellární červené tečky.


**Obr. 3** Jizvící alopecie

V retrospektivní analytické studii od Moreno-Arrones et al.<sup>(2)</sup> jsou popsány tři typy FFA podle klinického nálezu a prognózy onemocnění: lineární, difuzní a pseudo-fringe-sign pattern. Z této studie vyplývá, že pacienti s klinickým nálezem, který odpovídá difuznímu typu FFA, mají nejmenší úspěšnost léčby, zatímco u pacientů s III. typem FFA – pseudo-fringe sign – je úspěšnost léčby naopak nejvyšší.<sup>(2)</sup>

K určení diagnózy FFA se používají dvě metody – trichoskopie a biopsie s následným dermatohistopatologickým vyšetřením. Trichoskopicky vidíme úbytek vlasových folikulů, folikulární hyperkeratózu, perifolikulární erytém jako příznak aktivního onemocnění, perifolikulární deskvamaci a ztrátu velusových vlasů. Je zde možné taktéž pozorovat výskyt výrazné lámavosti vlasů, černých teček a pili torti.<sup>(3)</sup> Důležité je provedení trichoskopie i z obočí, kde jsou patrné dystrofické vlasy, bílé makuly a odchýlení směru růstu ochlupení obočí.<sup>(8)</sup> K dermatohistopatologickému vyšetření není vhodné odebírat vzorek z jizvící části kůže, ale z okrajů kožního nálezu. Popisují se zánětlivé lichenoidní lymfocytární infiltráty postihující isthmus a infundibulum vlasových folikulů, koncentrická fibroplazie s následnou destrukcí a vazivovou přeměnou folikulů ve fibrózní pruh. Mítela et al.<sup>(4)</sup> popsali histologické známky časné FFA: zachovaná folikulární architektura, kde se průměrně vyskytuje 11 velusových folikulů, atrofie mazových žláz a perifolikulární lymfocytární infiltrát, postihující vnější epitelové pochvy velusových folikulů. Nebyla zjištěna perifolikulární fibróza velusových folikulů



ani lichenoidní zánět a perifolikulární fibróza terminálních folikulů.

V literatuře můžeme najít pacienty, u nichž je FFA asociována nebo se překrývá s LE.<sup>(5)</sup> Tyto případy vyvolávají otázku, zda mají obě choroby stejný patogenetický základ. Dosud však pouze Trüeb et al. popsali dvě pacientky s dermatohistopatologicky potvrzeným diskoidním LE prezentovaným jako FFA.<sup>(6)</sup> Jeho původně navrhovaná klasifikace FFA se tak rozšířila o další typ:

- postmenopauzální FFA,
- FFA u premenopauzálních žen,
- FFA u mužů,
- familiární FFA,
- FFA v asociaci s lichen planus (kůže, sliznic, nehtů),
- FFA v asociaci s autoimunitním onemocněním,
- kožní LE prezentován jako FFA (FFA-like kožní lupus erythematoses).

Optimální léčba jizvící alopecie prozatím neexistuje. Z literatury a dříve popsaných případů víme, že je preferovaná kombinovaná terapie s rychlým a agresivním nasazením léčiv. Pro obě nemoci, FFA/LPP a kožní LE, se využívá léčba hydroxychlorochinem<sup>(7)</sup> spolu se silně potentními kortikosteroidy.

Nejlepší efekt kortikoidní terapie pozorujeme po její intralezionální aplikaci.<sup>(9)</sup> Důležitá je však zvýšená pozornost vzhledem k možné reakci fibrózy a atrofii ků-

že. V případě alopecie obočí je tato léčba celkově nebo částečně účinná až u 80 % pacientů.<sup>(11)</sup> Další možná léčba FFA jsou inhibitory 5 alfa-reduktázy, finasterid a dutasterid. Tyto léky se mohou užívat i v monoterapii a mají nejlepší výsledky u pacientů majících společně s FFA i androgenní alopecie.<sup>(10)</sup>

## ZÁVĚR

V této kazuistice popisujeme případ FFA v rámci kožního LE, který dobře reagoval na terapii perorálním hydroxychlorochinem a intralezionální aplikací betamezazonu.

Prohlášení: autoři nemají v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.

## Literatura

1. ALDOORI, N., DOBSON, K., HOLDEN, CR., et al. Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skin care products and sunscreens; a questionnaire study. *Br J Dermatol*, 2016, 175, p. 762-767.
2. MORENO-ARRONES, OM., SACEDA-CORRALO, D., FONDA-PASCUAL, P., et al. Frontal fibrosing alopecia: clinical and prognostic classification. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31, p. 1739-1745.
3. TOLEDO-PASTRANA, T., HERNÁNDEZ, MJG., CAMACHO MARTÍNEZ, FM. Perifollicular erythema as a trichoscopy sign of progression in frontal fibrosing alopecia. *Int J Trichology*, 2013, 5, p. 151-153.

4. MARIYA M., SAMAR, S. A new histologic pattern in 6 biopsies from early frontal fibrosing alopecia. *Am J Dermatopathol*, 2018.

5. DEL REI, M., PIRMEZ, R., SODRÉ, CT., TOSTI, A. Coexistence of frontal fibrosing alopecia and discoid lupus erythematosus of the scalp in 7 patients: just a coincidence? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30, p. 151-153.

6. TRÜEB, RM., EL SHABRAWI-CAELEN, L., KEMPF, W. Cutaneous lupus erythematosus presenting as frontal fibrosing alopecia: report of 2 patients. *Skin Appendage Disord*, 2017, 3, p. 205-210.

7. AL-BARI, MA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70, p. 1608-1621.

8. WAŚKIEL, A., RAKOWSKA, A., et al. The value of dermoscopy in diagnosing eyebrow loss in patients alopecia areata and frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. doi: 10.1111/jdv.15279.

9. ESTEBAN-LUCÍA, L., MOLINA-RUIZ, AM., REQUENA, L. Update on frontal fibrosing alopecia. *Actas Dermosifiliogr*, 2017, 108, p. 293-304.

10. VAÑÓ-GALVÁN, S., MOLINA-RUIZ, AM., SERRANO-FALCÓN, C., et al. Frontal fibrosing alopecia: A multicenter review of 355 patients. *J Eur Acad Dermatol*, 2014, 70, p. 670-678.

11. DONOVAN, JC., SAMRAO, A., RUBEN, BS., PRICE, VH. Eyebrow regrowth in patients with frontal fibrosing alopecia treated with intralesional triamcinolone acetonide. *Br J Dermatol*, 2010, 163, p. 1142-1144.

MUDr. Nadezhda Brabcova<sup>1</sup>, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MHA<sup>1</sup>, prof. MUDr. Dmitry Kazakov, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika

<sup>2</sup>Bioptická laboratoř, Plzeň





# VÍTĚZSTVÍ nad kožníkovou porýfícií

Léčba pýfícií Tremfyat® vada ba vadačdy vyřešedny dvední výředí se všedí dvední dvední (vada HCL a HCL)



od 1. 1. 2019  
Tremfyat®  
vadačdy výředí  
vadačdy výředí  
vadačdy výředí  
vadačdy výředí  
vadačdy výředí

**TREMFYAT® – první selektivní inhibitor IL-33<sup>SM</sup>**

IL-33 je cytokin, který hraje klíčovou roli v rozvoji a udržování kožní imunity. Jeho nadměrná produkce je spojena s kožními onemocněními, jako je ekzém a psoriáza. Tremfyat® je první selektivní inhibitor IL-33, který účinně snižuje jeho hladinu v kůži a tím zlepšuje příznaky onemocnění. Studie ukázaly, že Tremfyat® je bezpečný a dobře snášen, což ho činí ideální volbou pro léčbu těchto onemocnění.

Tremfyat® je dostupný v tabletách a injekcích. Léčba je individuálně nastavena podle potřeby pacienta. Pro více informací o Tremfyatu® a jeho výhodách navštivte naši webovou stránku.



www.tremfyat.com





# 25. národní dermatologický kongres

Vašků, V.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 4, s. 255

Ve dnech 22.–23. listopadu 2019 se v Brně v hotelu Marriott konal 25. národní dermatologický kongres pořádaný ČADV, I. dermatovenerologickou klinikou FN u sv. Anny v Brně a Lékařskou fakultou Masarykovy univerzity. Záštitu nad kongresem převzali Ing. Vlastimil Vajdák, ředitel FN u sv. Anny v Brně, a doc. MUDr. Martin Repko, CSc., děkan Lékařské fakulty Masarykovy univerzity.

Kongres se konal v roce stého výročí založení Masarykovy univerzity. Naší akcí jsme se k tomuto velkému výročí hrdě přihlásili s vědomím, že i brněnská klinika pro choroby kožní a venerické byla téměř od počátku (od roku 1920) součástí tohoto velkého akademického celku. Česká akademie dermatovenerologie se snaží integrovat dermatology v ČR a nabízí jim široké fórum národních kongresů. Tentokrát jsme se v programu vrátili k onkologické problematice v širokých souvislostech – od možností onkologické léčby v současnosti, interdisciplinarity až po prevenci, problematiku UV záření a prekanceróz. Zazněly přednášky o významu a směřování dermatologie ve 21. století. Na kongresu byl slavnostně pokřtěn druhý díl nové knihy *Klinická dermatologie*, výjimečného projektu ČADV, dílo prof. Hercogové a velkého autorského kolektivu. Širokému okruhu dermatologů i lékařů dalších specializací se dostává do rukou obsáhlé kompendium plně na úrovni

nejnovějších poznatků. Organizační a vědecký výbor kongresu dále udělil ke stému výročí Masarykovy univerzity předním českým, slovenským a další zahraničním osobnostem v našem oboru a sympatizantům pamětní medaile za vynikající spolupráci s Masarykovou univerzitou.

K samotnému programu.

Dermatoonkologie byla vůdčím motivem kongresu. Toto se odrazilo i na tématech symposií rezidentů. V bloku UV záření v souvislostech zazněly výborné přednášky doc. Ettlera a prof. Ionesca s výrazně akcentovaným tématem fotoprotekce. Zajímavá a nová byla přednáška doc. Dastychové o aktinickém retikuloиду a jeho souvislostech s kontaktními alergiemi. V úvodní dermatoonkologické sekci název přednášky prof. Krejska *Nádorové bujení, sabotáž v imunitě a zneužití nádorové odpovědi opět strhujícím způsobem umožnil vhléd do kritických momentů onkogeneze i z hlediska imunologického*. Profesor Žaloudík, emeritní ředitel Masarykova onkologického ústavu v Brně, nás přenesl do světa velké onkologie až po problematiku hodnotově orientované péče. Velmi přínosná byla přednáška prof. Kazakova o lymfoproliferačních se znakem CD30+, prof. Vašků seznámil posluchače s výsledky systematické péče o CTCL na I. dermatovenerologické klinice v Brně, v dalších sekcích s onkologickou problematikou zazněly přednášky

o maligním melanomu (prim. Urbanček), kožní paraneoplazii (dr. Vičíková), onemocněních asociovaných s mastocytózami (prim. Martinásková), nejnovější shrnutí zkušeností s léčbou bexarotenem na I. dermatovenerologické klinice Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně (dr. Fialová). Pozornost byla také věnována zánětlivým onemocněním zprostředkovaným imunitními mechanismy, např. ve vynikající přednášce prof. Nikoliče z Bělehradu o SCLE a SLE, kožní problematikou u pacientů s IBD se zabýval příspěvek dr. Novákové, přednáška profesorky Vašků se věnovala novinkám v patofyziologii zánětlivých onemocnění. Profesor Tomecki jako vždy přednesl vynikající příspěvky o problematice klíšťat a infekcích MRSA.

Na kongresu bylo také šest satelitních symposií výborné úrovně. Zaznělo 46 přednášek, posterovou sekci jsme ani tentokrát nerealizovali. Program byl i tak velmi hutný. Účastníků se sešlo 305 ve všech kategoriích. A odezva na náplň kongresu byla vynikající. Zasedal také výbor ČADV k projednání aktuálních bodů. Prostředí hotelu Marriott bylo velmi milé a příjemné. Akce se podařila. A v příštím roce nás čeká kongres v Praze a další akce. Přeji krásný čas Vánoc a do roku 2020 zdraví, štěstí a úspěch.

**prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.**  
vědecký sekretář ČADV





# 25. národní dermatologický kongres – abstrakty

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 4, s. 256–265

## HLUBOKÁ MYKÓZA U IMUNOSUPRIMOVANÉHO PACIENTA

**Kantová M., Janíčková L.**

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Trichofycie patří mezi přenosná kožní onemocnění vyvolaná keratofilními houbami, dermatofyty. Diagnostika dermatomykóz je většinou možná z klinického obrazu onemocnění. K potvrzení diagnózy a určení etiologického agens slouží laboratorní diagnostika – mikroskopické a kulturační mykologické vyšetření. Inkubační doba onemocnění je 8–30 dní. Podle reakce postižené kůže a lokalizace onemocnění dělíme trichofycie na dvě kategorie: povrchové a hluboké. Hluboká forma trichofycie se projevuje intenzivním zánětem, infiltrací a četnými pustulami. Ložisko se postupně mění v polokulovitý útvar s hrboatým povrchem, je tmavočervené barvy, s průměrem do přibližně 10 cm a s výškou do 2 cm. Po zatlačení vytéká z postižených folikulů hnis a vlasy se uvolňují a lámou. Bolestivost je minimální.

Popisujeme případ hluboké mykózy u 65letého imunosuprimovaného muže odeslaného na I. dermatovenerologickou kliniku z kardiologické ambulance v březnu 2019. Od 10/2018 po OTS udával pacient rychle rostoucí nodozitu v oblasti stehna a hýždí. Byla provedena probatorní excize s histologicky verifikovanou rozsáhlou dermatofytózou. Dále byl proveden sěr z ložiska, kde bylo kulturačně zachyceno *Trichophyton rubrum*. Následně po konzultaci s mikrobiologickým centrem byla zahájena celková antimykotická terapie itraconazolem v dávce 400 mg/den s velmi dobrým efektem.

## CONDYLOMATA ACUMINATA – KAZUISTIKA

**Hebnarová M., Hudec L., Vašků V.**

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Condylomata acuminata jsou bradavičnaté projevy, jejichž původcem je lidský papilomavirus, nejčastěji typ 6 a 11, ojediněle i 18. Pro svůj vznik vyžadují specifické prostředí, zejména vlhkost a maceraci. Nejčastěji je tedy můžeme najít v anogenitální oblasti či jiných intertriginózních oblastech. Papilomaviry jsou dále původcem 30–40 % všech cervikálních dysplazií. Popisujeme případ condyloomata acuminata u 63letého muže s B-lymfocytární leukemií léčeného na Interní hematologické a onkologické klinice ve Fakultní nemocnici Brno, odeslaného na naši kliniku ošetřujícím lékařem. První výsev v říjnu 2018 perianálně, intergluteálně a na horních končetinách. Následně od prosince 2018 u nás opakovaně hospitalizován pro zhoršení lokálního nálezu, kdy byla provedena i probatorní excize s potvrzením dg. condyloomata acuminata. V lokální terapii aplikován imiquimod, 0,5% podofylinová pasta, avšak s malým efektem, proto jsme přistoupili k aplikaci 3% 5-fluorouracilového krému s velmi dobrou léčebnou odpovědí. T. č. jen zbytkový nálezu na horních končetinách. Plánujeme pokračovat v této léčbě.

## PARANEOPLASTICKÁ ERYTODERMIE U PACIENTA S TUMOREM MOČOVÉHO MĚCHÝŘE A ADENOKARCINOMEM REKTA

**Charvátová H., Nevřalová K.**

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Prezentujeme případ 77letého muže, který byl odeslán na naši kliniku spádovým dermatologem pro progresi kožního nálezu.

Psoriaziformní exantém trvající půl roku byl zpočátku léčen jako psoriasis vulgaris, přes dosavadní místní terapii nedošlo ke zlepšení stavu kůže. Pacient byl proto na jaře tohoto roku přijat k došetření a intenzifikované terapii za hospitalizace na naše lůžkové oddělení.

Během více než třítydenního pobytu na I. dermatovenerologické klinice byl pacient komplexně přešetřen, byly provedeny četné laboratorní odběry, histologické vyšetření ze vzorku kůže, vyšetření k vyloučení infekčních fokusů, a zejména přešetření k vyloučení možné paraneoplazie. Na základě laboratorních odchylek, zobrazovacích metod a orgánových biopsií byla k našemu překvapení diagnostikována nádorová duplicita – papilární uroteliální karcinom močového měchýře a adenokarcinom rekta. Vzhledem k rozsahu kožního nálezu charakteru až erytodermie byla zahájena celková terapie retinoidy.

Pacient, původně přicházející do nemocnice „pouze“ jako hypertonik, byl propuštěn s diagnózou vs. paraneoplastického psoriaziformního exantému do rozsahu erytodermie s masivní palmoplantární hyperkeratózou a plánem zahájení onkologické léčby pro duplicitu karcinomu. Během následných ambulantních kontrol došlo vzhledem k probíhající onkologické terapii k postupnému zlepšení exantému. Pacient nadále zůstává v pravidelných ambulantních, klinických i laboratorních kontrolách naší kliniky.

## CO UMÍ APREMILAST V IMUNITNÍM SYSTÉMU?

**Thon V.**

RECETOX, Masarykova univerzita; AKIMED, Brno

Malé molekuly se selektivním účinkem se stávají milníkem na poli cílené léčby autoimunitních onemocnění, včetně psoriázy. Apremilast, který je malou molekulou, selektivně blokuje fosfodiesterázu 4 (PDE4), která se podílí na regulaci zánětu degradováním cyklického adenosin 3',5'-mono-



fosfátu (cAMP). Jedná se o druhého posla v rámci buněčné aktivace. Molekulární účinek apremilastu vede k intracelulárnímu zvýšení cAMP, který aktivuje proteinkinázu A (PKA). Dále fosforyluje CREB a současně inhibuje NF- $\kappa$ B a tím genovou transkripci. Výsledkem je snížená exprese prozánětlivých cytokinů, jako je TNF- $\alpha$ , IL-17 a IL-23, a zvýšená exprese protizánětlivých mediátorů, např. IL-10.

Tento systémový a přitom selektivní účinek malé molekuly je unikátní. V klinickém použití má za následek regulaci zánětu s minimální imunopresí. V bezpečnostním profilu se to projevuje nenavýšením infekcí a možností použití apremilastu v případech jejich rizika, a to i u pacientů s diabetem, jaterní cirhózou, CHOPN, jakož i u pacientů imunoprimovaných, např. u těch, kteří podstoupili nádorovou léčbu. Apremilast může být také použit u starších pacientů s komorbiditami a při současném používání jiných léků. Indikace je u středně těžké až těžké formy ložiskové psoriázy a také u aktivní psoriatické artritidy. Praxe ukázala, že je účinný i v případech jinak rezistentní palmo-plantární formy psoriázy.

Prakticky významnou skutečností je fakt, že není nutné zvláštní laboratorní sledování před léčbou nebo v průběhu terapie.

## ÚČINNÁ LÉČBA PSORIÁZY APREMILASTEM U POLYMRBIDNÍHO PACIENTA – KAZUISTIKA CO UMÍ APREMILAST V PRAXI?

**Slonková V., Nečas M., Vašků V.**  
I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Je popsán případ 63letého polymorbidního muže s těžkou chronickou psoriázou, úspěšně léčeného apremilastem. Celková léčba apremilastem přináší řadu výhod, jedná se zejména o perorální podání, minimální lékové interakce a toxicitu, léčba je účinná a šetrná. Apremilast je proto vhodný i pro pacienty, u nichž by jiná celková terapie byla riziková či kontraindikovaná, např. pro pacienty s onkologickou anamnézou, starší pacienty s bohatou souběžnou medikací, obézní pacienty s četnými komorbiditami a pro pacienty s rizikem infekcí.

## ÚČINKY UV ŽÁŘENÍ NA KŮŽI – CO NOVÉHO?

**Ettler K.**

Klinika nemocí kožních a pohlavních  
Lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Sluneční záření, které dopadá na zemský povrch, je filtrováno atmosférou (také její stratosférickou vrstvou). Naši kůži tedy ozáří vlnové délky delší než 280–290 nm: ultrafialové (UV), viditelné a infračervené záření, dále pak rádiové a televizní vlny. Pouze absorbované záření vyvolá biologický účinek (základní zákon fotobiologie). Z hlediska účinků na kůži je nejvíce diskutováno UV záření (UVB i UVA). Z příznivých efektů je nutné připomenout fotosyntézu provitaminu D ze 7-dehydrocholesterolu účinkem UVB na lipidické substance v pokožce. Dále již následují nepříznivé účinky – akutní (erytém, pigmentace, provokace fotodermatóz) a chronické (fotoimunoprese, karcinogeneze, aktinické stárnutí kůže). Kožní buňky jsou poškozovány UV zářením přímo (více UVB vytváří poruchy DNA, které, pokud selžou vnitřní reparační děje, vedou k mutaci nebo k apoptóze či nekróze) nebo nepřímo (spíše UVA vyvolá reaktivní druhy kyslíku [ROS], které pak vstupují do fotooxidačních dějů a také poškozují DNA, lipidické membrány a receptorové či enzymatické proteiny). Situaci zhorší také oslabení imunitního systému kůže – zejména deplece Langerhansových buněk, které pak nejsou schopny detekovat neoantigeny vznikající v kůži po ozáření.

K novějším poznatkům patří zejména to, že i viditelné světlo (hlavně jeho modrá, krátkovlnná oblast) může vyvolat erytém (především vazodilataci), vytváří také kyslíkaté radikály (ve 37 %, zatímco UV v 67 %), ale netvoří thyminové dimery. Viditelné světlo také indukuje časnou pigmentační (krátce perzistující) odpověď, zatímco dlouhodobou pigmentaci provokují jen kratší vlnové délky.

Velká pozornost se v poslední době věnuje stárnutí, zejména jeho extrinzitní (aktinické) složce. Klinické projevy „photoagingu“ jsou všeobecně známé: poruchy pigmentace s výsevými pih a lentig, cystické a elastoidní zbytnění kůže. UVA proniká hlouběji do kůže (koria), kde aktivuje transkripční faktor AP-1 a tím produkci tkáňových metaloproteáz (MMP), což vede k degradaci dermální matrix. Tyto „solární jizvy“ jsou pak podkladem tvorby hlubokých vrásek. Dochází také k mutacím mitochondriální DNA (nejen fibroblastů (která nemá opravné mechanismy jako jaderná DNA, a tak se poškození sumují),

zkracují se také telomery. Podobný efekt má ale i viditelné světlo, které zvyšuje cyklin D1 a COX2, zvyšuje MMP1 (kolagenázu) a MMP9 (gelatinázu). Blízké infračervené světlo (IR-A) mimo produkci tepla zvyšuje MMP1. Nástup solární elastózy také souvisí s úbytkem pigmentace ve stáří (nápadnou známkou je šedivění) – udržení schopnosti syntézy melaninu souvisí se zachováním receptorů pro melanokortin 1 (MC1R) na melanocytech, které ve stáří ubývají. To všechno klade důraz na každodenní fotoprotekci, ať již zabráněním průniku světla do kůže (zastíněním, oděvem, sunscreens – ty chrání většinou jen před UV), tak i posílením reparačních dějů (antioxidanty) po ozáření.

## UV, PHOTOPROTECTION AND SKIN DAMAGES: WHAT'S HOT?

**Ionescu M. A.**

Dermatology Outpatient Clinic, University Hospital Saint-Louis, Paris, France

Ultraviolet radiation (UV) can induce in human skin acute and chronic damages. Acute UV effects on human skin are erythema, edema (sunburn), immediate pigmentation darkening, delayed tanning, thickening of the epidermis. Chronic UV effects are immunosuppression, photoaging, and photocarcinogenesis. Oxidative stress generate DNA damages (pyrimidine dimers), cells' membranes peroxidation of lipids, mutations of p53 gene (found in skin carcinomas and actinic keratoses), telomers' shortening, progerin upregulation and mTOR activation. Photoprotection is one of the most important measures in the prevention UV-induced skin cancers and photoaging. Beside avoiding sun exposure and use of protective clothing, measures of photoprotection include the correct use of sunscreens. The highest UV protection index labelled in Europe is SPF50+. Recent articles are showing that outdoors use of sunscreens is providing less sun-protection compared to laboratory tests.

Learning objectives: at the end of this lecture the participants should be able to: 1. better understand the most recent described mechanisms of UV-induced damages (as progerin upregulation and mTOR induction) and their link with skin cancers and photoaging; 2. correctly prescribe an adapted external UV protection for patients with sun-sensitive skin disorders.

## References

1. KULLAVANIJAY, P., et al. J Am Acad Dermatol, 2005, 52, p. 937–58.



2. MEIROWSKY, E. Frankfurt Z Pathol, 1902, 2, p. 438.
3. MOYAL, D., et al. Photoaging. New York : Marcel Dekker, Inc, 2004, p. 15-32.
4. CLEMENT-LACROIX, P., et al. Br J Dermatol, 1996, 134, p. 77-84.
5. PEARSE, AD., et al. J Invest Dermatol, 1987, 88, p. 83-7.
6. DUTHIE, MS., et al. J Photochem Photobiol B, 2000, 57, 123-31.
7. DAMIAN, DL., et al. J Invest Dermatol, 1999, 112, p. 939-44.
8. BERNEBURG, M., et al. J Photochem Photobiol B, 2000, 54, p. 87-93.
9. KHLGATIAN, MK., et al. J Invest Dermatol, 2002, 118, p. 126-32.
10. CAO K., et al. J Clin Invest, 2011, 121, p. 2833-2844.
11. SHIMOBAYASHI M, et al. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15, p. 155-162.
12. KIM, J., et al. Nature Cell Biology, 2019, 21, p. 63-71.
13. OU-YANG, H., et al. J Am Acad Dermatol, 2012, 67, p. 1220-7.
14. WILLIAMS, JD., et al. J Am Acad Dermatol, 2018, 78, p. 902-10.

## AKTINICKÝ RETIKULOID A KONTAKTNÍ ALERGENY

### Dastychová E.

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Složitost etiopatogeneze aktinického retikuloidu vyniká při rozboru tohoto onemocnění z různých hledisek. Náleží k pseudolymfomům, vzácně přechází v T-buněčný lymfom.

Je maximální variantou chronické aktinické dermatitidy s histologickými rysy ekzém-dermatitidy a lymfomu z T-buněk s perzistující fotosenzitivitou na UVB, event. UVA a často i na viditelné světlo. Často se vyvíjí v terénu kontaktního nebo fotokontaktního ekzému či dermatitidy. Může navazovat i na ekzém atopický, často se současně zjištěnou kontaktní senzibilizací. K nejčastěji uváděným kontaktním alergenům náleží alergen rostlin čeledi Compositae – sesquiterpenlaktony, dále parfémy, sunscreens a chrom.

Lokalizován bývá na světle exponovaných místech, nejčastěji v obličeji, na krku, rukou a předloktích.

Diferenciálnědiagnosticky je nutno vyloučit fotokontaktní ekzém či dermatitidu, fotoalergický lékový exantém, chronický diskoidní erytematodes, porfýria cutanea tarda, jiné pseudolymfomy a kožní formy lymfomů.

Je prezentováno 9 pacientů vyšetřených v průběhu let.

## DUPIXENT V KLINICKÉ PRAXI

### Machovcová A.<sup>1</sup>, Litvik R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>2</sup>Kožní oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava

V přednášce jsou rozebírány dvě kazuistiky pacientů s těžkou formou atopické dermatitidy a efekt léčby dupilumabem.

## KOMPLEXNÍ LÉČBA PSORIATICKÉ NEMOCI

### Hercogová J.

Dermatovenerologická klinika

Nemocnice Na Bulovce a 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

## NOVINKY V IMUNOPATOGENEZI PSORIATICKÉ NEMOCI

### Tichý M.

Klinika nemocí kožních a pohlavních Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

Poznatky v oblasti patogeneze psoriázy se vyvíjejí velmi rychlým tempem. Především stále detailnější znalosti imunopatogeneze psoriatické nemoci přinášejí efektivnější terapeutické možnosti a jsou základem pro dosažení optimálních terapeutických cílů. Současná představa imunopatogeneze psoriázy předpokládá klíčovou roli osy IL-23/IL-17. Kromě imunity získané, zprostředkované v případě psoriázy především subpopulací Th17 lymfocytů, se ale ukazuje být neméně významná role imunity vrozené. IL-17, jakožto jeden z klíčových efektorových cytokinů, může být rovněž produkován buňkami vrozeného imunitního systému bez účasti iniciačního cytokinu IL-23. Klinickým korelátem tohoto faktu jsou jisté rozdíly v terapeutické odpovědi různých biologických preparátů, zasahujících do patogeneze psoriázy a nemocí s psoriázou asociovaných na různých úrovních.

## KOMPLEX PSORIATICKÉ NEMOCI U KONKRÉTNÍHO PACIENTA – KAZUISTICKÉ SDĚLENÍ

### Vičíková A.

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

V průběhu léčby psoriázy se ošetřující lékař potýká nejen s chorobou a jejími příznaky, ale mnohdy i s komplikacemi vyplývajícími z osobnostních profilů pacientů. Ve sdělení je popsána kazuistika pacienta s dlouhodobou anamnézou

psoriázy, s komplikovaným přístupem k léčbě. Řeší se vhodnost volby preparátu.

## ANALÝZA SOBORU PACIENTŮ LÉČENÝCH SECUKINUMABEM VE FAKULTNÍ NEMOCNICI U SVATÉ ANNY, BRNO

### Fialová P.

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Komplexní léčba psoriázy vyžaduje posouzení kožního nálezu pacienta společně s přítomnými komorbiditami. K nejčastějším přidruženým onemocněním patří psoriatická artritida. Výskyt psoriatické artritidy je stále v běžné praxi podceňován, nejsou dostatečně využívány screeningové nástroje (například jednoduchý PEST dotazník), pacienti nejsou včas diagnostikováni a dochází u nich k progresi kloubního poškození.

Psoriatická artritida unikne pozornosti nejnáze u pacientů s mírnou psoriázou, kteří jsou léčeni topickou terapií. Obtíže v diagnostice mohou navíc představovat méně známé projevy psoriatické artritidy, jako je entezitida Achillovy šlachy či aponeurózy plantární fascie, daktylitida (zejména prstů nohou) a zánětlivá bolest zad způsobená axiální formou psoriatické artritidy.

Secukinumab (Cosentyx) svou vazbou na interleukin IL-17A účinně potlačuje projevy kožní psoriázy a zároveň tlumí zánět probíhající v místě úponu šlach a vazů, v entezi. Brání tak rozvoji entezitidy, která je klíčovým patofyziologickým mechanismem vzniku a progresu psoriatické artritidy. Secukinumab je tak léčbou volby u pacientů s psoriázou, kteří jsou kandidáty k systémové terapii a zároveň trpí psoriatickou artritidou. Secukinumab je také účinný u obtížně léčitelných projevů psoriázy, jako jsou nehtová psoriáza a psoriáza lokalizovaná na rukou a chodidlech. Pacienti s těmito projevy jsou zároveň ve vyšším riziku rozvoje psoriatické artritidy. Využití secukinumabu ke komplexní léčbě všech těchto projevů je proto výhodnou a racionální volbou.

U pacientů s psoriázou je nutné provádět pravidelný screening psoriatické artritidy bez ohledu na závažnost kožních projevů. Pacienti musí být poučeni o riziku rozvoje psoriatické artritidy a o možných projevech tohoto přidruženého onemocnění, mezi které patří periferní artritida malých kloubů, oligoartritida s možným postižením velkých kloubů, daktylitida, entezitida (bolest paty, chodidla) a zánětlivá bolest zad s typickou aktivitou v době odpočinku.



V případě příznaků psoriatické artritidy je indikováno revmatologické vyšetření. U pacienta s aktivní psoriatickou artritidou je třeba volit terapii účinnou u všech složek kožně-kloubního syndromu.

\*SPC přípravku Cosentyx: www.sukl.cz

## NÁDOROVÉ BUJENÍ, SABOTÁŽ V IMUNITĚ A ZNEUŽITÍ ZÁNĚTLIVÉ ODPOVĚDI

**Krejsek J.**

Ústav klinické imunologie a alergologie  
Lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

K malignímu zvratu buňky dochází z důvodu akumulace genových poruch. Příčiny genových poruch jsou velmi rozmanité. Často vycházejí z vnějšího prostředí (xenobiotika). Spolupříčinou nádorového bujení může být dlouhodobá zánětlivá reakce indukovaná např. infekčním podnětem. Genetické poruchy v nádorových buňkách jsou důvodem pro fenotypové změny, které by měly být za normálních okolností imunitním systémem rozpoznány a následně obranný zánět by měl nádorové bujení eliminovat. Není tomu však vždy takto. Nádorové buňky si vytvářejí řadu mechanismů úniku před imunitním systémem. Navíc imunitní odpověď v heterogenní nádorové populaci selektuje změněné buňky, které mají největší onkogenní potenciál. V čase dochází k přesmyku z obranného k poškozujícímu zánětu. Poškozující zánět přispívá ke specifickému nádorovému mikroprostředí, které podporuje růst nádorových buněk (prozánětlivé cytokiny, angiogenní faktory), jejich diseminaci (adhezní interakce, migrace, matrixové metaloproteinázy). Nádorové bujení ovlivňuje negativně dendritické buňky tak, že poskytují T-lymfocytům rozpoznávajícím nádorové antigeny koïnhibiční interakce (PD/PDL) a tlumí tak jejich obranný potenciál. Biologická terapie a jiné léčebné postupy, které cílí na podmaněný imunitní systém, jsou schopny obnovit homeostatické regulace imunitní soustavy. Výsledkem je účinná odpověď na přítomnost nádorových buněk, která vede k regresii onemocnění. Lze uzavřít, že v současnosti, díky tomuto konceptu, jsme schopni pozitivně léčebně ovlivnit i nejagresivnější formy nádorů, jakými je např. maligní melanom.

## ONKOLOGICKÉ TRENDY A NÁDORY KŮŽE

**Žaloudík J.**

Masarykův onkologický ústav, Brno

Zhoubné nádory kůže vykazují oproti řadě jiných výhodu v možnosti časné dia-

gnostiky. Kvantitativně jsou významnou zátěží systému kožní karcinomy, kvalitativně pak mnohem nebezpečnější maligní melanomy. Onkologické trendy zasluhující zde největší pozornost se odvíjejí především z analýz dat, a to nejen z pohledu publikovaných údajů na bázi medicíny založené na důkazech (EBM), ale zejména datových souborů z reálné praxe (RWE), jak je nabízí Národní onkologický registr ČR, hájený již od roku 1977. V jeho databázi máme již skoro 600 000 zhoubných nádorů kůže, přístupných veřejnosti na www.svod.cz, a stran výsledků léčby pak pod kódem jednotlivým poskytovatelům péče, pakliže se zajímají. Dalším důležitým trendem je hodnotově orientovaná péče (VBHC), která se prezentuje snahou správně definovat, co má cenu a za jakou cenu. S tím souvisí také úsilí nemnohých o efektivní integraci diagnosticko-léčebné péče. Patří sem hlavně koncept onkoplastické chirurgie a stále více také účelná koncentrace ke specializované konzervativní léčbě. Rozmach zaznamenává hlavně imunoterapie u maligního melanomu, a to jak ve výsledcích, tak v nákladech.

## LYMFOPROLIFERACE SE ZNAKEM CD30+ – CO NOVÉHO?

**Kazakov D.**

Biopstická laboratoř, Plzeň

Skupina primární kožních CD30 pozitivních T-buněčných lymfoproliferativních onemocnění zahrnuje především lymfomatoidní papulózu a primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom. Přednáška zahrnuje nově popsané varianty lymfomatoidní papulózy, totiž D typ, E a F a distinktní CD30 pozitivní variantu pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA).

Lymfomatoidní papulóza typ D se charakterizuje epidermotropním infiltrátem CD8+, CD30+ spíše malých lymfocytů, které simulují primární kožní agresivní epidermotropní CD8+ cytotoxický T-buněčný lymfom.

Lymfomatoidní papulóza typ E se klinicky manifestuje velkými (4–5 cm) nekrotickými jizvami s černou krustou (eschar typ), jejichž histologickým podkladem je denzní angioinvasivní/angiodestruktivní infiltrát z velkých CD30+, CD8+ pleomorfních buněk.

Lymfomatoidní papulóza varianta F se projevuje histologickým folikulotropismem CD30 pozitivních buněk. CD30 pozitivní PLEVA je dokonalým klinickým a histopatologickým imitátorem lymfomatoidní papulózy, typu B a D.

## KOŽNÍ T-BUNĚČNÉ LYMFOMY NA I. DERMATOVENEROLOGICKÉ KLINICE – BILANCE

**Vašků V.**

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Kožní T-buněčné lymfomy zahrnují jak lymfomy indolentní (především mycosis fungoides), tak agresivní (hlavně Sézaryho syndrom). Jde o klonální expanzi buněk lymfomu nasměrovanou do kůže, většinu těchto buněk představují lymfocyty typu Trm (resident memory) u mycosis fungoides a Tcm (central memory) u Sézaryho syndromu. Ve fenotypu skin-homing se uplatňují povrchové markery T-lymfocytů, endoteliální buňky a buňky Langerhansovy. Jejich terapie je zaměřena na kůži nebo jde o léčbu systémovou. Změnu prognózy u CTCL přinesla moderní fototerapie, modifikátory imunitní odpovědi, inhibitory deacetylázy histonů aj. V poslední době také některé monoklonální protilátky. Popisujeme soubor nemocných léčených na I. dermatovenerologické klinice od roku 1998 do roku 2018. Za toto období jsme diagnostikovali a léčili celkem 157 nemocných. Cílenou terapií bylo léčeno 38 nemocných, systémovou léčbou 119 pacientů. Uvádíme zastoupení jednotlivých léčebných modalit, výsledky této terapie i vztahy ke genetickému pozadí v našem souboru.

## NAŠE PRVNÍ ZKUŠENOSTI S INGENOL-MEBUTÁTEM

**Březinová E.**

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Mnohočetné aktinické keratózy v oblasti hlavy jsou častým zdravotním i estetickým problémem, zvláště u starších pacientů. Krytalizace tekutým dusíkem, užívaná běžně v terapii těchto lézí, však ničí nespecificky i zdravou tkáň a může zanechat nevzhledné jizvy, způsobit změny pigmentace. Velmi účinným a elegantním řešením takových lézí může být terapie lokálně aplikovaným ingenol-mebutátem. Mechanismem účinku u ingenol-mebutátu je vyvolání buněčné smrti v lokální lézi a podpora zánětlivé reakce. Ingenol-mebutát je aplikován ve formě gelu na viditelné léze nehyperkeratotických, nehypertrofic- kých aktinických keratóz v oblasti obličeje nebo v kapiliciu. Aplikuje se jednou denně po dobu tří po sobě jdoucích dnů.



Mezi nežádoucí reakce patří lokální kožní reakce včetně erytému, odlupování/šupinatění kůže, někdy tvorba krust, otoku, vezikul, pustul a erozí v místě aplikace léčiva. Jak ukazují naše zkušenosti, terapie aktinických keratóz pomocí ingenol – mebutátu byla u našich pacientů úspěšná.

## KONGENITÁLNÍ NÉVY

### Pinková B., Bučková H.

Dětské kožní oddělení Pediatrické kliniky  
Fakultní nemocnice Brno a Lékařské  
fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Kongenitální melanocytární névy (CMN) představují skupinu benigních kožních projevů, stojících na hranici mezi hamartomy a nádory. Jejich výskyt je relativně častý, avšak rozsáhlé kongenitální névy jsou relativně vzácné.

Vznikají mutacemi BRAF a NRAS genů. CMN jsou různé velikosti, odstínu, nerovnosti, konzistence a ochlupení, vyskytují se na různých částech těla.

Rozsáhlé CMN se satelitními névy a neurokutánní melanóza (NCM) jsou vzácné, incidence je < 1 : 500 000 novorozenců. Riziko vzniku maligního melanomu u giant CMN se udává mezi 5–10 %. Výskyt drobných CMN je relativně častý.

Autoři popisují své zkušenosti s diagnostikou a sledováním pacientů s CMN.

Pacienti se středně velkými a rozsáhlými CMN by měli být dispenzarizováni ve specializovaných centrech, pravidelně vyšetřeni digitálním dermatoskopem, podle rozsahu sledování multioborově.

Autoři zdůrazňují význam vysvětlení osvěty rodině, důležitost psychoterapie a eventuálně věk, kdy jsou vhodné korektivní úpravy plastickým chirurgem.

Nezbytné je dodržovat preventivní opatření.

## ÚLOHA BAKTÉRIÍ V PATOGENÉZE NEINFEKČNÝCH DERMATÓZ

### Buchvald D.

Dětská dermatovenerologická klinika  
LF UK a NÚDCH, Bratislava, SR

Ako mikrobióm sa označuje súhrn všetkých mikroorganizmov prítomných na koži a slizniciach človeka ako permanentná alebo tranzitná flóra. Jeho súčasťou sú komenzálne, ale aj patogénne mikroorganizmy prítomné na našom tele alebo v našom tele. O význame mikrobiómu pre fyziologické a patologické procesy v našom organizme sme mali dlho len veľmi obmedzené vedomosti. Až do nedávnej minulosti boli možnosti hlbšieho poznania jeho zloženia a vlastností limitované

kultivačnými metódami identifikácie prítomných mikroorganizmov. Len asi 10 % druhov baktérií ľudského mikrobiómu je možné dokázať štandardnými laboratornými kultivačnými metódami. Pokroky molekulevej genetiky však v ostatných rokoch umožnili na kultivácii nezávislú identifikáciu mikroorganizmov pomocou sekvenovania ich génomu. V ostatných rokoch tak bolo odhalených viacero mechanizmov, ktorými sa môžu mikroorganizmy, predovšetkým baktérie, spolupodieľať na patogenéze viacerých kožných chorôb, ktoré nepatria medzi infekčné dermatózy. V prezentácii sú zhrnuté aktuálne poznatky o úlohe baktérií pri vzniku a ovplyvňovaní priebehu atopickej dermatitídy, psoriázy, akné a ďalších.

## PEARLS FROM CLEVELAND

### Tomecki K.

Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Pearls will be a personal potpourri of clinical highlights, aka facts and fancy, gleaned from the literature and from personal experience during the last few years. Emphasis will be diagnostic and therapeutic aspects of dermatologic diseases. Presentation will be clinically relevant and directly applicable to patient care.

## SCLE AND SLE – WHAT IS NEW?

### Nikolic D.

Department of Dermatovenereology  
University of Belgrade School  
of Medicine, Serbia

## LICHEN NITIDUS

### Schimmerová P.

Dermatovenerologické oddělení  
Fakultní nemocnice Brno

Lichen nitidus je papulózní dermatóza nejasné etiologie, řazená do skupiny lichenoidních dermatóz. Projevuje se výsevem drobných lesklých „lichenových“ papulek. Ty jsou velikostí špendlíkové hlavičky, kruhové či polygonální, ploché, lesklé, světlé barvy.

Nejčastějšími lokalizacemi jsou břicho, hrudník, genitál, flexurní lokalizace, zápěstí, vzácněji se však objevuje i v jiných lokalizacích nebo i generalizovaně. Jde o poměrně zřídka onemocnění.

Vyskytuje se spíše u dětí a mladých dospělých, rozdíly ve výskytu u obou pohlaví nebo ras nejsou.

Dříve býval považován za variantu lichen planus. V současné době se lichen nitidus považuje za samostatné odlišné onemoc-

nění. Nicméně ve své středně intenzivní formě může diagnózu lichen planus připomínat. Ke stanovení diagnózy a k diferenciální diagnóze je vhodné provést kožní biopsii. Jednoznačná léčba této diagnózy není známa, v literatuře jsou popsány různé postupy, je možné i spontánní vymizení.

V přednášce je popsána kazuistika muže ve věku 35 let, s výskytem této diagnózy.

## SOUČASNOST A BUDOUCNOST SYSTÉMOVÉ TERAPIE TĚŽKÉ ATOPICKÉ DERMATITIDY

### Rob F.

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK  
a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Atopický ekzém je časté chronické závažné onemocnění postihující 15–20 % dětské a 2–5 % dospělé evropské populace. Vzhledem k výrazné svědivosti projevů má atopický ekzém (hlavně jeho těžké formy) výrazný dopad na kvalitu života dětských i dospělých pacientů. Současně také znamená výraznou socioekonomickou zátěž pro společnost, a to jak přímými náklady na léčbu, tak ztrátou produktivity postižených osob. Po dlouhou dobu byl pro léčbu těžkých forem tohoto onemocnění k dispozici pouze cyklosporin, jehož dlouhodobé podávání může vést k rozvoji nefropatie a hypertenze. Případně byla možná off-label léčba metotrexátem, azathioprinem či mykofenolát mofetilem, která však zpravidla nebývá příliš účinná. V současnosti již máme k dispozici první efektivní biologický lék blokujiící IL-4 a IL-13. Četné nové léky z kategorie biologických léčiv blokujiících IL-13 či IL-31, ale také malé molekuly (JAK agonisté) jsou ve třetí fázi klinického hodnocení a brzy budou dostupné pro léčbu pacientů se závažnou atopickou dermatitidou. Tato přednáška bude tedy shrnovat jak současné, tak i budoucí možnosti léčby těžkých forem atopického ekzému.

## VELKOBUNĚČNÝ B-LYMFOM DOLNÍCH KONČETIN IMITUJÍCÍ DG. NECROBIOSIS LIPOIDICA – KAZUISTIKA

### Žáková A., Bodnárová A., Vašků J.

I. dermatovenerologická klinika Fakultní  
nemocnice u sv. Anny a Lékařské  
fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) je nejčastějším typem non-hodgkinského lymfomu (NHL). Představuje skupinu lymfoidních nádorů vzniklých transformací velkých B-lymfocytů (centroblastů) v různém stupni jejich vývoje. DLBCL je



prototyp agresivního nádoru, který je však velmi senzitivní k moderním léčebným postupům, při solitárních lézích se doporučuje radioterapie, pro všechny ostatní případy je vhodná polychemoterapie.

V naší kazuistice popisujeme případ 69leté ženy, která byla poprvé vyšetřena v kožní ambulanci I. dermatovenerologické kliniky v 1/2015 pro veruku na plosce P nohy. U pacientky byla ambulantně provedena krytalizace a doporučena lokální terapie. Poté další kontrola 3/2015 bez progresu onemocnění, dále sledována spádovým dermatologem. 1/2019 opětovně odeslána do ambulance I. dermatovenerologické kliniky pro progresi projevů na pravém bérce ke zvažení probatorní excize za naší hospitalizace k vyloučení lymfomu. Ambulantní dermatolog hodnotil jako necrobiosis lipoidica. Za hospitalizace bylo provedeno komplexní vyšetření včetně probatorní excize a histologicky byla verifikována diagnóza DLBCL (leg type). Pacientce byla doporučena lokální terapie a byla odeslána k dalšímu řešení na hematologii Fakultní nemocnice Brno.

## MELANOM VULVY - KAZUISTIKA

### Daňová B.

Dermatovenerologické oddělení,  
Fakultní nemocnice Brno

Zhoubné nádory ženského reprodukčního systému jsou druhou příčinou úmrtí u žen po rakovině prsu. Nádory vulvy představují přibližně 5 % ze všech zhoubných nádorů genitálu žen. Ročně je v České republice diagnostikováno 180–200 nových zhoubných nádorů vulvy. Melanom vulvy a vaginy je druhým nejčastějším zhoubným nádorem této oblasti s incidencí 0,1/100 000 žen. Léčbou první volby je chirurgický výkon. Jedná se o nádor s vysokým maligním potenciálem, s tendencí k lokálním a regionálním relapsům a tvorbě metastáz. Celková prognóza melanomu vulvy je špatná a je horší než u melanomu kůže. Často je diagnostikován až v pozdních stádiích, protože pacientky ze strachu a studu odkládají vyšetření u lékaře. Hlavně starší ženy mají tendenci podceňovat časné asymptomatické léze a lékařskou pomoc vyhledávají až v pokročilých stádiích nemoci. Za špatnou prognózu může i anatomická lokalizace s bohatým krevním a mízním zásobením.

V kazuistickém sdělení je popsána 52letá žena, která byla odeslána ze sektorové gynekologické ambulance pro pigmentovanou afekci v oblasti zevního genitálu. K vyšetření pacientku přivedla až krvácející nodularita, trvající několik posledních dnů. Do té doby sama pacientka o projevu

nevěděla. Na základě klinického obrazu bylo vysloveno podezření na maligní melanom s nodularitou a pacientka byla odeslána na MOÚ. Zde byla v celkové anestezii provedena hemivulvektomie se SNB obou inguin. Histologicky byla potvrzena diagnóza maligního melanomu typu SSM s ulcerací, Breslow 6 mm, mitotická aktivita 8 na 1 mm<sup>2</sup>, bez zastížení lymfovaskulární invaze. SN pravé i levé uzliny negativní.

## ZAJÍMAVÝ KLINICKÝ PŘÍPAD PACIENTA PO TRANSPLANTACI SRDCE

### Nováková M., Svobodová K., Hercogová J.

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha  
Dermatovenerologická ambulance, IKEM, Praha

Srdeční transplantace je v posledních letech metodou volby léčby pacientů s těžkým srdečním selháním. První úspěšná transplantace srdce byla provedena v prosinci roku 1967 Christiaanem Barnardem v Kapském Městě (JAR), v Evropě pak hned následujícího roku Christianem Cabrolem ve Francii. V Československu je toto prvenství datováno rokem 1984. Zasloužil se o něj tým prof. Firta v pražském IKEM. Za 35 let tak lékaři v IKEM pomohli už 1162 pacientům (k 31. 1. 2019). Pacienti po transplantaci musí pravidelně užívat imunosupresiva, která tvoří základ farmakoterapie těchto pacientů. Smyslem imunosupresivní léčby po transplantaci je nastolit takový stav organismu, který umožňuje akceptovat přítomnost štěpu (zamezit rejekci transplantátu). Rizikem stále intenzivnější imunosuprese je zvyšování počtu infekčních komplikací v časnějším období po transplantaci a přibývající výskyt nádorů v době pozdější.

V kazuistice je prezentován případ 65letého muže po ortotopické transplantaci srdce (OTS, 12/2017), u kterého se objevily o rok později (12/2018) kožní komplikace v souvislosti se zavedenou imunosupresivní léčbou. U pacienta byla histopatologicky a kultivačně verifikována tinea corporis, jejímž původcem byla *Trichophyton rubrum*. Kožní nález byl atypický, ale dobře reagující na systémovou terapii posakonazolem.

## TICK-BORNE SKIN DISEASES

### Tomeckí K.

Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Tick-borne illnesses are an important and emerging group of diseases with global impact. Several species of Rickettsia can

produce human infection, including significant skin disease. Presentation will highlight the main tick-borne diseases – Lyme disease, Ehrlichiosis, the spotted fever, and Crimean-Congo Mediterranean Fever, with emphasis on those organisms commonly seen in Europe. Emphasis will be epidemiology, clinical diagnosis, and therapy. Presentation will be clinically relevant and directly applicable to patient care.

## MRSA INFECTIONS

### Tomeckí K.

Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

MRSA infections are common in hospitalized patients. Community-acquired (CA) MRSA infections, usually a 'hot lesion,' typically occur in otherwise healthy young individuals. Standard treatment is usually straight-forward, with incision/drainage. Presentation will highlight clinical presentation, diagnosis, and treatment, including proper use of systemic antibiotics when indicated. Lecture will cover several new antibiotics now available for such infections. Presentation will be clinically relevant and directly applicable to patient care.

## ZÁVAŽNÉ KOŽNÍ SYMPTOMY

### Hercogová J.

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Dermatovenerologická ambulance IKEM, Klinika preventivní dermatologie, Praha

Kožní symptomy (status localis), které mohou být součástí závažných celkových stavů, lze klasifikovat podle distribuce kožních změn do tří kategorií na generalizované, diseminované a lokalizované. Generalizované symptomy mohou být reprezentovány exantémem (makulózním, bulózním, vezikulózním, pustulózním), enantémem, erytodermií, otoky nebo purpurou. Diseminované kožní příznaky mívají podobu mnohočetných kožních sufuzí, lokalizované podobu kožních infarktů nebo erytému a otoku obličeje. Doprovodným celkovým symptomem může být horečka. Etiopatogeneticky mohou kožní symptomy doprovázet infekční nemoci (nejčastěji virové nebo bakteriální), autoimunitní a imunitně podmíněné choroby, může se jednat o lékové reakce nebo příznaky systémových onemocnění (hematologických, kardiovaskulárních, metabolických aj.), vzácně i nádorů nebo jsou idiopatické či polyetiologické.

Zpravidla se jedná o symptomy akutní, podle kterých může dermatolog význam-





ně přispět k včasné diagnostice a léčbě. Zásadní je diferenciální diagnostika těchto příznaků a následná terapie ve spolupráci s dalšími specialisty.

## LYMFEDÉM – SOUČASNÁ DIAGNOSTIKA A LÉČBA

**Křížková V., Hercogová J.**  
Dermatovenerologická klinika  
2. LF UK a NNB, Praha

Lymfedém je chronické, postupně progredující onemocnění lymfatického systému. Tento vysokoproteinový otok vzniká při dysfunkci lymfatického systému a neadekvátní proteolýze. Podle etiopatogeneze rozdělujeme lymfedém na primární a sekundární. Diagnostika se opírá o cílenou anamnézu, fyzikální vyšetření, základní interní vyšetření včetně laboratorního screeningu a zobrazovací metody. Podle potřeby doplňujeme také genetické vyšetření. Hlavní zobrazovací vyšetřovací metodou je lymfoscintigrafie, která posoudí jak morfolonii lymfatického systému, tak jeho funkci. Dá se použít k dovyšetření povrchového i hlubokého lymfatického systému. Základem léčby lymfedému je komplexní dekongestivní terapie (CDT). CDT je tetradou čtyř fyzikálních metod: manuální a přístrojové lymfodrenáže, zevní komprese návekly nebo krátkotahnými elastickými obinadly, dekongestivního cvičení a režimových opatření a péče o kůži. Mezi podpůrnou terapií patří farmakoterapie a psychoterapie. V indikovaných případech se používá také chirurgická léčba.

## PSORIATICKÁ ARTRITIDA – VÝZNAMNÝ ASPEKT PŘI VÝBĚRU LÉČBY ZÁVAŽNÉ PSORIÁZY

**Nečas M.**

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Psoriatická artritida (PsA) je heterogenní chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění kloubů i mimokloubních struktur (šlachy, úpony, měkké tkáně), které sdílí některé charakteristické rysy s větší skupinou tzv. spondyloartritid. Psoriatickou artritidou trpí až 40 % pacientů s psoriázou a až 15 % pacientů s psoriázou má dosud nediodagnostikovanou PsA. V patogenezi PsA hraje ústřední roli interleukin 17 a jeho blokáda má v léčbě psoriatické artritidy zásadní význam. Je popisován případ 39letého pacienta s psoriázou a psoriatickou artritidou (kombinovaná forma s pozitivitou HLAB-27), který byl zpočátku léčen klasickými systémovými

přípravky (metotrexát, sulfasalazin, cyklosporin), pro nedostatečný efekt této léčby pak i léčbou biologickou – infliximabem. Ta však po několika letech také ztratila účinek a pacient byl převeden na jiný biologický preparát (guselkumab), který však nevedl ke zlepšení kožního nálezu a v případě psoriatické artritidy došlo dokonce k rapidnímu zhoršení. Kožní i kloubní problém rychle vyřešilo až nasazení ixekizumabu. U pacientů se závažnými projevy psoriatické artritidy se v současné době jeví jako nejúčinnější blokátory interleukinu 17, což se potvrdilo i v tomto případě. *Prezentace byla podpořena společností Eli Lilly ČR, s.r.o.*

## NECHME TALTZ VĚST PACIENTY NA CESTĚ BEZ PSORIÁZY

**Rob F.**

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Ixekizumab (Taltz) je monoklonální IgG4 protilátka vážící se s vysokou afinitou a specifitou na interleukin 17A, který má klíčovou roli v patogenezi psoriázy i psoriatické artritidy. Ixekizumab kromě vysoké dlouhodobé účinnosti vyniká rychlostí nástupu účinku, kdy již po 12 týdnech léčby 70 % pacientů dosáhne zlepšení PASI 90. Současně tato vysoká a dlouhodobá účinnost je zachována i u obězních pacientů, kteří jsou často zastoupeni mezi osobami s psoriázou. V neposlední řadě ixekizumab prokázal v klinických studiích vysokou účinnost v obtížně léčitelných lokalizacích, jako je psoriáza skalpu, nehtů či genitálu. Během této přednášky budou demonstrovány kauzistiky pacientů z praxe, které tyto údaje získané z klinických studií potvrzují. *Prezentace byla podpořena společností Eli Lilly ČR, s.r.o.*

## NAŠE ZKUŠENOSTI S GUSELKUMABEM V KLINICKÉ PRAXI

**Slonková V., Vašků V.**

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Je popsán případ 48letého muže s těžkou chronickou ložiskovou arthropatickou psoriázou, který byl úspěšně léčen guselkumabem. Velmi rychle došlo k plné remisi onemocnění a k výraznému zlepšení kvality života. Nežádoucí účinky nebyly pozorovány. Guselkumab je monoklonální protilátka proti IL-23. Má příznivý bezpečnostní profil, s dlouhodobou účinností. Léčba je vhodná pro naivní pacienty a pro pacienty,

u nichž selhala léčba, se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou. Má jednoduché podávání, je možné si vybrat z předplněné injekce nebo předplněného pera.

## TREMFYA, PRVNÍ INHIBITOR IL-23

**Nováková M.**

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha  
Dermatovenerologická ambulance, IKEM, Praha

Guselkumab je plně humanizovaná monoklonální protilátka proti podjednotce p19 interleukinu 23 (IL-23). Její podávání blokuje osu prozánětlivých cytokinů IL-23/IL-17, která se ukazuje jako klíčová pro patogenezi psoriázy. Guselkumab byl jako první specifický inhibitor IL-23 je schválen pro léčbu středně těžké až těžké plakové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu. Guselkumab prokázal ve srovnání s existující cílenou terapií psoriázy výbornou klinickou účinnost. Léčba je pacienty dobře tolerována a nebylo zaznamenáno riziko závažných nežádoucích příhod, malignit ani závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod. Výhodou je také nízká frekvence podávání (každých 8 týdnů), která může zlepšit adherenci pacientů k léčbě.

## NOVINKY V LIEČBĚ MALIGNĚHO MELANÓMU

**Urbanček S.**

Odd. dermatovenerologie Nemocnice s poliklinikou, Považská Bystrica, SR

Autor sumarizuje aktuálne modalities na liečbu melanómu. Uvádza hlavné zmeny zahrnuté do 8. verzie AJCC klasifikácie a prežívania podľa aktuálneho stagingu. Upozorňuje na vstup moderných liekov do adjuvantnej terapie a uvádza výsledky štúdií s pembrolizumabom, nivolumabom aj kombinácie dabrafenib + trametinib. Adjuvantná liečba je určená najmä na štádiá III, ale aj IV po resekcií. Sumarizuje prehľad cielenej liečby a imunoterapie metastatického melanómu s mutáciou BRAF a bez mutácie (WT). Uvádza výsledky aktuálnych štúdií na liečbu mozgových metastáz a smery vývoja nových postupov. Zdôrazňuje, že nové terapeutické postupy signifikantne predlžujú 5- a 10-ročné prežívania pacientov. Ponúka súčasný strategický algoritmus liečby BRAF-mutovaných a nemutovaných melanómov. Upozorňuje na nezodpovedané otázky týkajúce sa dĺžky terapie, sekvenčných režimov, absencie biomarkerov a ďalších.



## HIDRADENITIS SUPPURATIVA AKO POTENCIALNE OCHORENIE U NIEKTORÝCH ONKOLOGICKÝCH CHOROB

**Pěč J., Pěčová K., Vorčáková K.**

Dermatovenerologická klinika  
Jesseniova lékařská fakulta v Martine  
Univerzita Komenského v Bratislave  
a Univerzitná nemocnica Martin, SR

Autori analyzujú 250 prípadov chronickej ložiskovej psoriázy liečených biologickou liečbou, u ktorých diagnostikovali 22 prípadov nádorového ochorenia. Takmer vždy išlo o solitárne nádory, ako sú rakovina pankreasu, mozgu, štítnej žľazy, obličiek, močového mechúra, prostaty, prsníka, spino- a bazocelulárne karcinómy kože, malígnym melanóm a iba v jednom prípade akútne myeloidná leukémia. Naproti tomu u pacientov s hidradenitis suppurativa (ťažká forma ochorenia klasifikovaná ako Hurley III) bola v 14 prípadoch diagnostikovaná benígna monoklonálna gamapatia (MGUS), v dvoch prípadoch už s prechodom do mnohobočného myelómu. Všetci uvedení pacienti mali pozitívitu ľahkých reťazcov kappa a lambda, pozitívitu paraproteínu, laktátdehydrogenézy, beta-2 mikroglobulínu, CRP a sérového amyloidu, monoklonálnu gamapatiu IgG aj IgA a v trepanobiopsii kostnej drene bola opakovane verifikovaná 30% infiltrácia plazmocytmi. Všetci pacienti sú dispenzarizovaní a sledovaní dermatológom a hematológom.

## PARANEOPLASTICKÉ SYNDROMY

**Vičíková A.**

I. dermatovenerologická klinika Fakultní  
nemocnice u sv. Anny a Lékařské  
fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Paraneoplastické syndromy predstavujú heterogennú skupinu onemocnení a prejavů vázaných na prítomnosť malignity. Jejich vznik a pruběh je s malignitou časově i klinicky výrazně spojen. Důležitost jejich rozpoznání může mít výrazný vliv na včasnost diagnostiky základního onemocnení a rychlost zavedení kauzální terapie. V přednášce bude obecně pojednáno o základním dělení a blíže zmíněny některé obligátní i fakultativní syndromy.

## SKYRIZI V LÉČBĚ PSORIÁZY – ÚČINNOST, BEZPEČNOST, DÁVKOVÁNÍ

**Rob F.**

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK  
a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnení se systémovým přesahem. Stále probí-

hající výzkum patogeneze psoriázy přinesl v posledních 20 letech velké změny týkající se možnosti její léčby. Identifikace klíčové role interleukinu 23 (IL-23) jako hlavního regulačního cytokinu a potvrzení významu osy IL-23/Th17 v patogenezi psoriázy jsou považovány za poslední průlom ve výzkumu psoriázy a vývoji nových molekul. V současné době jsou schváleny tři inhibitory IL-23 na léčbu chronické ložiskové psoriázy. Posledním schváleným přípravkem je risankizumab (Skyrizi), který byl schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA) v dubnu 2019. Risankizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která se selektivně váže s vysokou afinitou na p19 podjednotku humánního cytokinu IL-23. Účinnost a bezpečnost risankizumabu byla hodnocena u 2109 pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou ve čtyřech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze III (UltMMA-1, UltIMMA-2, IMMhance a IMMvent). Doporučená dávka risankizumabu je 150 mg (tj. dvě 75mg injekce) s. c. v týdnech 0, 4 a následně každých 12 týdnů. Ve studiích UltIMMA-1, 2 byla prokázána superiorita risankizumabu oproti ustekinumabu: odpověď PASI 90 byla v 16. týdnu u 75 % pacientů (v obou studiích) ze skupiny risankizumabu vs. u 5 % (studie UltIMMA-1), resp. 2 % (studie UltIMMA-2) pacientů ze skupiny placebo vs. u 42 %, resp. 48 % pacientů ze skupiny ustekinumabu. V 52. týdnu měli pacienti léčení risankizumabem signifikantně vyšší četnost odpovědí PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA 0/1, sPGA 0, DLQI 0/1 i PSS 0 než nemocní léčení ustekinumabem (např. odpověď PASI 90 byla v 52. týdnu studie UltIMMA-1 dokumentována u 82 % pacientů léčených kontinuálně risankizumabem vs. u 44 % nemocných léčených ustekinumabem, odpověď PASI 100 pak byla zaznamenána u 56 % vs. 21 %). Studie IMMvent prokázala vyšší účinnost risankizumabu oproti adalimumabu – v 16. týdnu činily podíly pacientů s PASI 90 72 % vs. 47 %, s PASI 100 40 % vs. 23 % (ve všech případech  $p < 0,0001$ ). Ve studii IMMhance v 16. týdnu byla odpověď PASI 90 potvrzena u 73 % (risankizumab) vs. 2 % pacientů (placebo) a odpověď PASI 100 u 47 % vs. 1 %. Příznivý vliv risankizumabu byl pozorován rovněž u pacientů s postižením křtice, nehtů či dlaní a plosek. Bezpečnostní profil risankizumabu je konzistentní, srovnatelný s ustekinumabem a nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály.

## ZRIEDKAVÉ FORMY MASTOCYTÓZY U DETÍ A DOSPELÝCH

**Martinásková K.**

Dermatologické oddelenie FNŠP  
J. A. Reimana, Prešov, SR

Mastocytóza je zriedkavým ochorením charakterizovaným zmožením mastocytov v koži aj v iných tkanivách. Môže byť asociovaná s lokálnymi aj celkovými symptómami vrátane flushingu, svrbenia, tvorby pluzgierov, dýchacími ťažkosťami, astmou, aj gastrointestinálnymi problémami až anafylaxiou. Najčastejšou kožnou formou mastocytózy je urticaria pigmentosa – makulopapulózny výsev, ktorý sa objavuje u dojčiat a môže pretrvávať až do adolescentného veku. Typickým a diagnostickým znakom je takzvaný Darierov fenomén (urikariálny pomfus po mechanickom podráždení, niekedy až s tvorbou pluzgiera). Lokalizovaná forma mastocytózy mastocytóm má rovnako typický Darierov príznak s rôznou expresivitou a uvedenými príznakmi z uvoľnenia histamínu po pôsobení provokačných faktorov. Uvedené typy mastocytóz sú benígne, vyžadujú síce špecifické režimové opatrenia, ale zvyčajne neohrozujú pacienta na živote.

Systémová mastocytóza je ochorením zriedkavým, objavuje sa zvyčajne v dospelosti alebo vo veku nad 15 rokov života. Morfológicky sa líši oproti mastocytóze v detskom veku charakteristikou výsevu. Jedná sa o drobný makulopapulózny výsev, ktorý má fialovlividny charakter, často nie je spoznaný, nesvrbí a Darierov fenomén nie je typický. Výsev na koži pretrváva mesiace až roky. Zmierňuje sa iba liečbou už určeného ochorenia. Pri vysokej hladine hladine tryptázy v sére (hodnoty nad 100 až 200 ng/ml) a existencii mutácie KIT D186V protonkogénu je diagnóza systémovej mastocytózy vysoko pravdepodobná. Systémová mastocytóza sa aj v indolentnej forme môže prejavovať ako anafylaktická reakcia na ustípnutie hmyzom alebo závažná obehová reakcia aj s kardiálnymi komplikáciami, aj keď na koži nie sú prítomné žiadne symptómy. Autori uvádzajú v kazuistikách foto dokumentované niektoré zriedkavé formy mastocytóz v útlom detskom veku, klinické obrazy mastocytóz v korelácii s hladinou tryptázy aj asociáciu s inými ochoreniami od kožných po systémove formy, ich doterajšie liečebné postupy aj režimové opatrenia.

V diagnostike systémovej mastocytózy je z pohľadu dermatológa dôležité zhodnotenie klinického obrazu spolu s priebehom a anamnézou, vyšetrenie hladiny sérovej tryptázy, zachytenie KIT D186V mutácie, biopsia kostnej drene na vyšetrenie infiltrácie mastocytmi aj ďalšie vyšetrenia cyto-



genetických aj molekulárnych abnormalít a možných poškodení orgánov vrátane cypenie, poklesu hmotnosti aj osteolytických lézií. V rámci tejto skupiny predstavujú pacienta so zriedkavou koexistenciou systémovej mastocytózy a m. Pringle.

Pri systémovej forme mastocytózy je nutná spolupráca s onkohematológom. Midostaurin ako monoterapia pre pacientov so systémovej mastocytózou je aktuálnou modalitou v liečbe.

## DERMATOONKOLOGICKÉ KAZUISTIKY S MÁLO TYPICKOU KLINICKOU MANIFESTACIĄ

### Tichý M.

Klinika chorob kožných a pohlavných  
Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta  
Univerzity Palackého, Olomouc

Klinický obraz některých nádorů kůže je poměrně charakteristický, takže zkušený dermatolog může na základě klinické morfologie a v některých případech s pomocí dermatoskopického vyšetření nádor správně zařadit. Definitivní klasifikace nádoru, jeho biologické vlastnosti a prognostická kritéria však mohou být vždy stanoveny až s pomocí histopatologického, imunohistochemického, případně molekulárněgenetického vyšetření. Z hlediska správné a včasné diagnostiky jsou problematické léze, které v klinickém obraze imitují jiná onemocnění nenádorové etiologie. V těchto případech může nastat prodleva ve stanovení správné diagnózy a terapie. Do kategorie diagnosticky problematických tumorů patří například pokročilé ulcerující nádory, které zejména v oblasti dolních končetin mohou být snadno považovány za ulcerace jiné etiologie, jak je doloženo na několika konkrétních případech. Úkolem dermatologa je adekvátně vyhodnotit tyto diagnosticky problematické léze a závčas indikovat správně provedenou biopsii.

## CHRONICKÉ ŽILNÍ ONEMOCNĚNÍ A JEHO KOMPLIKACE

### Slonková V.<sup>1</sup>, Vašků V.<sup>1</sup>, Vašků A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno  
<sup>2</sup>Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Chronické žilní onemocnění (CVD – chronic venous disease) představuje závažný zdravotní problém. Jedná se o chronické invalidizující onemocnění, které má výrazný dopad na kvalitu života pacienta. Je definováno jako dlouhodobé morfologické a funkční abnormality žilního

systému, které se projevují symptomy a/nebo známkami vyžadujícími vyšetření a/nebo léčbu. Projevy chronického žilního onemocnění nejlépe popisuje CEAP klasifikace, která kromě klinických příznaků zohledňuje i etiologii, anatomii a patofyziologii choroby. Chronické žilní onemocnění se podle klinických projevů dělí na několik stadií, označených jako stadium C0–C6.

Mezi hlavní rizikové faktory patří genetická predispozice a nezdravý životní styl. Jedná se zejména o nedostatek pohybu, dlouhodobé sezení a stání, sedavé zaměstnání, ale i nedostatek vlákniny. To vše může vést k obezitě, která je dalším významným rizikovým faktorem. Polymorfismy genů matrix metaloproteináz (MMP) mohou hrát důležitou roli v progresi CVD a vzniku žilního bércevého vředu.

CVD může být komplikováno záněty žil (povrchovými i hlubokými), erysipelem, v případě chronických bércevéch ulcerací může vzácně vzniknout i spinocelulární karcinom. Neléčené CVD vede velmi často ke vzniku flebolymfedému.

Chronické žilní onemocnění je proto třeba léčit včas. Pacienti by měli být léčeni již od časných stadií onemocnění. V budoucnu genetický screening pomůže rozlišit pacienty s CVD s vysokým rizikem vzniku bércevého vředu a pacienty s pomalým hojením ulcerace, a tím individualizovat léčebný plán u každého pacienta. Detekce rizikových variant genů může vést k rychlejšímu zavedení preventivních opatření a včasné léčbě pacientů s CVD, a může tak zabránit vzniku bércevéch vředů a výrazně zlepšit kvalitu života pacientů.

## SOUBOR NAŠICH NEMOCNÝCH S CTCL LÉČENÝCH BEXAROTENEM AKTUÁLNĚ

### Fialová P., Vašků V.

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Primární kožní lymfomy (PCL – primary cutaneous lymphomas) patří do skupiny ne Hodgkinsonských lymfomů a jsou charakterizované přítomností klonálních T- nebo B-buněk v kůži. Primární kožní T-buněčné lymfomy (CTCL) jsou relativně vzácná lymfoproliferativní chronická onemocnění, která mají při obvyklém průběhu tendenci k mimokožnímu šíření s postižením lymfatických uzlin, orgánů a krve. Nejčastějším typem CTCL je mycosis fungoides (MF), představuje asi 60 % CTCL. Leukemickou variantou CTCL je Sézaryho syndrom (SS), vzácné onemoc-

nění s agresivním průběhem. V současné době jsou kožní T-lymfomy nevléčitelné. Strategie léčby vychází z přesně stanovené diagnózy podtypu CTCL a řídí se zejména stadiem onemocnění. Léčebné modalities, které se využívají u pacientů s CTCL, lze rozdělit na léčbu cílenou na kůži (SDT, skin directed therapy), systémovou léčbu (BRMs, biologic response modifiers), cytotoxickou terapii a kombinované léčebné postupy. Bexaroten je syntetický specifický retinoid (retinoid 3. generace) s vysokou afinitou k jadernému receptoru typu X. Byl speciálně vyvinut pro léčbu CTCL, proto je jeho užití v ČR schváleno pouze pro léčbu CTCL a je podle SPC indikován jako systémová léčba druhé volby u pokročilých stadií CTCL u pacientů, u nichž selhala alespoň jedna předchozí systémová terapie. V prezentaci je popsán soubor pacientů s CTCL, kteří byli či jsou léčeni na naší klinice bexarotemem v monoterapii nebo v kombinované léčbě.

## OBTÍŽNĚ DIAGNOSTIKOVATELNÉ KOŽNÍ TUMORY

### Drlík L.

Dermatovenerologické oddělení  
Nemocnice Šumperk  
Dermatologická ambulance Mohelnice

V přednášce jsou popisovány případy pacientů se vzácnými tumory, kteří byli v našich ambulancích léčeni v posledních letech. Jedná se o tyto nozologické jednotky a kolizní nálezy: leiomyosarkom, pleomorfní leiomyosarkom, liposarkom, dediferencovaný liposarkom, spinocelulární karcinom v epidermoidní cystě, kolize lentigo maligna melanomu a bazaliomu, pigmentovaný spinocelulární karcinom a agminátní pigmentovaný morbus Bowen. Zásadní pro stanovení diagnózy při necharakteristickém klinickém, ev. dermatoskopickém nálezu bylo histologické, případně imunohistochemické vyšetření.

## BIOSIMILARS V DERMATOLOGII

### Březinová E.

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Biologická terapie je vysoce účinná systémová léčba, která nabývá na významu nejen v dermatologii. Na trhu se kromě originálních léčivých přípravků objevují i tzv. biosimilars. Biosimilární přípravek obsahuje molekulu s vlastnostmi srovnatelnými s molekulou prověřenou dlouhodobou klinickou praxí. Vývoj biosimilars je systematický a robustní proces zahrnující



dvě klíčové fáze: vývoj srovnatelné molekuly a potvrzení biosimilarity.

Výrobou molekuly s chemicko-fyzikálními a biologickými vlastnostmi srovnatelnými s originálním přípravkem, potvrzením srovnatelné farmakokinetiky a farmakodynamiky a účinnosti a bezpečnosti v senzitivní klinické studii dosáhneme biosimilárního přípravku, který můžeme považovat za stejně kvalitní, účinný a bezpečný jako je originál.

Variabilita biosimilárního přípravku musí být v rozsahu variability referenčního přípravku.

V současnosti je v České republice zaregistrováno devět účinných látek se schválenou úhradou pro biologickou terapii plakové psoriázy – infliximab, etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, brodalumab, ixekizumab, guselkumab, risankizumab. Biosimilární přípravky existují v případě infliximabu, etanerceptu, adalimumabu.

Biosimilars jsou přínosem pro všechny součásti zdravotního systému, neboť zvyšují dostupnost biologické léčby, vyvíjí tlak na inovace, generují finanční úspory nárůstem konkurence.

*Přednáška byla sponzorována firmou Sandoz.*

## KOŽNÍ PROBLEMATIKA U PACIENTŮ S IBD – MIMOSTŘEVNÍ PROJEVY VS. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY

**Nováková M., Svobodová K., Hercogová J.**

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha  
Dermatovenerologická ambulance, IKEM, Praha

Mezi idiopatické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel disease) patří dvě nozologické jednotky – Crohnova choroba (CD – Crohn's disease) a ulcerózní kolitida (UC – ulcerative colitis). Kromě trávicího traktu jsou často postiženy i další tkáně. Mimostřevní projevy neboli extraintestinální manifestace mohou být jednou z prvních známek onemocnění. Kůže je jedním z nejčastěji postižených orgánů. Ke kožním projevům řadíme specifické (metastatické) léze, reaktivní procesy a asociované choroby. U pacientů s IBD se také setkáváme s problematikou dermatóz v okolí stomie, vzácněji pak dermatóz z malabsorpce či malnutrice. Důležité jsou také dermatózy vzniklé v důsledku léčby

IBD, které se vyskytují až u 20 % pacientů. V prezentaci se budu věnovat i novinkám v léčbě IBD (ustekinumab, tofacitinib) a třem zásadním otázkám:

1. Mají pacienti s IBD zvýšené riziko vzniku kožních nádorů?
2. Zvyšuje imunosupresivní léčba u pacientů s IBD riziko vzniku kožních nádorů?
3. Zvyšuje biologická léčba u pacientů s IBD riziko vzniku kožních nádorů?

Naše klinika se podílí na dermatologické péči o pacienty s IBD, kteří jsou léčeni na Gastroenterologickém oddělení v Klinickém centru ISCare pod vedením prof. MUDr. Milana Lukáše, CSc.

## DUPILUMAB V LÉČBĚ ATOPICKÉ DERMATITIDY – NAŠE ZKUŠENOSTI

**Nečas M.**

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Atopická dermatitida je velmi časté zánětlivé kožní onemocnění, které výrazným způsobem negativně ovlivňuje kvalitu života a jehož incidence u nás stále narůstá. Základním předpokladem rozvoje atopické dermatitidy je genetická predispozice a s ní související porucha kožní bariéry, dalšími aspekty jsou imunologická dysbalance, hyperreaktivita na zevní podněty a neurovegetativní labilita. Vlivy zevního prostředí včetně alergenů často fungují jako spouštěče tohoto onemocnění. Nezbytná jsou proto preventivní opatření, identifikace a odstranění provokačních faktorů a v neposlední řadě též důkladné poučení pacienta. Vlastní léčba musí být komplexní, kombinovaná, ale zároveň diferencovaná a individualizovaná. Odvíjí se především od závažnosti atopické dermatitidy. Recentně máme k dispozici velmi účinnou léčbu v podobě biologika s názvem dupilumab. Je to lidská monoklonální protilátka třídy IgG4, která se specificky váže na  $\alpha$  podjednotku receptoru pro interleukiny 4 a 13 a blokuje tak účinek obou těchto interleukinů, jež hrají zásadní roli v patogenezi atopické dermatitidy. Dupilumab je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy (SCORAD > 50, EASI > 21) po selhání alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikoidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance či kontraindikace

ce. Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg (dvě injekce po 300 mg), následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. Dupilumab lze používat s lokálními kortikoidy nebo bez nich. Mohou být použity také lokální inhibitory kalcineurinu, které by však měly být vyhrazeny pouze pro problémové oblasti, jako jsou obličej, krk, intertriginózní oblast a oblast genitálií. Do současné doby jsme léčbu dupilumabem zahájili u 5 pacientů (3 muži, 2 ženy), jejichž průměrný věk je 45 let, a průměrné vstupní EASI bylo 36,88. Již po 4 týdnech léčby došlo u 4 pacientů k výraznému zlepšení (u 5. pacientky byla léčba zahájena recentně, a efekt léčby po 4 týdnech tedy zatím nelze vyhodnotit) s poklesem průměrného EASI na 13,55. Dlouhodobější efekt dupilumabu lze hodnotit zatím pouze u pacientky č. 1, u které došlo k poklesu EASI z úvodní hodnoty 44 po 6měsíční léčbě na hodnotu 2. Léčbu dupilumabem snášeli všichni pacienti velmi dobře, neobjevily se žádné závažné nežádoucí účinky ani posuny v laboratorních hodnotách. Prozatím pouze u dvou pacientů se objevily v průběhu léčby oční komplikace.

Zdá se, že dupilumab představuje po mnoha letech první skutečně účinnou a bezpečnou možnost léčby pacientů se závažnou atopickou dermatitidou.

## NOVINKY V PATOFYZIOLOGII ZÁNĚTLIVÝCH ONEMOCNĚNÍ

**Vašků A.<sup>1</sup>, Vašků V.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

<sup>2</sup>I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Cílem přednášky je přispět k objasnění příspěvku obezity jako nositelky chronického zánětu k endofenotypům psoriázy. Na základě analýzy dat souboru 124 pacientů s psoriázou jsme prokázali, že BMI je signifikantně asociován nejen se známými komorbiditami psoriázy, jako jsou kardiovaskulární onemocnění a diabetes, ale také s některými charakteristikami dědičnosti psoriázy. Výsledky jsou prezentovány jako klinický kontext přítomnosti chronického zánětu ve světle nových poznatků o stavu psychoneuroimunoendokrinní regulace u zánětlivých a autoimunitních nemocí.



# Kalendář dermatovenerologických akcí 2020

Akce pořádané Českou akademií dermatovenerologie, na které je možné žádat o cestovní grant (k rukám prim. MUDr. Miroslava Nečase, Ph.D.: miroslav.necas@fnusa.cz). Podmínkou získání grantu je aktivní účast, dedikace grantu ČADV a následné zveřejnění odborného sdělení v časopise Česká dermatovenerologie.

**10.–12. 1. 2020**

## **23. LIPOVSKÉ DNY – LIPOVSKÉ DERMATOVENEROLOGICKÉ FÓRUM 2020**

Místo konání: **Schrothovy léčebné lázně,  
Dolní Lipová**  
Pořadatel: **ČDS ve spolupráci s Klinikou nemocí  
kožních a pohlavních Lékařské fakulty Univerzity  
Karlovy Hradec Králové a Lázně Lipová**  
Kontakt: [derm.cz](http://derm.cz)

**16. 1. 2020**

## **ODBORNÝ SEMINÁŘ KOŽNÍHO ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA**

Místo konání: **posluchárna Domova sester  
Fakultní nemocnice Ostrava**  
Pořadatel: **Kožní oddělení Fakultní nemocnice  
Ostrava**  
Kontakt: [jana.glettova@fno.cz](mailto:jana.glettova@fno.cz)

**10.–14. 2. 2020**

## **ZÁKLADY DERMATOVENEROLOGIE – POVINNÝ KURZ PŘED ZKOUŠKOU PO KMENI**

Místo konání: **Hradec Králové, Klinika nemocí  
kožních a pohlavních Lékařské fakulty Univerzity  
Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové**  
Pořadatel: **Klinika nemocí kožních a pohlavních  
Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Lékařské  
fakulty Hradec Králové**  
Kontakt: [miloslav.salavec@fnhk.cz](mailto:miloslav.salavec@fnhk.cz)

**10. 2. 2020**

## **DERMATOLOGICKÝ UPDATE 2020**

Místo konání: **Cubex Centrum, Praha 4**  
Pořadatel: **Česká dermatovenerologická společnost  
ČLS JEP**  
Kontakt: [derm.cz](http://derm.cz)

**19. 2. 2020**

## **REGIONÁLNÍ SETKÁNÍ DERMATOVENEROLOGŮ**

Místo konání: **Petrof, Hradec Králové**  
Pořadatel: **Klinika nemocí kožních a pohlavních  
Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci  
Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové**  
Kontakt: [miloslav.salavec@fnhk.cz](mailto:miloslav.salavec@fnhk.cz)

**27. 2. 2020**

## **202001101 KURZ – REPETITORIUM KOŽNÍCH ZHOUBNÝCH NÁDORŮ PRO PRAXI**

Místo konání: **Hotel ILF, Budějovická 15, Praha 4**  
Pořadatel: **Katedra dermatovenerologie IPVZ**  
Kontakt: [www.ipvz.cz](http://www.ipvz.cz)

**20.–24. 3. 2020**

## **2020 AAD ANNUAL MEETING**

Místo konání: **Washington DC, USA**  
Pořadatel: **American Academy of Dermatology**  
Kontakt: [www.aad.org](http://www.aad.org)

**13.–14. 3. 2020**

## **JARNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE**

Místo konání: **Pizeň, Bioptická laboratoř**  
Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie,  
Dermatovenerologická klinika 2. lékařská fakulta  
Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce**  
Kontakt: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

**26. 3. 2019**

## **KONFERENCE KE 100. VÝROČÍ ČASOPISU ČESKOSLOVENSKÁ DERMATOVENEROLOGIE**

Místo konání: **sídlo primátora hl. m. Prahy**  
Pořadatel: **Česká dermatovenerologická společnost  
ČLS JEP**  
Kontakt: [derm.cz](http://derm.cz)

**26. 3. 2020**

## **ODBORNÝ SEMINÁŘ KOŽNÍHO ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA**

Místo konání: **posluchárna Domova sester Fakultní  
nemocnice Ostrava**  
Pořadatel: **Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava**  
Kontakt: [jana.glettova@fno.cz](mailto:jana.glettova@fno.cz)

**27. 3. 2020**

## **202001102 KURZ – GRANULOMATÓZNÍ ONEMOCNĚNÍ V PRAXI Z POHLEDU DERMATOHISTOPATOLOGA, DERMATOLOGA A PNEUMOLOGA**

Místo konání: **Hotel ILF, Budějovická 15, Praha 4**  
Pořadatel: **Katedra dermatovenerologie IPVZ**  
Kontakt: [www.ipvz.cz](http://www.ipvz.cz)





**2. 4. 2020**

**202001105 KURZ – DERMATOSKOPIE V PRAXI**

Místo konání: **Hotel ILF, Budějovická 15, Praha 4**  
Pořadatel: **Katedra dermatovenerologie IPVZ**  
Kontakt: [www.ipvz.cz](http://www.ipvz.cz)

**3. 4. 2020**

**202001103 KURZ – DĚTSKÁ DERMATOVENEROLOGIE NEJEN PRO DERMATOLOGY: PROJEVY ALERGIÍ V DĚTSKÉM VĚKU**

Místo konání: **Hotel ILF, Budějovická 15, Praha 4**  
Pořadatel: **Katedra dermatovenerologie IPVZ**  
Kontakt: [www.ipvz.cz](http://www.ipvz.cz)

**3.–4. 4. 2020**

**XXI. SJEZD SDRUŽENÍ AMBULANTNÍCH DERMATOLOGŮ ČR**

Místo konání: **Kongresové centrum Pardubice**  
Pořadatel: **SAD ČR**  
Kontakt: [www.sadcr.com](http://www.sadcr.com)

**8. 4. 2020**

**PRAŽSKÝ KAZUISTICKÝ SEMINÁŘ**

Místo konání: **Praha**  
Pořadatel: **pražské kliniky a oddělení**  
Kontakt: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [jiri.stork@vfncz.cz](mailto:jiri.stork@vfncz.cz), [dermasec@fnkv.cz](mailto:dermasec@fnkv.cz)

**16. 4. 2020**

**14. ZÁPADOČESKÝ DERMATOLOGICKÝ SEMINÁŘ**

Místo konání: **Fakultní nemocnice Plzeň-Bory, pavilon č. 6 a pavilon č. 4**  
Pořadatel: **Dermatovenerologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň**  
Kontakt: [kozniklinika@fnplzen.cz](mailto:kozniklinika@fnplzen.cz)

**21. 4. 2020**

**DERMATOLOGICKÝ SEMINÁŘ KRAJE VYSOČINA**

Místo konání: **hotel Rytířsko u Jihlavy**  
Pořadatel: **Kožní oddělení nemocnice Jihlava, JIMEA**  
Kontakt: [znevoralova@atlas.cz](mailto:znevoralova@atlas.cz)

**22. 4. 2020**

**202001104 KURZ – LABORATORNÍ METODY PRO DERMATOVENEROLOGII**

Místo konání: **Hotel ILF, Budějovická 15, Praha 4**  
Pořadatel: **Katedra dermatovenerologie IPVZ**  
Kontakt: [www.ipvz.cz](http://www.ipvz.cz)

**24. 4. 2020**

**KRAJSKÁ DERMATOVENEROLOGICKÁ KONFERENCE**

Místo konání: **Ústí nad Labem, Masarykova nemocnice, o.z.**  
Pořadatel: **Kožní oddělení Krajské zdravotní, a.s., Masarykova nemocnice, o.z.**  
Kontakt: [monika.sorfova@kzcr.eu](mailto:monika.sorfova@kzcr.eu)

**30. 4.–2. 5. 2020**

**16TH EADV SPRING SYMPOSIUM**

Místo konání: **Porto (Portugalsko)**  
Pořadatel: **European Academy of Dermatology and Venereology**  
Kontakt: [www.eadv.org](http://www.eadv.org)

**11. 5. 2020**

**20. EVROPSKÝ DEN MELANOMU V ČR**

Místo konání: **ambulance dermatovenerologů ČR**  
Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce**  
Kontakt: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

**15.–16. 5. 2020**

**26. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES**

Místo konání: **Praha, hotel Pyramida**  
Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce**  
Kontakt: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu), [www.dermasympozium.cz](http://www.dermasympozium.cz)

**21. 5. 2020**

**ODBORNÝ SEMINÁŘ KOŽNÍHO ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA**

Místo konání: **posluchárna Domova sester Fakultní nemocnice Ostrava**  
Pořadatel: **Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava**  
Kontakt: [jana.glettova@fno.cz](mailto:jana.glettova@fno.cz)

**3. 6. 2020**

**REGIONÁLNÍ SETKÁNÍ DERMATOVENEROLOGŮ**

Místo konání: **Petrof, Hradec Králové**  
Pořadatel: **Klinika nemocí kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové**  
Kontakt: [miloslav.salavec@fnhk.cz](mailto:miloslav.salavec@fnhk.cz)





**11.-13. 6. 2020**

**20TH ESPD ANNUAL MEETING**

Místo konání: **Vídeň (Rakousko)**

Pořadatel: **European Society for Pediatric Dermatology**

Kontakt: [www.espd.info/espd2020](http://www.espd.info/espd2020)

**11.-13. 6. 2020**

**XVI. KONGRES SLOVENSKÉ DERMATOVENEROLOGICKÉ SPOLEČNOSTI + ČESKÉ DERMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI**

Místo konání: **hotel Patria, Štrbské Pleso**

Pořadatel: **SDVS, ČDS**

Kontakt: [buchvald@nexta.sk](mailto:buchvald@nexta.sk)

**17.-21. 8. 2020**

**ZÁKLADY DERMATOVENEROLOGIE – POVINNÝ KURZ PŘED ZKOUŠKOU PO KMENI**

Místo konání: **Praha, Dermatovenerologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce**

Kontakt: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.lf2.cuni.cz](http://www.lf2.cuni.cz)

**4. 9. 2020**

**KONFERENCE PSYCHODERMATOLOGIE**

Místo konání: **Zámek Kunín**

Pořadatel: **Kožní oddělení, Nemocnice Nový Jičín a. s.**

Kontakt: [marie.selerova@nnj.agel.cz](mailto:marie.selerova@nnj.agel.cz)

**15. 9. 2020**

**DERMATOLOGICKÝ SEMINÁŘ KRAJE VYSOČINA**

Místo konání: **hotel Rytířsko u Jihlavy**

Pořadatel: **Kožní oddělení nemocnice Jihlava, JIMEA**

Kontakt: [znevoralova@atlas.cz](mailto:znevoralova@atlas.cz)



**16. 9. 2020**

**REGIONÁLNÍ SETKÁNÍ DERMATOVENEROLOGŮ**

Místo konání: **Petrof, Hradec Králové**

Délka trvání: **4 hodiny**

Pořadatel: **Klinika nemocí kožních a pohlavních, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice**

Kontakt: [miloslav.salavec@fnhk.cz](mailto:miloslav.salavec@fnhk.cz)

**16.-17. 9. 2020**

**4. NÁRODNÍ VENEROLOGICKÝ KONGRES**

Místo konání: **Hradec Králové, Petrof Gallery**

Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Klinika nemocí kožních a pohlavních Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové**

Kontakt: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)



**17. 9. 2020**

**ODBOBNÝ SEMINÁŘ KOŽNÍHO ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA**

Místo konání: **posluchárna Domova sester Fakultní nemocnice Ostrava**

Pořadatel: **Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava**

Kontakt: [jana.glettova@fno.cz](mailto:jana.glettova@fno.cz)

**21.-25. 9. 2020**

**ZÁKLADY DERMATOVENEROLOGIE – POVINNÝ KURZ PŘED ZKOUŠKOU PO KMENI**

Místo konání: **Hradec Králové, Klinika nemocí kožních a pohlavních Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové**

Kontakt: [miloslav.salavec@fnhk.cz](mailto:miloslav.salavec@fnhk.cz)

**10. 10. 2020**

**JAK LÉČÍM JÁ**

Místo konání: **Ústí nad Labem**

Pořadatel: **Kožní sanatorium s.r.o., Ústí nad Labem**

Kontakt: [duchkova@koznisanatorium.cz](mailto:duchkova@koznisanatorium.cz)

**16. 10. 2020**

**KONFERENCE DĚTSKÉ DERMATOLOGIE**

Místo konání: **Praha**

Pořadatel: **Sekce dětské dermatologie ČDS ČLS JEP**

Kontakt: [buckova.hana@fnbrno.cz](mailto:buckova.hana@fnbrno.cz)

**TERMÍN BUDE UPŘESNĚN**

**PODZIMNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE**

Místo konání: **Pižň, Biopická laboratoř**

Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce**

Kontakt: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

**28. 10.-1. 11. 2020**

**29TH EADV CONGRESS**

Místo konání: **Vídeň (Rakousko)**

Pořadatel: **European Academy of Dermatology and Venereology**

Kontakt: [www.eadv.org](http://www.eadv.org)

**6. 11. 2020**

**14. KONFERENCE AKNÉ A OBLIČEJOVÉ DERMATÓZY**

Místo konání: **Hotel Holiday Inn, Brno**

Pořadatel: **Sekce Akné a obličejové dermatózy ČDS**

Kontaktní osoba: [znevoralova@atlas.cz](mailto:znevoralova@atlas.cz)



**18. 11. 2020  
REGIONÁLNÍ SETKÁNÍ DERMATOVENEROLOGŮ**

Místo konání: **Petrof, Hradec Králové**  
Pořadatel: **Klinika nemocí kožních a pohlavních, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice**  
Kontakt: [miloslav.salavec@fnhk.cz](mailto:miloslav.salavec@fnhk.cz)

**18. 11. 2020  
VEČER DERMATOVENEROLOGICKÉ KLINIKY A ODDĚLENÍ KLINICKÉ FARMAKOLOGIE**

Místo konání: **Pižeň, Šafránkův pavilon Univerzity Karlovy**  
Pořadatel: **Spolek lékařů v Plzni, Dermatovenerologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň**  
Kontakt: [kozniklinika@fnplzen.cz](mailto:kozniklinika@fnplzen.cz)

**24. 11. 2020  
DERMATOLOGICKÝ SEMINÁŘ KRAJE VYSOČINA**

Místo konání: **hotel Rytířsko u Jihlavy**  
Pořadatel: **Kožní oddělení nemocnice Jihlava, JIMEA**  
Kontakt: [policarovam@nemji.cz](mailto:policarovam@nemji.cz)

**26. 11. 2020  
ODBOBNÝ SEMINÁŘ KOŽNÍHO ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA**

Místo konání: **posluchárna Domova sester Fakultní nemocnice Ostrava**  
Pořadatel: **Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava**  
Kontakt: [jana.glettova@fno.cz](mailto:jana.glettova@fno.cz)

**4. 12. 2020  
XIII. MIKULÁŠSKÁ KONFERENCE V PODJEŠTĚDÍ**

Místo konání: **Liberec**  
Pořadatel: **Klinika nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Everesta, s.r.o.**  
Kontakt: [jan.janatka@everesta.cz](mailto:jan.janatka@everesta.cz); [lenka.springlova@galenoderma.com](mailto:lenka.springlova@galenoderma.com)

## Pro rezidenty – termíny zkoušek

**ZKOUŠKY PO KMENI V ROCE 2020 (PŘEDBĚŽNÉ)**

Fakulta	Jarní termín	Podzimní termín
1. LF UK Praha	14. 4.	6. 10.
2. LF UK Praha	14. 4.	21. 10.
3. LF UK Praha	16. 3.	21. 9.
LF UK Plzeň	17. 2.	5. 10.
LF UK Hradec Králové	16. 4.	8. 10.
LF MU Brno	20. 4.	zatím nedodán
LF UP Olomouc	24. 2.	19. 10.
LF OU Ostrava	14. 4.	20. 10.

**ATESTACE Z DERMATOVENEROLOGIE 2020  
25.–26. 5. 2020**

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY BRNO**

Místo konání: **Brno, Dermatovenerologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice USA**  
Kontakt: [vladimir.vasku@fnusa.cz](mailto:vladimir.vasku@fnusa.cz)

**23.–25. 11. 2020  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY HRADEC KRÁLOVÉ**

**22. 10. 2020 PŘEDATESTAČNÍ TEST**  
Místo konání: **Hradec Králové, Klinika nemocí kožních a pohlavních Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové**  
Kontakt: [miloslav.salavec@fnhk.cz](mailto:miloslav.salavec@fnhk.cz)

**MÍSTA ATESTACÍ Z DERMATOVENEROLOGIE 2021–2027 (PŘEDBĚŽNÉ)**

Rok	Jarní termín	Podzimní termín
2021	3. LF UK Praha	1. LF UK Praha
2022	LF UP Olomouc	LF UO Ostrava
2023	LF UK Plzeň	2. LF UK Praha
2024	LF MU Brno	LF UK Hradec Králové
2025	3. LF UK Praha	1. LF UK Praha
2026	LF UP Olomouc	LF UO Ostrava
2027	LF UK Plzeň	2. LF UK Praha

Portál moderní dermatologie pro laickou veřejnost: [WWW.DERMANET.CZ](http://WWW.DERMANET.CZ)

Portál pro odbornou veřejnost: [WWW.DERMANET.EU](http://WWW.DERMANET.EU)





# Otázky k tématu Cílená protizánětlivá a protinádorová léčba

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

**1. Cílená léčiva se využívají v terapii:**

- a) nádorů
- b) zánětů kůže a kožních adnex
- c) imunitně podmíněných nemocí
- d) A + C

**2. Mezi rizika cílené léčby patří zejména zvýšené riziko:**

- a) depresí
- b) nespecifických střevních zánětů
- c) infekcí
- d) nádorů

**3. Monoklonální protilátka, jejíž název končí -umab, je:**

- a) chimérická
- b) humánní
- c) humanizovaná
- d) je to fúzní protein

**4. Před zahájením léčby TNF- $\alpha$  je třeba:**

- a) vyloučit hepatitidu
- b) provést rtg plic
- c) odeslat pacienta na endokrinologii
- d) vyloučit latentní tuberkulózu

**5. Avelumab je indikován v terapii:**

- a) maligního melanomu
- b) bazocelulárního karcinomu
- c) karcinomu z Merkelových buněk
- d) systémového lupus erythematoses

**6. Hodnocení tíže atopické dermatitidy při léčbě dupilumabem se provádí škálou:**

- a) NAPSI
- b) EASI
- c) SCORAD
- d) DLQI

**7. Cílené léčivo testované v graviditě je/jsou:**

- a) etanercept
- b) adalimumab
- c) certulizumab
- d) infliximab

**8. Mezi inhibitory interleukinů patří:**

- a) sekukinumab
- b) brodalumab
- c) pembrolizumab
- d) omalizumab

**9. Vemurafenib je:**

- a) indikován v terapii melanomu
- b) inhibitor fosfodiesterázy
- c) inhibitor tyrosinázy Bcr-Abl
- d) indikován v terapii pokročilého bazocelulárního karcinomu

**10. Mezi malé molekuly patří:**

- a) dabrafenib
- b) vismodegib
- c) etanercept
- d) infliximab

**11. Omalizumab je indikován u:**

- a) chronické kopřivky trvající déle než 3 měsíce
- b) chronické spontánní kopřivky
- c) kryopyrin asociovaných periodických syndromů
- d) makroskopické polyangiitidy

**12. V léčbě psoriázy u dětí starších 4 let lze použít:**

- a) ustekinumab
- b) adalimumab
- c) certulizumab
- d) etanercept

**13. Intravenózně se podává/ají:**

- a) ixekizumab
- b) brodalumab
- c) infliximab
- d) etanercept

**14. Úprava dávky podle hmotnosti je nutná u:**

- a) etanerceptu
- b) certulizumabu
- c) adalimumabu
- d) ustekinumabu

**15. U pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou lze podávat:**

- a) guselkumab
- b) risankizumab
- c) ixekizumab
- d) adalimumab

**16. Perorálně se podávají:**

- a) etanercept
- b) apremilast
- c) omalizumab
- d) trametinib

**17. V léčbě hidradenitis suppurativa se používá:**

- a) ixekizumab
- b) sekukinumab
- c) brodalumab
- d) adalimumab

**18. Mezi inhibitory TNF- $\alpha$  patří:**

- a) omalizumab
- b) etanercept
- c) infliximab
- d) certulizumab

**19. Během léčby anti-TNF- $\alpha$  je třeba:**

- a) jednou za půl roku provést rtg plic
- b) jednou ročně provést oční vyšetření
- c) jednou ročně provést Quantiferon Gold test
- d) jednou za půl roku vyšetřit autoprotilátky

**20. Cílená léčba psoriázy je indikována u:**

- a) PASI 10, BSA 10, DLQI 10
- b) PASI nad 10, BSA nad 10 a předchozí léčba cyklosporinem
- c) předchozí léčba metotrexátem
- d) ani jedna z možností

**Řešení testu z čísla 3/2019:**

1ac, 2bcd, 3a, 4a, 5abcd, 6cd, 7abc, 8 žádná  
odpověď není správná, 9b, 10cd, 11bd, 12a,  
13c, 14c, 15d, 16d, 17c, 18c, 19c, 20 žádná  
odpověď není správná

**Vítězové testu 3/2019:**

MUDr. Anna Nováková  
MUDr. Simona Vachatová  
MUDr. Kateřina Dlabolová

**Vážení kolegové,**

**své odpovědi zasílejte nejpozději do 31. 1. 2020 na adresu dermatology@bulovka.cz.  
Tři nejrychlejší řešitelé získají registraci na 26. národní dermatologický kongres.**

### Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 4/2019

Vážení čtenáři,

dle platného Stavovského předpisu České lékařské komory č. 16, § 5 přílohy č. 1, bylo vědomostnímu testu České dermatovenerologie přiděleno v systému kontinuálního vzdělávání lékařů ocenění dva kredity, které získáte zodpovězením otázek. Správné odpovědi zakroužkujte.

Otázka 1	a	b	c	d	Otázka 6	a	b	c	d	Otázka 11	a	b	c	d	Otázka 16	a	b	c	d
Otázka 2	a	b	c	d	Otázka 7	a	b	c	d	Otázka 12	a	b	c	d	Otázka 17	a	b	c	d
Otázka 3	a	b	c	d	Otázka 8	a	b	c	d	Otázka 13	a	b	c	d	Otázka 18	a	b	c	d
Otázka 4	a	b	c	d	Otázka 9	a	b	c	d	Otázka 14	a	b	c	d	Otázka 19	a	b	c	d
Otázka 5	a	b	c	d	Otázka 10	a	b	c	d	Otázka 15	a	b	c	d	Otázka 20	a	b	c	d

Titul, křestní jméno, příjmení: .....

Ulice, ČP: .....

Město: .....

PSC: .....

Pracoviště: .....

Obor: .....

Telefon, e-mail: .....

Vyplněný odpovědní lístek oskenujte a zašlete elektronicky na adresu:

dermatology@bulovka.cz

**Všechny tyto položky jsou povinné.**

Představujeme publikaci

# Klinická dermatovenerologie

## 1. a 2. díl



Klinická dermatovenerologie (Jana Hercogová et al.) představuje oborovou česko-slovenskou učebnici bezprecedentního rozsahu. „Možná by se mohlo zdát, že vydávat knihu v češtině a slovenštině v době, kdy si lze pořídit jakoukoli mezinárodní učebnici, je přežitkem. Mladí kolegové, rezidenti, mne ale přesvědčili, že k atestaci potřebují znát terminologii v českém jazyce. Navíc v našich zemích začíná pracovat stále více cizinců,“ říká k vydání knihy její editorka Jana Hercogová. Cílem autorského kolektivu bylo podle ní vytvořit základní učebnici, která bude pokrývat celou šíři oboru dermatovenerologie a bude srovnatelná se zahraničními publikacemi co do obsahu i formy. Obsah knihy vychází z velkých mezinárodních učebnic, vzorem byla zejména Fitzpatrick's dermatology in general medicine.

„Snažili jsme se nevynechat žádné aktuální téma, proto jsou zahrnuty poznatky jak ze základního výzkumu, tak podrobná klinická data, včetně v učebnicích dosud nepublikovaných témat (genetika, imunologie, molekulární diagnostika, dermatózy u vybraných skupin pacientů, transplantace, kůže a terorismus, dermatoskopie, trichoskopie, historie dermatovenerologie),“ dodává editorka Jana Hercogová.

**Autoři: Jana Hercogová et al.**

**Doporučená cena 3000 Kč**

Při objednání na **knihy.cz** sleva 10%

**MEDICAL  
SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR  
a pořadatel kongresů, konferencí a sympozií

**mf**  
MLADÁ FRONTA

