

Česká dermato- venerologie



2015/4

TÉMA
ČÍSLA

Lymfedém

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Kurz dermatologické
angiologie

str. 228

NOVINKY V TERAPII

Atopická dermatitida
– co nového v roce 2015

str. 238

DERMATOLOGIE - STUDIE

Desetiletá zkušenost
s biologickou (cílenou)
léčbou psoriázy

str. 244

KAZUISTIKA

Mycosis fungoides

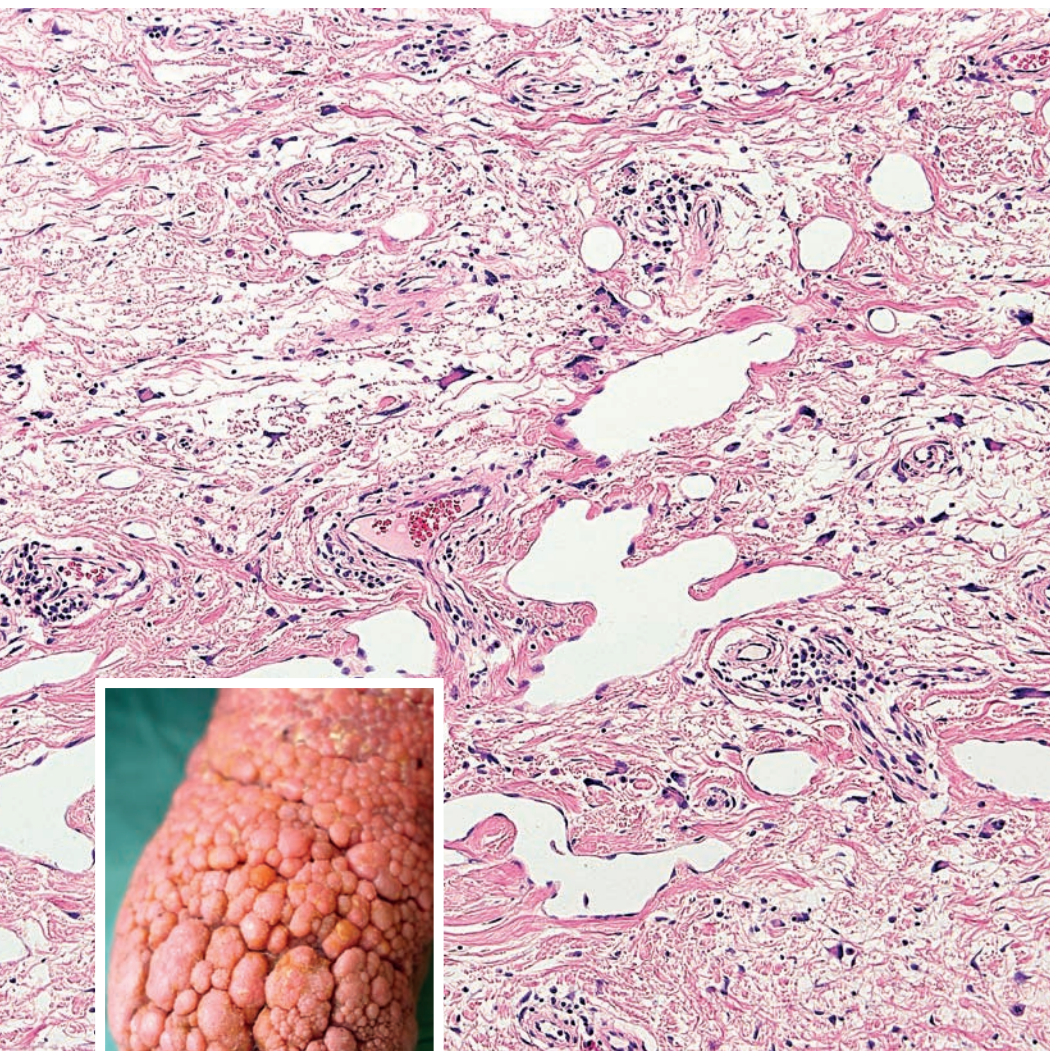
str. 255

VĚDOMOSTNÍ TEST

hodnocený
dvěma kredity
České lékařské komory

str. 269

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



LYMFEDÉM - HISTOLOGICKÝ
A KLINICKÝ OBRAZ (VERRUCOSIS
LYMPHOSTATICA)

PARTNEREM TOHOTO VYDÁNÍ JE:



Přípravek Cosentyx[®] je indikován k léčbě středně těžké až těžké plakové psoriázy dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.¹



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Zkrácená informace Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru • **Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje secukinumabum 150 mg v 1 ml. **Indikace:** Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. * Přípravek Cosentyx, samotný nebo v kombinaci s metotrexátem, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u nichž se nedostavila adekvátní odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky. Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, kteří nedostatečně reagovali na konvenční léčbu. * **Dávkování:** Ložisková psoriáza: Doporučená dávka je 300 mg secukinumabu ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2 a 3, následovaná měsíční udržovací dávkou od týdne 4. Každá dávka 300 mg je podána ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg. * Psoriatická artritida: U pacientů se současně přítomnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou nebo u pacientů nedostatečně odpovídajících na anti TNF α (IR), je doporučená dávka 300 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2 a 3, následovaná měsíční udržovací dávkou od týdne 4. U ostatních pacientů je doporučená dávka 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2 a 3, následovaná měsíční udržovací dávkou od týdne 4. * **Kontraindikace:** Těžké reakce z přecitlivělosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění/varování:** Opatrnosti je zapotřebí, pokud se uvažuje o použití přípravku Cosentyx u pacientů s chronickou infekcí nebo opakovanou infekcí v anamnéze. Pacienti je nutné poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující přítomnost infekce. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné pacienta pečlivě sledovat a nepodávat přípravek Cosentyx, dokud infekce neodezní. Opatrnosti je zapotřebí při předepisování přípravku Cosentyx pacientům s Crohnovou chorobou, protože v klinických hodnoceních byly pozorovány exacerbace Crohnovy choroby, v některých případech závažné, v obou skupinách s přípravkem Cosentyx a skupině s placebem. Pokud se objeví anafylaktická nebo jiné závažné alergické reakce, musí se podávání přípravku Cosentyx okamžitě přerušit a zahájit vhodnou léčbu. Živé vakcíny nesmí být podávány současně s přípravkem Cosentyx. Ve studiích s lupénkou nebyly vyhodnocovány bezpečnost a účinnost přípravku Cosentyx v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologické léčby, nebo fototerapií. **Interakce:** U člověka nebyly provedeny žádné studie interakcí. Tvorba některých CYP450 enzymů je u chronických zánětů potlačována zvýšenými hladinami cytokinů. Proto může protizánětlivá léčba znamenat normalizaci hladin CYP450 s doprovodnou nižší expozicí souběžnou medikací metabolizovanou prostřednictvím CYP450. Proto nelze vyloučit klinicky relevantní účinek na substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem a individuálně nastavenou dávkou (např. warfarin). U pacientů léčených tímto typem léčivých přípravků je při zahájení léčby secukinumabem nutné zvážit terapeutické monitorování. Při současném podávání přípravku Cosentyx s metotrexátem (MTX) a/ nebo s kortikosteroidy nebyly v artritických studiích (včetně pacientů s psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou) pozorovány žádné interakce. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně 20 týdnů od ukončení léčby používat účinnou metodu kontracepce. Podávání přípravku Cosentyx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se secukinumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům secukinumabu na kojené dítě je nutno na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku rozhodnout, zda během léčby a po dobu až 20 týdnů od ukončení léčby přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Cosentyx. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích. Časté: Orální herpes, rhinorrhoea, diarrhoea. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C). Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jednorázová předplněná injekční stříkačka vložená do pera SensoReady, balení obsahuje 1 nebo 2 předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/14/980/004-005. **Datum registrace:** 15.01.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.11.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci ložisková psoriáza.*

* Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. SmPC Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru, datum poslední revize 19.11.2015.



Milé kolegyně a milí kolegové,

rok 2015 se nezadržitelně blíží ke svému konci a všichni začínáme bilancovat, jaký vlastně byl. Pro každého z nás osobně, pro naše blízké, pro naši zemi, ale také pro naši dermatologii, které jsme se rozhodli věnovat profesní část života. Tento rok byl rokem volebním, kdy jsme mohli(?) svými hlasy dát najevo, zda se naši představitelé o náš obor dobře starají a zda jim chceme dát důvěru i na roky příští. Volily obě odborné společnosti. Nejprve v létě byly poprvé v historii volby jednokolové a korespondenční, ve kterých jsme volili výbor České dermatologické společnosti ČLS JEP. Měli jsme na to jen jeden měsíc, srpen. Je těžké věřit, že pokud jsou voleni členové výboru jednotlivě, je zvoleno úplně stejné složení jedenáctičlenného výboru a tříčlenné revizní komise. Dokonce se to prý podle statistiků blíží zázraku, ale u nás je vše možné. Je to pro mne návrat ke starým pořádkům. Jen protikandidátka kolegů, kterou jste od nás s panem profesorem Vašků obdrželi, zřejmě povolena nebyla, protože rozpoutala vlnu emocí. Předvolební kampaň starého/nového výboru ale povolena byla. Takže jsme zřejmě spokojeni s tím, že jedinou změnou v Sazebníku výkonů v oboru dermatovenerologie je nový sesterský kód pro excimerové světlo pro léčbu psoriázy (mj. nejlépe ohodnocený kód našeho oboru, lépe hodnocený než např. komplexní vyšetření dermatovenerologem), že výbor bez jasných kritérií uděluje nebo neuděluje povolení k léčbě centrovými a jinými léky, že oficiální webová adresa výboru je na německou firmu zabývající se zkoušením léků, že sídlo ČDS je v privátním sídle předsedy výboru atd. Tyto volby už byly pro mne zkrátka moc. Myslím, že si zasloužíme lepší zacházení, ČDS je naše odborná společnost, kterou si nikdo nemůže přivlastnit a která se má chovat demokraticky a korektně. Proto jsem podala soudní žalobu na průběh těchto voleb. V Brně jsme před měsícem během 21. národního dermatologického kongresu volili

nový výbor a revizní komisi České akademie dermatovenerologie. Volba byla veřejná, volili členové Akademie přítomní na plenárním schůzi. A přesto, že se volila jedna kandidátka, nebyla shodná s minulým složením výboru, neboť stanovy Akademie nám to ani neumožňují, výbor se musí měnit každé tři roky. Ráda bych proto poděkovala odstupujícím členům výboru a revizní komise – paní profesorce Pospíšilové a paní doktorce Vojákové. Vítám mezi členy výboru paní primářku Policarovou z Jihlavy, paní asistentku Slonkovou z Brna a paní primářku Zelenkovou z Prahy. Věřím, že nový výbor naváže na práci předchozího, bude v průběhu nadcházejících tří let pracovat ve prospěch našeho oboru a připraví další kvalitní odborná setkání. Rozhodně mezi ně bude patřit 22. národní dermatologický kongres v Praze ve dnech 22.–23. dubna 2016, na kterém mj. přivítáme i předsedu SCOPE profesora Hofbauera ze Švýcarska. Ale to je ještě daleko. To, co se nám letos nepodařilo, byla kandidatura na 24. světový dermatologický kongres v roce 2019. Ale ani fakt, že nás nepodpořila ČDS, by na výsledku nic nezměnil, protože jsme neměli dostatečnou diplomatickou podporu mj. u zemí východního bloku jako vítězní konkurenti. Přesto věřím, že náš obor čeká skvělá budoucnost. Ujišťuji mne o tom naši mladí kolegové, kteří navštěvují Akademií pořádané rezidentské akce. Vím, že pro ně má cenu se stále o odborný rozvoj české dermatovenerologie snažit.

Přeji vám všem zasloužený odpočinek v kruhu rodiny a přátel, hodně zdraví a spokojenosti v novém roce. Krásné Vánoce a šťastné vykročení do nového roku!

V úctě,

Vaše Jana Hercogová

Foto na obálce: doc. MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D.,
Bioptická laboratoř s. r. o., Plzeň (histologie),
klinické foto z archivu Dermatovenerologické kliniky
Nemocnice Na Bulovce



OBSAH

SUCCUS

CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Křížková, V., Nagy, Z., Haščáková, K., Hercogová, J.
Lymfedém 211
Brejchová, M. Primární lymfedém a jeho genetické
aspekty 224

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ – DERMATOLOGICKÁ ANGIOLOGIE

Kurz dermatologické angiologie 228

DERMATOLOGIE – NOVINKY V TERAPII

Jiráková, A. Atopická dermatitida
– co nového v roce 2015 238

DERMATOLOGIE – STUDIE

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 244

KAZUISTIKA

Langerová, E., Vašků, V., Veselý, K. Mycosis fungoides
– kazuistika 255

ZE SVĚTA DERMATOVENEROLOGIE

Vašků, V. Již dvacátý první Národní dermatologický
kongres ČADV konaný v Brně ve dnech
13.-14. listopadu 2015 261
Rajská, L., Zelenková, D., Sečnicková, Z., Krásová, M.,
Jiráková, A., Rob, F. 24th EADV Congress, 7.-11. 10. 2015,
Kodaň, Dánsko 263
Koblová, K. Münster Atopy School 266

ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE

Kalendář akcí 267

VĚDOMOSTNÍ TEST

209

CONTENTS

SUCCUS

CONTINUOUS EDUCATION

Krizkova, V., Nagy, Z., Hascakova, K., Hercogova, J.
Lymphedema 211
Brejchova, M. Primary lymphedema and its genetic
aspects. 224

POSTGRADUATE EDUCATION – DERMATOLOGICAL ANGIOLOGY

Course Dermatological Angiology 228

DERMATOLOGY – INNOVATIONS IN THERAPY

Jirakova, A. Atopic dermatitis – what's
new in 2015 238

DERMATOLOGY – STUDY

Bohac, P., Juzlova, K., Hercogova, J. Ten years of experience
with biological (targeted) treatment of psoriasis,
retrospective analysis of group of patients from the
Dermatovenerological Clinic of the 2nd Medical Faculty
of the Charles University and the Bulovka Hospital 244

CASE REPORT

Langerova, E., Vasku, V., Vesely, K. Mycosis fungoides
– kazuistika 255

FROM THE WORLD OF DERMATOLOGY

Vasku, V. The National Congress of Dermatology
– Czech Academy of Dermatology, Brno,
13.-14. 11. 2015 261
Rajska, L., Zelenkova, D., Secnikova, Z., Krasova, M.,
Jirakova, A., Rob, F. 24th EADV Congress, 7.-11. 10. 2015,
Copenhagen, Denmark 263
Koblova, K. Münster Atopy School 266

CZECH ACADEMY OF DERMATOLOGY – EVENTS

Educational events schedule 268

TEST

209

Inzerce A151006769

Inzerce A151014218



Česká dermato- venerologie

PŘEDSEDKYNĚ REDAKČNÍ RADY
Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

ŠÉFREDAKTORKA MUDr. Michaela Lizlerová

EDITORKA PhDr. Edita Vitoušová

PRODUKČNÍ REDAKCE Jana Schrammová

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 Mešták, CSc.,
prof. MUDr. Michal Michal, prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., doc.
MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., prim. MUDr. Jaroslav Strejcek, CSc.,
prof. MUDr. Vladimír Vašku, CSc., prof. MUDr. Jirí Vorlíček, CSc.

MEZINÁRODNÍ REDAKČNÍ RADA

Prof. Gjorgjij Gocev, MD (Skopje, Makedonie), prof. Andreas
Katsambas, MD (Atény, Recko), prof. Torello Lotti, MD (Roma,
Itálie), prof. Miloš Nikolic, MD (Belgrade, Srbsko), prof. Juraj
Péc, MD (Martin, Slovensko), prof. Jacek Szepletowski, MD
(Krakov, Polsko), prof. Mirna Šitum, MD (Zagreb, Chorvatsko),
Pedrag Štilet, MD (Budva, Černá Hora),
prof. Kenneth Tomecki, MD (Cleveland, USA)

GRAFICKÁ ÚPRAVA Jan Borovka

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



GENERÁLNÍ ŘEDITEL Ing. David Hurta

ŘEDITEL MEDICAL SERVICES Karel Novotný, BA (Hons)

DTP

retuš Miloslav Pařík (vedoucí), Libor Horyna, Milan Kubička,
Zdeněk Němec, Petr Novák, Jan Mach

MARKETING

ŘEDITELKA MARKETINGU Hana Holková
BRAND MANAGER Veronika Zofová

DISTRIBUCE A VÝROBA

ŘEDITELKA DISTRIBUCE A VÝROBY Soňa Štarhová
KOORDINÁTOR VÝROBY
A DISTRIBUCE DIVIZE MEDICAL SERVICES Monika Šnaidrová

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, vitousova@mf.cz, pm@mf.cz

DISTRIBUCE

Předplatné pro ČR vyřizuje: A.L.L. production s. r. o.,
P. O. BOX 732, 111 21 Praha 1
tel. 800 248 248, e-mail: mladafronta@predplatne.cz,
www.mf.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

Vydávatel 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 EUROPRINT a. s.

Časopis vychází 18. 9. 2015
číslo 3/2015, ročník 5
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze
se souhlasem vydavatele.

IMUNOTERAPIE INTRALEZIONÁLNÍM KANDIDOVÝM ANTIGENEM U REZISTENTNÍCH A MNOHOČETNÝCH BRADAVIC U DĚTÍ

Bradavice u dětí jsou jedním z nejčastějších důvodů návštěvy u dermatologa. Jejich prevalence se pohybuje mezi 3–33 % a vulgární veruky postihují hlavně děti mezi 12–16 lety. Asi dvě třetiny bradavic spontánně regredují během dvou let. Důvodem účinnosti imunoterapie kandidovým antigenem je vysoké procento (64 %) opožděné přecitlivělosti na kandidin u malých dětí. Intraleziálně aplikovaný kandidový antigen indukuje regresi nejen ošetřované bradavice, ale často i bradavic vzdálených. Dosud byly publikovány jen malé soubory nemocných. U dětí lze bradavice léčit řadou metod, z metaanalýz vyplývá, že účinnost léčby je nejvyšší u kyseliny salicylové (75 %).

Autoři provedli retrospektivní studii u 220 dětí (110 dívek a 110 chlapců ve věku 3–18 let) léčených v letech 2008–2013. Kandidový antigen byl použit v případech, že předchozí léčba keratolytiky nebo kryoterapií byla neúspěšná a děti měly více než tři bradavice, případně jiné metody by byly bolestivé nebo problematické. Aplikace probíhala ve třech injekcích 0,2 ml kandidového antigenu (*Candida albicans* skin test 2 ml, 50 µl/ml, LETI Laboratories, Barcelona, Spain) v třítydenním intervalu. Ošetřena byla obvykle největší bradavice, ke zmírnění bolesti byl použit tekutý dusík po dobu 2–3 sekund (doba nedostatečná k dosažení léčebného efektu).

Výsledky: 156 pacientů (70,9 %) bylo kompletně zhojeno, 37 (16,8 %) částečně a u 27 (12,2 %) nebyl efekt pozorován. Průměrně bylo použito 2,7 injekce. Padesát sedm dětí mělo bradavice na vzdálených místech, které ve většině případů (57,4 %) vymizely kompletně. Problémem léčby byly vznik puchýře, edém, deskvamace, horečka nebo velká bolest, celkem u 21 nemocných. Autoři článku shrnují, že léčba intraleziální aplikací kandidového antigenu je bezpečná



a účinná. Výhodou je možnost ošetřit jen jednu bradavici. Otázkou zůstává doba sledování vzhledem k možnosti spontánního zhojení a neexistence kontrolní skupiny.

MUNOZ GARZE, FZ., ROÉ CRESPO, E., TORRES PRADILLA, M., et al. *Intralesional Candida antigen immunotherapy for the treatment of recalcitrant and multiple warts in children.* *Pediatr Dermatol*, 2015, 32, p. 797–801.

ALERGIE NA NIKL A ZDRAVÍ NAŠICH DĚTÍ: PŘEHLED ZAZNAMENANÝCH PŘÍPADŮ A POHLED NA PREVENCI V BUDOUCNOSTI

Nikl je nejčastějším alergenem u dětí potvrzeným v epikutánních testech v USA. Důvodem je expozice „volnému“ niklu, který je uvolňován z kovových předmětů (bižuterie, zejména využívaná pro piercing, mince). Niklu je v běžném životě těžké se vyhnout. Je obsažen i v nerezavějící oceli a po jejím kontaktu s kyselinami potravin, např. rajčatovou omáčkou, dochází k jeho uvolnění. Dále je nikl obsažen v nitinolu, slitině s titanem, která se využívá v různých předmětech (obroučky brýlí, podprsenky, mobilní telefony, lékařské přístroje). Po kontaktu s kůží se nikl uvolňuje v závislosti na čase ve větším množství a více než z nerezavějící oceli.

V USA byly od roku 2000 popsány těžké kontaktní alergické dermatitidy po niklu, proto řada výrobců odstranila nikl např. z knoflíků. Nejtěžší reakce byly pozorovány u dětí s atopickou dermatitidou. Epikutánní testy se u dětí provádějí v USA od šesti měsíců věku a na rozdíl od Evropy zde pro použití niklu neexistovala žádná legislativní omezení. V roce 2008 publikovali Rietschel a kolektiv zprávu o stoupajícím výskytu kontaktní alergie na nikl v americké populaci. Protože podobná situace byla popsána i v Dánsku, byla od roku 1992 rozhodnutím dánského ministerstva životního prostředí zavedena norma regulující povolený obsah niklu uvolňující se po dlouhodobém kontaktu s kůží z předmětů na méně než 0,5 µg/cm²/týden. Mělo to za následek snížení výskytu přecitlivělosti na nikl u dánských dětí z 24,8 % v roce 1992 na 9,2 % v roce 1998. O dva roky později byla přijata evropská legislativa (EU Nickel Directive) se stejným povoleným množstvím niklu v předmětech, které se dostávají do kontaktu s kůží. Uvedení této normy v platnost mělo za následek i snížení nákladů na léčbu případů alergické kontaktní dermatitidy v Dánsku, která byla vyčíslena na dva bilióny dolarů za dvacet let.

Autoři článku odhadují úspory pro USA, které by mohly být důsledkem zavedení podobné normy. Shrnují, že alergická kontaktní dermatitida je u dětí choroba častá, málo diagnostikovaná, podceňovaná a obtížně léčitelná.

JACOB, SE., GOLDENBERG, A., PELLETIER, JL., et al. *Nickel allergy and our children's health: A review of indexed cases and a view of future prevention.* *Pediatr Dermatol*, 2015, 32, p. 779–785.

FOTODYNAMICKÁ TERAPIE S VYUŽITÍM METYLAMINOLEVULINÁTU V KRÉMU A DENNÍHO SVĚTLA JE ÚČINNÁ A TĚMĚŘ BEZBOLESTNÁ V LÉČBĚ AKTINICKÉ KERATÓZY: RANDOMIZOVANÁ, ZKOUŠEJÍCÍMU ZASLEPENÁ, KONTROLOVANÁ STUDIE III. FÁZE V EVROPĚ

Aktinická keratóza je častou, chronickou dermatózou, vyžadující opakované léčení, postihující pacienty hlavně ve druhé polovině života. Existují různé terapeutické metody pro solitární a mnohočetné aktinické keratózy, ale optimální přístup k léčbě velkých oblastí stále chybí.



Nejdůležitější je pro nemocné rychlé zhojení, kosmetická přijatelnost a krátké trvání léčby. Konvenční fotodynamická terapie (PDT) s využitím LED zářičů a metylaminolevulinátu je účinná u aktinické keratózy, bazocelulárního karcinomu a m. Bowen. Pro mnohočetné a/nebo splývající aktinické keratózy je PDT metodou první volby i v evropském doporučeném léčebném postupu. Nevýhodou je bolestivost během aplikace. Důvodem je fakt, že protoporphyrin IX se při tříhodinové aplikaci v okluzi akumuluje a poté je aktivován zářením o vlnové délce 630 nm. Naproti tomu u PDT s využitím denního světla se fotosenzibilizátor protoporphyrin IX produkuje a aktivuje v cílových buňkách během dvouhodinové expozice dennímu světlu kontinuálně.

Autoři práce provedli studii na 18 místech v pěti státech Evropy v období od července 2014 do ledna 2015. Do studie byli zařazeni dospělí pacienti se srovnatelnými alespoň dvěma oblastmi na obličeji nebo ve křtici (6–16 cm, nejméně pět aktinických keratóz). Nebyli zařazeni nemocní s hyperkeratotickými a pigmentovanými keratózami nebo s jinými dermatózami. Podmínkou studie bylo počasí bez deště, které umožnilo pobyt venku po dobu dvou hodin. Chemický filtr (sunscreen) byl aplikován na celou oblast exponovanou slunci (včetně ošetřovaných ploch), léze byly připraveny před ošetřením standardním způsobem, tj. byly odstraněny šupiny, krusty. Poté byl aplikován metylaminulevulinát a za 30 minut bylo započato s expozicí dennímu světlu na dobu dvou hodin. Po třech hodinách byl metylaminulevulinát odstraněn, ošetřovaná plocha očištěna a byl aplikován emolient. Hodnocení bylo provedeno za dvanáct týdnů.

Do studie bylo zařazeno 108 pacientů, z toho 99 mužů ve věku nad 72 let, fototypu II–III a s trváním aktinických keratóz po dobu delší než deset let. Expozice dennímu světlu byla během slunného počasí u 49 % pacientů, při částečné oblačnosti nebo během oblačnosti u zbývajících případů (24, resp. 26 %). Ve 12. týdně byla účinnost PDT s využitím denního světla 70%, přitom nezávisela na počasí. PDT s využitím denního světla je metodou volby pro pacienty s mírným stupněm aktinických keratóz.

LACOUR, JP., ULRICH, C., GILBERTE, Y., et al.

Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid cream is an effective and nearly painless

in treating actinic keratosis: a randomized, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. JEADV, 2015, 29, p. 2342–2348.

RŮZNÁ DOBA SETRVÁNÍ NA LÉČBĚ BIOLOGICKÝMI LÉKY U PSORIÁZY: PROSPEKTIVNÍ OBSERVAČNÍ KOHORTOVÁ STUDIE Z REGISTRU BRITSKÉ DERMATOLOGICKÉ ASOCIACE

Biologické léky byly převratem v léčbě lupénky, ale byla obava, že s časem ztrácejí svou účinnost. Navíc je málo klinických dat srovnávacích efekt těchto léků, klinické studie jsou omezeny svými vstupními kritérii. Do této doby bylo v letech 2011–2014 publikováno jen sedm studií vycházejících z registrů biologické léčby psoriázy, cílených na setrvání pacienta na konkrétním biologiku. Autoři si dali za cíl sledovat, na kterém cíleném léku pacienti nejdéle setrvávají a jaká jsou rizika přerušení léčby.

Do studie bylo zařazeno 3523 nemocných, kteří dostali poprvé biologický lék a byli sledováni nejméně šest měsíců. Nejvíce pacientů bylo léčeno adalimumabem. V průběhu léčby setrvalo 77 % pacientů na prvním léku první rok a 53 % pacientů do třetího roku. Nejdéle setrvání na léčbě bylo pozorováno u ustekinumabu, mezi TNF α inhibitory to byl adalimumab. Nedostatečný efekt léčiva bylo možné předpokládat na základě těchto faktorů – ženské pohlaví, vstupní vyšší hodnota dotazníku kvality života (DLQI), aktivní kouření

(u ex-kuřáků toto pozorováno nebylo), psoriatická artritida léčená biologiky. Hlavním důvodem přerušení léčby u infliximabu byly vedlejší nežádoucí účinky a u etanerceptu jeho neúčinnost. BMI nad 35 byl také důvodem k ukončení léčby pro neúčinnost léku.

Autoři srovnávají dosud publikované klinické studie se svými výsledky a konstatují, že u biologicky naivních pacientů s psoriázou nejdéle setrvání na léku vykazuje ustekinumab, ze skupiny TNF α adalimumab. Výsledky studie budou východiskem v rozhodovacím procesu volby biologických léků.

Pozn. Stejnému tématu se věnuje článek v tomto čísle, shrnující zkušenosti se souborem 117 pacientů léčených biologiky Dermatologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, str. 244.

WARREN, RB., SMITH, CH., YIU, ZZN., et al.

Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics Interventions Register (BADBIR). J Invest Dermatol, 2015, 135, p. 2632–2640.

Výběr a překlad:

prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.



Lymfedém

Křížková V.

Nagy Z., Haščáková K., Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 4, s. 211–223

SOUHRN

Lymfedém je progredující celoživotní onemocnění lymfatického systému, které významně negativně ovlivňuje kvalitu života pacienta a jeho blízkých. I v současné době je často chybně diagnostikován nebo se na něj vůbec nepomýšlí, čímž dochází k jeho pozdní léčbě a možným trvalým následkům, neboť neléčený lymfedém může vést k trvalé invaliditě.

KLÍČOVÁ SLOVA

lymfedém • typ lymfedému
 • stadia lymfedému • terapie
 • komplexní dekongestivní terapie
 • farmakoterapie

SUMMARY

Křížková, V., Nagy, Z., Hascakova, K., Hercogova, J. Lymphedema

Lymphedema is a progressing, lifelong disease of the lymphatic system, which often significantly negatively affects the quality of life of the patient and the people close to him or her. Even now it is often incorrectly diagnosed or disregarded entirely, which leads to its late treatment and possibility of permanent consequences, because untreated lymphedema can lead to permanent disability.

KEY WORDS

lymphedema • type of lymphedema
 • stages of lymphedema
 • complex decongestive therapy
 • pharmacotherapy

Lymfedém je progredující celoživotní onemocnění lymfatického systému, které významně negativně ovlivňuje kvalitu života pacienta a jeho blízkých. I v současné době je často chybně diagnostikován nebo se na něj vůbec nepomýšlí, čímž dochází k jeho pozdní léčbě a možným trvalým následkům. Bohužel i v odborné zdravotnické veřejnosti je poměrně hluboce zakořeněn mylný názor, že lymfedém se léčit nedá a je třeba se s nemocí smířit. Cílem tohoto článku je nejen zopakování obecných poznatků o lymfedému, ale i doporučení

a praktické rady z Lymfologického centra Nemocnice Na Bulovce, které se problematice komplexní léčby lymfedému věnuje již od roku 1992.⁽¹⁾ Lymfedém je onemocnění, které si vyžaduje naši pozornost, neboť neléčeno vede k trvalé invaliditě. Často je provázeno recidivujícími kožními záněty a vzácně existuje i možnost vzniku maligní komplikace, lymfangiosarkomu, v terénu chronického lymfedému.

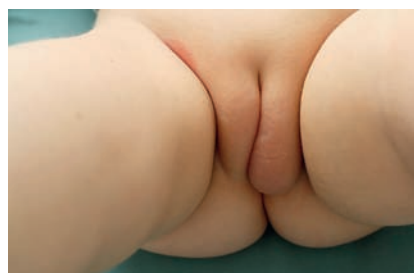
HISTORIE

V případech lymfedému se nejedná o žádné „nové“ onemocnění, neboť elefantíza byla známa již ve starověkém Egyptě 3000 let před n. l. a poprvé tento stav popsal okolo roku 2500 př. n. l. Ind Dranwantar. Anatomie mizních cév byla popsána již Hippokratem (460–377 př. n. l.). Aristoteles (384–322 př. n. l.) později lymfatika označil za „cévy s bílou krví“. Po pitvě psa v roce 1622 vznikla první ilustrace mizního systému od Gaspara Asseliho. V roce 1652 Olaf Rudbeck objevil návrat lymfatického systému do žilního oběhu a v roce 1753 Thomas Bartholin popsal lymfatický systém a jeho funkce jako celek. Lymfologie jako obor vznikla v Německu v 70. letech minulého století. U nás se problematice lymfatických cév věnoval profesor Alfred Belán, DrSc., přednosta radiologie IKEM v letech 1969–1991. Zakladatelem české lymfologie byl však MUDr. Miroslav Bechyně, CSC., který v roce 1992 zahájil činnost současného Lymfologického centra Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK v Nemocnici Na Bulovce.

MÍZNÍ SYSTÉM

Pro pochopení lymfedému je prvořadá znalost anatomie lymfatického systému, jeho fyziologie a také patofyziologie, ke které při lymfedému dochází. Lymfatický systém je důležitou složkou oběhového a imunitního systému. Je složen z lymfatických cév, uzlin, sleziny, thymu, Peyerových plaků ve střevě a lymfatické tkáni obsahované v játrech, plicích a kostní dřeni. Podle nejnovějších poznatků byly objeveny lymfatické cévy i v CNS, kde se mohou spolupodílet např. na patogenezi roztroušené sklerozy.⁽²⁾ Lymfatický systém

zajišťuje transport lymfy z mezibuněčného prostoru do systémové cirkulace. Míza (lymfa) vzniká extravazací z krevních kapilár a postkapilárních venul. Jejím obsahem je voda, makromolekulární látky (proteiny), soli, elektrolyty a další odpadní látky. Denně vznikají přibližně 2–4 litry mízy, která obsahuje 80–200 g proteinů. Lymfatické cévy začínají slepě v intersticiu jako prelymfatické intercelulární štěrby a díky své anatomické struktuře jsou schopny resorbovat makromolekulární látky obsažené v lymfě. Dále pokračují jako iniciální lymfatické kapiláry, jejich vzájemným anastomozováním vzniká lymfokapilární síť. Ze sítě lymfatických kapilár vznikají lymfatické prekolektory a kolektory. Spojením jednotlivých kolektorů dochází ke vzniku dvou mizních kmenů (ductus lymphaticus dexter a ductus thoracicus s rozšířením nazvaným cisterna chyli). Tyto dva kmény mají vyústění v podklíčkových oblastech a odvádějí lymfu do centrálního žilního systému. V průběhu mizních cév jsou vmezeřeny mizní uzliny, které působí jako filtr a mají nezastupitelnou funkci v řadě imunitních pochodů. Lymfatický systém v končetinách je tvořen povrchovým a hlubokým mizním systémem. Povrchový systém (epifasciální) sbírá lymfu z kůže a podkoží. Hluboký systém (subfasciální) drénuje svaly, kosti a hluboké cévy. Povrchový a hluboký systém dolních končetin se vlévá do pánve, z horních končetin do axil. Tyto dva systémy jsou propojeny spojkami a fungují na sobě nezávisle. Fyziologický tok lymfy je na rozdíl od žilního systému z hlubokých miznic směrem k povrchovému. V případě obstrukce lymfatických cév přebírá funkci transportu lymfy z kůže hluboký systém. Stran etiopatogeneze lymfedému bývá stěžejní postižení chlopní. Správně fungující chlopně zabraňují zpětnému toku lymfy. To znamená, že reflux lymfy je podmíněn chlopní insuficiencí. Ta je buď funkční, nebo organická. Funkční forma je důsledkem tak silného rozšíření lumen lymfatických cév, že dojde k roztažení prstencového chlopněvého aparátu (lymfangiektázie). Následkem toho je lymfa odváděna nejen centrálně, ale odtéká znovu zpět do periferie, kde



Obr. 1, 2, 3 Vrozený primární lymfedém

dochází ke stáze lymfy. To vede k nárůstu jejího tlaku a k následnému poškození chlopní a endotelu lymfatických cév. Zvyšuje se tak jejich propustnost (tzv. dermal backflow), lymfa prosakuje do stěny cév a odtud do perilymfatického pojiva, v lymfatických cévách vznikají fibrinové zátky. Funkční insuficience je způsobena buď proximálně ležící překážkou v odtoku lymfy, nebo trvajícím přetížením při vykonávání funkce bezpečnostního ventilu při hyperplazii lymfatických cév. Tento stav je reverzibilní, pokud pomine spouštěcí faktor. Naopak při dlouhodobé lymfatické hypertenzi postupně dochází k ireverzibilnímu poškození lymfatických cév a k výrazným patologickým změnám měkkých tkání, které jsou tímto poškozeným lymfatickým systémem nedostatečně drénovány. Edematózní prosáknutí tkání se stázou bílkovin a hromaděním fibrinu vede k infiltraci fibroblasty, dochází k neovaskularizaci a přibývá buněk typických pro chronický zánět. Nakonec se zvětšuje počet kolagenních vláken a začíná sklerotizace tkáně – perilymfangioskleróza či fibróza. Všechny tyto mechanismy se navzájem potencují a vedou k bludnému kruhu onemocnění. Výsledkem může být zcela nenápadně se tvořící elefantiaza.^(3, 4) Stav tedy může přejít z insuficience funkční do insuficience organické, kdy chlopně zcela chybí nebo jsou zjizvené, nepohyblivé či srostlé se stěnou. Lymfedém je tedy projevem závažné poruchy drenážní funkce lymfatického systému. Ve chvíli, kdy kapilární filtrace překoná transportní kapacitu mízního systému, dojde ke klinické manifestaci otoku, tj. lymfedému.

DEFINICE LYMFEDÉMU

Lymfedém je vysokoproteinový (hyperosmolární) otok, vzniklý nahromaděním vysokomolekulárních látek a volné tekutiny v intersticiu při dysfunkci lymfatického systému a neadekvátní proteolýze.⁽³⁾ Je charakterizován čtyřmi základními znaky: nadbytkem proteinů v intersticiu, nadbytkem tkáňového moku v in-

tersticiu, chronickou zánětlivou reakcí a nadbytkem depozit fibrotických tkání.⁽⁴⁾

EPIDEMIOLOGIE

Lymfedém nepodléhá povinnému hlášení, proto nemáme přesná epidemiologická data. Počet lidí postižených lymfedémem se celosvětově odhaduje na 140–250 milionů, z čehož se přibližně 40 milionů lidí nachází ve stadiu elefantiazy. V západních zemích je nejčastějším typem sekundární lymfedém po operační a ozařovací léčbě nádoru prsu. Po modifikované radikální operaci s následným ozářením se objevuje ve 40 %, po kvadrátové resekcii v přibližně 30 % případů. V 7 % se lymfedém vyvine i u žen, u nichž nebyla provedena rozsáhlá axilární lymfadenektomie, ale pouze odstraněna sentinelová uzlina.⁽⁵⁾ V zemích s tropickými dešťnými pralesy je prvořadým zdravotnickým problémem lymfedém u filariózy. Počet infikovaných osob je odhadován na 170 milionů, počet ohrožených osob na 900 milionů. Počet lidí postižených lymfedémem v ČR není také přesně znám, proto se musíme spokojit s odhadem na podkladě aproximace údajů získaných ve středoevropských zemích Evropské unie. Incidence lymfedému ve srovnatelných zemích EU je v průměru 775/1 milion, z čehož vyplývá odhad asi 8500 nemocných s chronickým lymfedémem (2. stadium) v ČR.⁽⁶⁾ Ročně je u nás diagnostikováno asi 40 nových případů na 100 000 obyvatel.

KLASIFIKACE

Nejrozšířenější je klasifikace na základě **etiologie**, která rozlišuje mezi primárním (= idiopatickým) a sekundárním typem lymfedému (označení „idiopatický“ je v současnosti již považováno za zastaralé). **Primární lymfedém** je otok, který se vyvine na základě vývojové poruchy lymfatických cév nebo uzlin. Je zvykem klasifikovat primární lymfedém podle **věku** manifestace. Vrozené formy se označují jako **lymphoedema congenitum** (Obr. 1, 2, 3). Lymfedémy, které se obje-



Obr. 4 Primární lymfedém dolních končetin

vují po porodu a mezi 35. rokem života, tvoří **lymphoedema praecox** (Obr. 4). **Lymphoedema tardum** je vznik otoku po 35. roce života. V současnosti je popsáno více než 40 forem hereditárních lymfedémů, některé mohou mít familiární výskyt. Nejznámější je např. Noonanově-Milroyův syndrom (Obr. 5, 6) nebo Meigeův syndrom (Obr. 7). Lymfedém může být asociován s dalšími systémovými poruchami – např. Turnerův syndrom, Klippelův-Trénaunayův syndrom (Obr. 8) – a také může být součástí mnoha dalších syndromálních onemocnění – např. lymphoedema-distichiasis syndrom, syndrom hypotrichóza-lymfedém-teleangiectázie a jiné. (Problematické primárního lymfedému se věnujeme na str. 224). **Sekundární lymfedém** je otok, jehož příčina je známa. Utváří se na původně nepostiženém lymfatickém systému v důsledku poškození mízních cest patologickým procesem nebo jejich útlakem (Obr. 9, 10, 11, 12). Rozlišujeme maligní a benigní typ sekundárního lymfedému. Příčiny sekundárního lymfedému mohou být různé, mezi nejčastější patří následující.



Obr. 5, 6 Noonanov-Milroyův syndrom

Zhoubné nádory a tzv. maligní lymfedém. Nádory mohou buď blokovat tok lymfy svým invazivním růstem (nádorové buňky se dostanou do lymfatických cév a ucpou jejich lumen (lymphangiosis carcinomatosa), nebo zevně komprimovat lymfatické cévy. Otok během několika dní progreduje a je provázen významnou bolestivostí, která může být zásadním parametrem snižujícím kvalitu života nemocného. Mnohdy tato klinická jednotka předchází diagnostice samotného nádoru, stejně tak může jít o recidivu již prodělaného nádorového onemocnění. Nyní následuje výčet příčin benigního sekundárního lymfedému.

Zranění a tzv. posttraumatický sekundární lymfedém. Následuje po těžkých traumatech s rozsáhlým poškozením měkkých tkání, kde pretraumaticky nebyly lymfatické cévy postiženy.

Vrozený sekundární lymfedém. Je velmi vzácný a vzniká například při zaškrtnutí jedné končetiny pupeční šňůrou nebo amniotickým obalem. U tzv. syndromu vlasového turniketu jsou u novorozence zaškrtnuty genitálie nebo prsty lanugovými chlupy, které jsou přítomny v plodové

vodě, a dochází pak postupně k rozvoji lymfatické i venózní stagnace.

Chronická obstrukční lymfangitida/lymfadenitida. Většinou ani po vyléčení nedochází k úpravě *ad integrum*, reziduálně zůstává obliterující chronická lymfangiopatie, díky níž poté dále klesá místní transportní kapacita. K tomuto však nedochází ihned, je zapotřebí několik atak akutní lymfangitidy, aby následně došlo k mechanické insuficienci. Například recidivující erysipely tak mohou být nejen následkem, ale také příčinou vzniku lymfedému. Akutní lymfangitida se však převážně vyskytuje jako součást rozsáhlejších projevů zánětu, málokdy se objeví izolovaně. Postižené cévy se většinou nehojí a přímo zanikají. Jedná se o měkký bolestivý otok se zarudnutím a zvýšenou kožní teplotou. Infekční agens způsobující záněty lymfatických cév mohou být ze všech mikrobiálních skupin: bakterie – stafylokoky, streptokoky, mykobaktéria, *Chlamydia trachomatis* (vznik lymfogranuloma venereum), mikroskopické houby, viry, paraziti – *Filaria sanguinis hominis* (vlasovci), vyskytující se endemicky v tropech a až subtropích. Filárie se dostávají do těla bodnutím infikované samičky komárů a zahnízdí se v lymfatických cévách. Svým vlastním pohybem a produkty svého metabolismu paraziti poškozují samotné chlopně i endotelové buňky cévních stěn, ale imunitní reakcí zprostředkované samotné odumření parazitů vyvolá lymfangitidu a obrnu lymfatických cév s následnou

trombózou. Po organizaci těchto trombů dojde ke sklerotizaci postižené lymfatické cévy. Obdobně *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori* se vyvíjejí v lymfatických cévách dolních končetin a genitálu, čímž způsobují záněty s následným uzávěrem lymfatických cest. Často také na tento postižený terén nasedají bakteriální superinfekce. Inkubační doba může být značně dlouhá, i několik měsíců.

Arteficiální lymfedém vzniká sebezmrzačením, například při snaze dosáhnout invalidního důchodu, nejčastěji zaškrtnutím paží či stehů gumovým škrtdlem nebo provazem. Arteficiální místní lymfedém může vzniknout také při nošení penisového kroužku ve snaze zvětšit si úd.

Iatrogenní lymfedém. Může se jednat o lymfedém vzniklý po správně provedeném či indikovaném zákroku, jako jsou chirurgické výkony včetně operací tumorů, po radioterapii hlavně u mamárních karcinomů s rozvojem lymfedému horní končetiny, po mastektomii, prostatektomii či po operaci arteriálního řečiště při léčbě ICHDK se vznikem postischemického/postrekonstrukčního lymfedému – po revaskularizaci kritické končetinové ischemie může dojít k otoku v rámci reperfučního syndromu, který může někdy vést až ke kompartmentu, tj. útlaku cévně-nervových svazků. Nebo také může jít o vznik lymfedému po lékařské chybě např. po liposukci, po operaci varixů nebo také po pouhém diagnostickém odstranění uzliny. Lymfedém se může objevit velmi krátce po operaci či



Obr. 7 Meigeův syndrom



Obr. 8 Klippelův-Trénaunayův syndrom



Obr. 9 Sekundární lymfedém levé dolní končetiny – opakované erysipely



Obr. 10 Sekundární lymfedém pravé horní končetiny – radikální mastektomie, lymfadenektomie a ozáření



Obr. 11 Sekundární lymfedém pravé horní končetiny – detail



Obr. 12 Sekundární posttraumatický lymfedém



Obr. 13 Lymfedém skrota a penisu

v průběhu radioterapie, objevuje se však i s latencí několika let v důsledku postupného snižování transportní kapacity lymfatického systému dané oblasti.^(7, 31) Radioterapie má při vzniku lymfedému povšechně významnou roli. Role chemoterapie je nejasná, patrně pooperačně zasahuje do fáze reparace lymfatických cév a vzniku kolaterál, což má za následek vyšší tendenci k selhání lymfatického systému. Dále některá cytostatika způsobují fibrózu (bleomycin, cyklofosamid) a tato se může zvýraznit právě v oblasti poruchy lymfatické drenáže.

Další klasifikace lymfedému je možná na základě **lokalizace lymfedému**. Vzhledem k převládající lokalizaci primárního lymfedému distálně se někdy tento typ lymfedému označuje jako **distální** a sekundární lymfedém – **proximální**. Dalším důležitým hlediskem při klasifikaci lymfedému je otázka, zda se jedná o **lymfedém s refluxem** nebo **bez refluxu**. Klasifikace je možná také na základě **postižené oblasti**.

Lymfedémem jsou nejčastěji postiženy končetiny (s nebo bez postižení ipsilaterálního kvadrantu trupu). Ale lymfedém se může manifestovat na kterékoliv části těla, velmi časté je postižení hlavy, krku, prsu nebo genitálu (Obr. 13, 14). Další možností je rozdělení lymfedémů na lymfedémy **čisté a kombinované**. **Čistý (jednoduchý) lymfedém** vzniká na podkladě nízkoobjemové nedostatečnosti podmíněné lymfangio(-nodo)patií. Pokud



Obr. 14 Lymfedém pravého prsu

nějaké onemocnění provázené vzestupem lymfatické zátěže vede k lymfangio(-nodo)patii omezující transportní kapacitu lymfatických cév, vzniká **kombinovaná forma lymfedému**.⁽⁷⁾ Jsou známy např. kombinace sekundárního lymfedému s lipedémem, myxedémem či chronickou žilní insuficiencí.

Důležité je také dělení lymfedému do jednotlivých stupňů postižení na základě **závažnosti** lymfedému.⁽⁸⁾ **Stupeň 1** (lehký



Obr. 15 Elefantiáza

otok) – lymfedém postihuje pouze distální část končetiny, rozdíl oproti zdravé končetině je méně než 4 cm, nejsou známky postižení podkožních a kožních tkání. **Stupeň 2** (středně závažný otok) – lymfedém postihuje celou končetinu nebo přiléhající tělní kvadrant. Rozdíl oproti zdravé končetině je 4–6 cm, jsou přítomny změny v podkoží – pitting, u některých nemocných již došlo k rozvoji erysipelu. **Stupeň 3a** (závažný otok) – lymfedém



je přítomen na končetině a příslušném tělním kvadrantu. Rozdíl proti zdravé končetině je více než 6 cm. Jsou přítomny kožní změny – hyperkeratóza, cysty a/nebo fistuly. Navíc může pacient prodělat erysipel. **Stupeň 3b** (masivní otok) – jsou přítomny stejné příznaky jako u stupně 3a, jsou však postiženy dvě a více končetin. **Stupeň 4** (elefantiáza) – končetina je rozměrově nadměrná, s atypiemi tvaru (Obr. 15).

STADIA LYMFEDÉMU

Z klinického hlediska můžeme lymfedém rozdělit do **čtyř stadií**, kterými lymfedém postupně při svém vývoji prochází: **latentní lymfedém** (stadium 0) – lymfatická drenáž je narušena a snížena, ale vzhledem k nepřevažující kapilární filtraci nedochází ke klinické manifestaci otoku. Subjektivně si pacienti stěžují na pocit napětí a tíhy v postižené končetině, končetina může být i zpočátku bolestivá. V tomto stadiu může být lymfedém prokázán pouze pomocí lymfoscintigrafie.

Reverzibilní intermitentní lymfedém (stadium 1) – lymfatická drenáž je v rovnovážném stavu s kapilární filtrací a při občasných převaze kapilární filtrace přechodně dochází ke klinické manifestaci otoku, který obvykle mizí po elevaci končetiny nebo nočním spánku. **Spontánně ireverzibilní lymfedém** (stadium 2) – jde o trvalý otok při přetížení dysfunkčního lymfatického systému, postupně vedoucí k fibrotizaci podkoží, provázený častými zánětlivými změnami podkoží. **Elefantiáza** (stadium 3) – jsou přítomny výrazné poruchy tvaru lymfedémem postižených partií, které pacienta invalidizují, lymfostáza vede k výraznému rozšíření kůže a podkoží, dochází k rozvoji fibroindurativních kožních změn a k častým zánětlivým komplikacím.⁽⁹⁾

KLINICKÝ OBRAZ

Lymfedém je typicky bledý, chladný, nebolestivý otok, který pouze v počátečních stadiích má měkkou konzistenci



Obr. 16 Stemmerovo znamení kožní řasy



Obr. 17, 18 Verrucosis lymphostatica



a při pitting testu lze vytlačit důlek. S vývojem přechází v otok tuhý, tzv. non-pitting lymfedém, důlek již nelze vytlačit. Postupem času může dojít až k deformitě končetiny a ke vzniku elefantiázy. Obvykle bývá lokalizován na končetinách, ale může být postižena kterákoliv část lidského těla. Distribuce otoku je vždy asymetrická. Primární lymfedém DKK bývá často oboustranný, ale i zde je zachována určitá asymetrie. Primární lymfedém v oblasti končetin se šíří od periferie směrem do centra. Sekundární lymfedém pro změnu začíná typicky pod překážkou a postupuje směrem k periferii. Velký diagnostický význam má **Stemmerovo znamení kožní řasy** (na dorzální ploše 2. prstu nohy nelze vytvořit kožní řasu) (Obr. 16). Je tedy pozitivní v případě fibrózní proliferace ztluštění na hřbetech prstů. Stemmerovo znamení není nikdy falešně pozitivní. V případě negativního Stemmerova znamení však nemůže být lymfedém zcela vyloučen, může být falešně negativní jako např. v případě descendentního lymfedému dolní končetiny při vysoké dysplazii mízního systému. Mezi další známky lymfedému patří kvadrátní prsty, setření kontury Achillovy šlachy, omezení viditelnosti žilních pletení na dorzu ruky nebo na nártu nebo prosáknutí zadní axilární řasy. Při chronickém lymfedému dochází k typickým kožním změnám. Kůže je suchá, hyperkeratotická, má sklon k hypertermii. Jsou patrné prohloubené kožní linie, nabývá vzhledu

pomerančové kůry, často je pozorován snížený růst ochlupení. U otoků lokalizovaných na akrech končetin může dojít k atrofii až zániku nehtových plotének. Další kožní změny zahrnují vznik bradavicovitých kožních projevů různé velikosti (verruccosis lymphostatica – Obr. 17, 18), nález kožních puchýřků vyplněných lymfou (chyloderma), jejichž prasknutí je provázeno lymforeou. Velmi obtěžující mohou být lymfokutánní nebo chylokutánní píštěle.

KOMPLIKACE

V oblasti lymfedému dochází velmi často k rozvoji **akutních infekčních onemocnění**, nejčastěji erysipelu a mykóz (Obr. 19, 20), které jsou také částečně zodpovědné za progresi lymfedému. Erysipel je akutní infekce kůže a podkoží, nejčastěji způsobená β -hemolytickým streptokokem skupiny A. Začíná typickými prodromálními příznaky, mezi které patří zimnice, třesavka, nauzea, bolest hlavy, celková schvácenost s následným rozvojem erytému a lymfangitidy v postižené oblasti. U části pacientů dochází k opakovaným recidivám erysipelu, které obvykle již nemají tak výrazně vyjádřené celkové příznaky, ale pro lymfatický systém jsou neméně devastující. V současnosti je známo, že u lymfedému dochází také ke sterilním zánětlivým exacerbacím, jejichž podkladem je neschopnost postiženého lymfatického systému odtransportovat toxické látky, které vznikají při normální



Obr. 19 Erysipel v terénu primárního lymfedému

produkcí volných kyslíkových radikálů v organismu. Tento závěr je podpořen i nálezem Olszewského, podle něhož u 60 % pacientů s lymfedémem nejsou nalezeny bakterie.^(10,11) Podle Ethel Földiové je tento typ akutního zánětu označován jako „prchavá abakteriální dermatitida“. Chybí celkové prodromální příznaky, je patrné mírné zarudnutí a přehřátí v postižené oblasti. Laboratorní nález je normální a zánět odeznívá bez léčby během několika dní.⁽⁷⁾

Vzácnou komplikací je vznik maligního nádoru v terénu lymfedému. Nejznámější je **Stewartův-Trevesův syndrom**, kdy dochází ke vzniku lymfangiosarkomu v oblasti chronického lymfedému. Může se vyskytnout jako důsledek oslabení imunity u všech forem lymfedému, jeho vznik byl již popsán také u lymfedému primárního.⁽¹²⁾ Nejčastěji však vzniká po ablaci prsu pro karcinom. Tento nádor může zasahovat až do fascie a velmi záhy metastazuje, nejčastěji do plic. Průměrná doba od operace po vznik sarkomu je deset let, doba latence může být od 4-40 let. Klinickým obrazem jsou jednotlivé nebo mnohočetné modročervené noduly. Klinicky by nádor v počátečním stadiu mohl být zaměněn za hematoma, proto by jakékoliv změny tohoto charakteru měly být ihned histologicky vyšetřeny. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s lymfedémem trvajícím déle než pět let a u nemocných s pozitivní onkologickou anamnézou.⁽¹³⁾ V oblasti lymfedému se velmi vzácně vyskytuje také spinocelu-



Obr. 20 Tinea manum



Obr. 21 Metastázy karcinomu endometria

lární karcinom nebo nádorové metastázy (Obr. 21).

U pacientek s lymfedémem po operaci nádoru prsu se často vyskytují **ortopedické komplikace**, jedná se o bolestivé syndromy krční páteře, ramen a paže. Nejčastěji je popisován syndrom zmrzlého ramene s omezením hybnosti a bolestivostí v ramenním kloubu. Vzhledem k váhové asymetrii se objevují **obtíže neurologické**. Jsou popisovány různé formy senzitivních a motorických neuropatií ve smyslu parestézií nebo paréz. Pacientky si stěžují na sníženou citlivost, mravenčení, mrtvení prstů, může dojít až k poruchám hybnosti postižené končetiny. Velmi závažnými komplikacemi mohou být **chylothorax** nebo **chyloascites**.

Pacienti s lymfedémem mají významně sníženou kvalitu života jak v rámci samotného onemocnění, tak následkem nutnosti celoživotní léčby. Mají narušené sebevědomí, omezenou sociální interakci, partnerské problémy a obtíže s pracovním zařazením. Mohou trpět těžkou depresí, úzkostí a sexuologickými problémy, které si vyžadují odbornou péči.

DIAGNOSTIKA

Nejdůležitější pro stanovení diagnózy jsou podrobná anamnéza a klinické vyšetření inspekční a palpací. I v případě lymfedému platí, že anamnéza rovná se půl diagnózy. V **anamnéze** se ptáme na trauma, operaci, lymfadenektomii, ozařování, opakované kožní infekce,

žilní trombózu, pátráme po ostatních interních onemocněních. Důležitá je farmakologická anamnéza, anamnéza cestovatelská, u lymfedémů primárních také anamnéza rodinná. V případě otoku je třeba si klást tři základní otázky – kdy otok vznikl, kde vznikl a jak vypadá. Doba vzniku otoku je velmi důležitá, stejně jako vyvolávající a zhoršující faktory. Při **klinickém vyšetření inspekci a palpaci** si všímáme klinických známek lymfedému. Hodnotíme barvu kůže, asymetrii končetin, provádíme pitting test (= 60 sekund tlačíme na kůži s následným hodnocením, zda dojde ke vzniku důlku). Důležitý význam má Stemmerovo znamení, test kožní řasy. Změříme obvody končetin krejčovským metrem. Ve většině případů anamnéza s typickým klinickým nálezem postačí ke stanovení diagnózy. Není-li diagnóza jasná, přichází na řadu zobrazovací metody a v případě lymfedému je zlatým standardem provedení funkční radionuklidové lymfografie (**lymfangioscintigrafie, LAS**). Jedná se o neinvazivní vyšetřovací metodu, která umožňuje vyhodnocení morfologie a funkční kapacity mízního řečiště.^(14,15) Vyšetření se vyznačuje poměrně vysokou senzitivitou a specificitou, celková diagnostická přesnost je kolem 93 %.⁽¹⁶⁾ Kontraindikací vyšetření je gravidita. V případě vyšetření kojící ženy je třeba kojení na 12 hodin přerušit a odsáté mléko znehodnotit. Vyšetření je možné provést i u dětí, je však nutná alespoň částečná spolupráce dítěte. Vyšetření se provádí bez přípravy, jeho nevýhodou je delší vyšetřovací doba (cca 2-2,5 hodiny). Nejčastějším morfologickým projevem lymfedému je difúzní nebo lokalizovaný zpětný tok radiofarmaka do lymfatických kapilár a intersticia („dermal backflow“), který může postihovat difúzně celou končetinu nebo může být pouze lokální. Pokud je lymfedém těžkého stupně, pak dochází k městnání radiofarmaka v místě aplikace, nedochází k jeho migraci, takže se nezobrazuje ani „dermal backflow“ a chybí i zobrazení lymfatických cév a uzlin. Nezobrazení uzlin může být také projevem pomalé nebo chybějící lymfatické drenáže. Lymfedém se může také projevit přerušením náplně lymfatických cév při blokáde mízního toku, asymetrií v počtu regionálních a nadřazených uzlin nebo jejich chabějším zobrazením, zobrazením dilatované spojky s hlubokým systémem či zvýšenou nebo chybějící náplní lymfatických cév.⁽¹⁷⁾ Součástí vyšetření je vyhodnocení funkčních parametrů, jejichž cílem je zpřesnění diagnostiky lymfedému a posouzení jeho závažnosti.



Ukazatelem rychlosti lymfatické drenáže je tzv. „transit time“, hodnocený jako doba od okamžiku aplikace radiofarmaka do zobrazení regionálních uzlin. Druhým sledovaným parametrem je množství radiofarmaka, které se akumuluje v regionálních uzlinách na konci klidové a zářivé fáze. Je ukazatelem transportní kapacity lymfatického systému. LAS je standardizovaná metoda pro vyšetření lymfedému končetin, standardizace zatím chybí pro vyšetření ostatních oblastí těla.

V rámci diferenciální diagnostiky se uplatňuje vyšetření pomocí **počítačové tomografie (CT)** nebo **nukleární magnetické rezonance (NMR)**. CT umožní posoudit stupeň přestavby lymfedematózní tkáně, typický pro lymfedém je obraz „plástve medu“. NMR je vhodná pro dobrou vizualizaci měkkých tkání, můžeme vidět městnání tekutiny v intersticiu a mizních cévách, přítomnost lymfocyst a mizního refluxu a také celkový rozsah otoku tkání. Kontraindikací vyšetření je klaustrofobie, přítomnost kovových implantátů a kardiostimulátoru. V poslední době se provádí i **ultrasonografické zobrazování** měkkých tkání v terénu lymfedému a začínají se tvořit nové standardy k diagnostice lymfedému a také ke sledování efektu léčby.^(18, 19) Součástí vyšetření lymfedému jsou i **základní laboratorní odběry**, která nám pomáhají posoudit přidružená onemocnění. Na našem pracovišti rutinně vyšetřujeme: krevní obraz, sedimentaci, CRP, ureu, kreatinin, kyselinu močovou, glykémii, hormony štítné žlázy, albumin a celkovou bílkovinu. Při podezření na jinou etiologii otoku provádíme další **klinická vyšetření** (angiologické, interní, gynekologické, urologické, onkologické, endokrinologické) a pomocná vyšetření (ultrazvuk břicha, duplexní vyšetření žil) atd. V případě potvrzení primárního lymfedému odesíláme pacienta ke **genetickému vyšetření** na specializované pracoviště.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

V první řadě je nutné vyloučit interní příčiny otoku. Otoky při kardiálním selhávání bývají symetrické, kůže je napjatá, hladká, lesklá, mají ortostatický charakter a mohou být spojeny s jinými kardiálními symptomy (např. ponáhlová dyspnoe). Renální otoky mohou kromě končetin postihovat i oční víčka a na rozdíl od otoků kardiálních nebo žilních jsou horší ráno. Otoky způsobené hypoproteinémií (jaterní postižení, nefrotický syndrom, exsudativní ente-

ropatie) jsou měkké, těstovité, s dlouho přetrvávajícím vytačeným důlkem. Důležité je rozlišení lymfedému od jiných typů hyperosmolárních otoků – lipedému a flebedému, které se mohou zejména v pozdních stádiích s lymfedémem vzájemně kombinovat. **Flebedém** je otok na podkladě chronické žilní insuficience. Maximum otoku je perimaleolárně, není postiženo dorzum nohy a prsty. Současně na kůži nacházíme další známky chronické žilní insuficience, např. hemosiderinové hyperpigmentace, atrofie blanche, lipodermatosklerózu nebo bérkový vřed. **Lipedém** je symetrický sulcovitý otok vznikající na podkladě lipohypertrofie. Vyskytuje se téměř výhradně (90 %) u žen vlivem estrogenů, není spontánně bolestivý, ale může být palpačně citlivý, typicky např. při tlaku sondy při ultrazvukovém vyšetření. Otok končí ostře nad kotníky, dorza nohou jsou nepostižena. Dále je potřeba odlišit **prostou lipohypertrofii**. Jde o degenerativní projev – zmnožení tukové tkáně s typicky hrudkovitou pomerančovou kůží, která je dána vtaženými septy mezi zvětšenými tukovými buňkami (nejedná se o zánět, nejedná se o celulitidu). Prostá lipohypertrofie bývá v počátečních stádiích patrná jen vestoje, nikoli vleže, teprve později jsou viditelné nerovnosti (fibrotizace). Jde o hormonálně řízené bujení tukové tkáně, nepomohou proto dieta ani omezování tekutin. Zhoršení může nastat po estrogenech včetně hormonální antikoncepce, kouření, sekundárně se lipohypertrofie vyvíjí v místech po aplikaci inzulínu. Všechny jednotky se však mohou vzájemně kombinovat i podmiňovat. Velmi užitečné pro praxi je rozdělení otoků končetin na akutní, chronické, jednostranné nebo oboustranné.^(20, 21, 22)

Akutní jednostranný otok: hluboká žilní tromboza, rozsáhlá povrchová tromboflebitida, erysipel, hypodermatitida, mikrobiální ekzém, kontaktní alergický ekzém, následek cévních a ortopedických operací, zhmoždění měkkých tkání a svalů, exacerbace artritidy, artróza, útlak popliteální Bakerovou cystou, útlak nádorem. **Akutní oboustranný otok:** angioneurotický edém, idiopatický cyklický otok, tromboza vena cava inferior (vzácně), oboustranná hluboká žilní tromboza (vzácně). **Chronický oboustranný otok symetrický:** lipedém, statické otoky, otoky způsobené léky (gestageny, blokátory kalciového kanálu, nesteroidní antiflogistika, psoraleny, glukokortikoidy) otoky při kardiálním, ledvinovém nebo jaterním selhání, hypalbuminémii a u chorob štítné žlázy. **Chronický jednostranný**

nebo oboustranný asymetrický otok: primární a sekundární lymfedém, chronická žilní insuficience.

TERAPIE

Zakladatelem léčby lymfedému v ČR byl MUDr. Miroslav Bechyně, CSC., který po dvouleté stáži v Německu otevřel v roce 1992 první lymfologické pracoviště na Dermatovenerologické klinice 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce. Postupně vyškolil stovky lymfoterapeutů, založil lymfologickou společnost ČLS JEP a vydal první učebnici lymfologie. Na klinice v současnosti pracují čtyři lékaři, certifikovaní ve specializaci lymfologie, a šest lymfoterapeutek. Klinika je akreditovaným pracovištěm pro lymfologii v ČR, byl jí udělen Certifikát garance kvality České lymfologické společnosti ČLS JEP. Ročně je u nás ošetřeno více než 800 pacientů s lymfedémem. Seznam dalších lymfologických center najdete na stránkách www.lympho.cz.

Léčba lymfedému je komplexní a dlouhodobá, vyžaduje úzkou spolupráci mezi pacientem, lymfoterapeutem a lékařem-lymfologem. Lymfedém je chronické onemocnění, jehož úplné vyléčení je na základě současných poznatků medicíny nemožné. Cílem léčby je zvýšení snížené transportní kapacity a dosažení stavu bez obtíží, tj. vrácení lymfedému zpět do latentního stadia. Za zlatý standard léčby je dnes celosvětově považována **komplexní dekongestivní terapie** (CDT – Complex Decongestive Therapy), doplněná farmakoterapií. Je považována za kauzální terapii lymfedému. CDT je tetradou sestávající se ze čtyř fyzikálních metod. Zahrnuje manuální a přístrojovou lymfodrenáž, zevní kompresi bandážováním krátkotažnými obinadly nebo použitím kompresivních návrtek, dekongestivní cvičení, péči o kůži a úpravu životního režimu. Tyto čtyři pilíře léčby jsou vzájemně rovnocenné a nenahraditelné. Pro maximální úspěch léčby je nutný aktivní přístup pacienta i členů rodiny. CDT se skládá ze dvou fází, které na sebe plynule navazují. Je velmi mocnou „zbraní“, neboť u elephantické dolní končetiny může být její hmotnost pomocí CDT snížena až o 40 kg. V první fázi (**fáze redukce otoku, dekongestivní fáze, fáze I**) provádíme jednou denně manuální mizní drenáž po dobu alespoň 40 minut. Po ní následuje přístrojová lymfodrenáž po dobu 40–60 minut a následně přiložení zevní komprese vícevrstevnou bandáží krátkotažným obinadlem. Současně pacient alespoň 2krát denně cvičí s kompresí. Je poučen, jak



Obr. 22, 23, 24 Komplexní dekonjestivní terapie – před léčbou



Obr. 25, 26, 27 Komplexní dekonjestivní terapie – po čtyřech týdnech léčby

má pečovat o kůži a jak dodržovat životní režim. Tato fáze léčby trvá od 4–6 týdnů, komplexní ošetření se provádí většinou 5krát týdně (Obr. 22, 23, 24, 25, 26, 27). Léčba může být prováděna za hospitalizace nebo ambulantně. Nejčastějšími důvody, které vyžadují hospitalizaci, jsou: lymfedém hlavy, lymfedém genitálu, maligní lymfedém, celkový špatný stav pacienta, polymorbidita, kojenci, komplikace lymfedému a elefantiáza. Pokud je CDT zahájena v 1. stadiu lymfedému, má za následek obnovení původního objemu končetiny. Ze zkušeností našich lymfoterapeutů vyplývá, že k největšímu úbytku měřených objemů dochází mezi

10. až 14. dnem dekonjestivní fáze CDT, pak už se jedná jen o úbytky mírné. Pokud se již otok dále nemění, je stabilizován, pokračujeme druhou fází (**fází udržovací, fází II**). Tato fáze je u pacientů s primárním lymfedémem prakticky celoživotní, u pacientů se sekundárním lymfedémem závisí na stupni poškození lymfatického systému a může se pohybovat od několika měsíců k celoživotnímu ošetřování. V případě zhoršení klinického nálezu je nutné někdy mezitím zapojit i fázi I. Fáze udržovací zahrnuje zevní kompresi elastickým návlekm, péči o kůži a dodržování životního režimu, podpurná dechová a pohybová cvičení a autolymfodrenáž.

Frekvence manuální lymfatické lymfodrenáže je v této fázi nastavena podle individuálních potřeb pacienta, dochází k jejímu postupnému snižování až na 1krát za 14 dnů. Pacient je trvale dispenzarizován v péči kožní kliniky, obvyklá doba frekvence návštěv v případě nekomplikovaného lymfedému je 1krát za půl roku. (Následně budou v textu vysvětleny jednotlivé pilíře CDT.)

MANUÁLNÍ LYMFATICKÁ DRENÁŽ
Manuální lymfatická drenáž (MLD) je jemná manuální technika, při které působí lymfoterapeut malým tlakem (30 až 40 mmHg) na kůži a podkoží oblasti posti-



žené lymfedémem a zvyšuje tím resorpci a transport lymfy mízním řečištěm (Obr. 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34). Současně dochází ke stimulaci tkáňových makrofágů, které odbourávají městňající proteiny. MLD podporuje a posiluje pouze dosud zachovalou vstřebávací a transportní funkci mízního systému, nesmí bolet a nesmí při ní docházet k hyperémii. Zakládá se na technikách vyvinutých dr. Emilem Vodderem ve 30. letech 20. století. Pro správné prováděnou MLD je zcela nezbytná znalost anatomie a funkce lymfatických cév, je nutné respektovat směr toku lymfy ke sběrným lymfatickým uzlinám. V případě porušení odtoku lymfy z určité oblasti se snaží lymfoterapeut odvést tekutinu z lymfedémové oblasti do krajiny lymfedémem neporušené. Lymfoterapeut začíná MLD bazálním ošetřením krku, které dokonale vyprázdňuje, a pak postupně přesouvá tekutinu z distálnějších a distálnějších úseků uvolněnými lymfatickými cévami do úseků proximálních. MLD je tedy v případě lymfedému horní končetiny ukončena terapií paže, poté předloktí a nakonec ruky. Používá se pět základních hmatů – stojící kruhy, pumpovací hmat, vypuzovací hmat, otáčivý hmat, kombinovaný hmat. Každý hmat se opakuje 5–7krát, jednotlivé hmaty se seskupují do sestav, kterými se ošetřuje příslušná oblast těla. V případě těžších fibrotických změn jsou indikovány antifibrotické hmaty, které používají o něco větší tlak a mohou být prováděny pouze lékařem-lymfologem. ^(22, 23)

Přístrojová lymfatická drenáž (přístrojová intermitentní presoterapie) je metoda,

kteřá pomocí nafukovacích vícekomorových vaků doplňuje manuální lymfatickou drenáž. Je založena na přerušované kompresi končetiny a vytváření tlakové vlny, která podpoří jak lymfatický, tak i žilní systém a přemístí lymfu proximálním směrem. Je prováděna přístrojem, který se skládá z programovatelné části a příslušných návleků (ruka, noha, kalhoty, bedra, hýždě, kukla) (Obr. 35), jež pracují pod tlakem 30–50 mmHg. ⁽²⁴⁾ Přístrojová lymfodrenáž ve srovnání s MLD odvádí jen menší množství proteinů z ošetřované tkáně, působí také tromboprotektivně. Bylo zjištěno, že při arteriálních uzavěrech došlo po intermitentní kompresi lehkým tlakem ke zvýšení arteriálního pulzu končetinou. Zde by však použitý tlak neměl překročit 30 mmHg. Stejný tlak by měl být použit i u pacientů s aterosklerózou. Ošetření přístrojem by mělo navazovat na předcházející manuální lymfatickou drenáž. Pokud tomu tak není, vždy před ošetřením přístrojem musí být uvolněny spádové mízní uzliny. V opačném případě by mohlo dojít k přesunutí mízy nad místo působení návleku a ke vzniku nepříjemných komplikací (např. v případě ošetření ruky ke vzniku lymfedému laterální strany hrudníku). Situace je navíc komplikovaná tím, že přibližně ve 30 % případů je po operativní a radiční léčbě oteklá a kontralaterální paže, nebo lymfostáza se pomocí interaxilárních anastomóz rozšiřuje i na druhou stranu. ⁽²⁵⁾ V běžné praxi jsou v ČR dostupné tři přístroje pro lymfodrenážní léčbu (Lymfoven, Pneuven a BTL). V indikovaných přípa-



Obr. 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 Manuální lymfatická drenáž

dech je na podkladě splnění sazebníku zdravotní pojišťovny možno předepsat přístroj pro domácí použití. Žádost musí být schválena příslušným revizním lékařem. Od 1. ledna 2013 hradí pojišťovny z veřejného zdravotního pojištění přístroj i návlek pouze ze 75 % a zapůjčují je pacientovi pro domácí léčbu. Pacient doplácí 25 % ceny přístroje podle aktuálního sazebníku VZP. Cena doplatku pacienta u přístroje se nyní pohybuje do 4500 Kč, doplatek na návlek činí od 400 do 3500 Kč. Manuální a přístrojová lymfodrenáž má obecné kontraindikace,



Obr. 35 Přístrojová lymfatická drenáž

které platí pro všechny oblasti, a lokální kontraindikace, které jsou vztaženy k ošetřované oblasti postižené lymfedémem. Kontraindikace mohou být buď absolutní, nebo relativní. Relativní kontraindikace může lékař v odůvodněném případě porušit, absolutní nikoliv.^(9, 26) **K absolutním kontraindikacím** patří: nedolčená nebo recidivující onkologická onemocnění, hypertenze (i léčená), dekompenzovaná ICHS, dekompenzovaná hypertenze, akutní bakteriální infekce, srdeční selhávání, dekompenzované asthma bronchiale a chronická bronchitida, otoky při chronické ledvinové insuficienci, hypersenzitivní sinus caroticus, srdeční arytmie (AV-blok) a akutní zánětlivé onemocnění žilního systému. Mezi **relativní kontraindikace** patří: maligní lymfedém, pacienti starší 60 let (zvýšené riziko aterosklerózy karotické artérie, nebezpečí embolizace aterosklerotického plátu během lymfodrenáže).

ZEVNÍ KOMPRESSE BANDÁŽÍ NEBO ELASTICKÝM NÁVLEKEM

Zevní komprese je nezbytnou součástí CDT. Komprese není pouhou zevní bariérou proti šíření otoku, také zvyšuje reabsorpci lymfy a lymfatickou drenáž, stimuluje endogenní fibrinolýzu, zvyšuje žilní drenáž a má protizánětlivý účinek.⁽²⁷⁾ Ve fázi redukce otoku aplikujeme kompresivní bandáž – jednoduchou (Obr. 36) nebo vícevrstevnou. Při jejich aplikaci dbáme, aby byla zachována graduovaná komprese pod bandáží, to znamená maximum tlaku v oblasti kotníku, směrem na stehno tlak postupně klesá. Obinadlo nesmí na



Obr. 36 Jednovrstevná kompresivní bandáž

končetině tvořit záhyby, nikde se zařezávat a nesmí končit v místě otoku, ale až 10 cm nad ním. Vícevrstevná kompresivní bandáž je technika náročná na aplikaci a měla by být prováděna pouze zkušeným lymfoterapeutem. Na končetinu se navlékne bavlněný tubulární podkladový obvaz (např. tg tubulární obvaz), pak se bandážují jednotlivé prsty ruky nebo nohy gázovým obvazem či krátkotažným obinadlem (např. fixační obinadlo Mollelast). Dále přikládáme polstrovací materiál (např. Cellona vata, Haftan, kusový molitan). Místa, kde je patrná výraznější fibrotizace podkoží a přirozené prohlubně, překrýváme pryžovými inlayemi (např. Komprex, Mobiderm). Na závěr se přiloží krátkotažné obinadlo, které má vysoký tlak pracovní, ale nízký klidový (např. Lenkideal, Rosidal K, Pütter). Obvaz se fixuje náplastí, pro riziko poranění pacienta nepoužíváme sponky. Obvaz se nechává na končetině 24 hodin denně a snímá se až před další CDT. Po redukci otoku je možný předpis kompresivního návleku, který se nosí přes den a večer se sundává. U pacientů s lymfedémem je vhodnější vzhledem k časté asymetrii předpis kompresivního návleku na míru pacienta. Tento návlek je možné vyrobit technikou kruhového pletení, která je ale obecně vhodnější pro léčbu žilních onemocnění, pacienty s lymfedémem je však velmi dobře snášena. Druhou možností je metoda plochého pletení, která je indikována v terapii lymfedému. Tento návlek je plně hrazen zdravotní pojišťovnou a je indikován v případě atypického rozsahu, nekonfekční velikosti, IV. kompresivní třídy nebo nutnosti předpisu plochého pletení. Předpis poukazu podléhá schválení revizního lékaře a je možné jej opakovat 1krát za půl roku. Kompresivní elastické pomůcky se vyrábí ve čtyřech kompresivních třídách, které se liší tlakem, jenž působí pod punčochou v oblasti kotníku. V případě lymfedému horní končetiny si většinou vystačíme s II. kompresivní třídou, pro lymfedémy DKK je vhodnější kompresivní třída III., ev. IV. Výběr vhodné kompresivní třídy modifikujeme u dětských pacientů, u dítěte do šesti let věku používáme pouze I. kompresivní třídu. K zabezpečení správné terapeutické komprese je nezbytná edukace pacienta o technice aplikace kompresivní bandáže a navlékání KEP. Často je nutný i předpis pomůcky pro navlékání – např. Eureka pro navlékání KEP s uzavřenou špicí. I kompresivní terapie má své absolutní a relativní kontraindikace. Mezi **absolutní kontraindikace** patří: pokročilé postižení tepenného sys-

tému (ABPI < 0,5), dekompenzovaná ICHS, akutní bakteriální infekce kůže a podkoží, akutní mokvavý ekzém. Mezi **relativní kontraindikace** patří: dekompenzovaná hypertenze, srdeční arytmie, angiopatie a neuropatie, přecitlivělost na akcelerátory pryže a součásti kompresivních obinadel.

Další léčebnou metodou v rámci CDT je aplikace tzv. **lymfo-tapingu**.⁽²⁸⁾ Jde o typ kineziotapingu, při němž nalepené pásky na kůži odvádí lymfu určeným směrem, tj. do funkčních lymfatických sběrných uzlin. Tyto cesty jsou určeny fyziologicky na základě znalosti anatomie mízního systému. V případě blokády lymfatické drenáže je lymfo-taping veden přes lymfatická rozhraní nebo může být cesta toku lymfy vytyčena na podkladě výsledku lymfoscintigrafického vyšetření. Díky lymfo-tapingu dochází k urychlenému toku lymfy po celých 24 hodin. Metoda kineziotapingu byla vyvinuta v 70. letech 20. století chiropraktikem a kineziologem Kenzo Kasem. Taping obecně vede ke zlepšení funkce svaloviny, posílení cirkulace, podporuje funkci kloubů a má prokázaný analgetický efekt. Indikací je ošetření částí těla, které nelze bandážovat (např. hlava, genitál). Slouží také jako náhrada komprese v případě alergií na akcelerátory pryže nebo při ICHDK, kde je kompresivní léčba kontraindikována. Kontraindikací lymfo-tapingu je přecitlivělost na pásku, hypersenzitivní pokožka, akutní kožní nebo zánětlivé onemocnění v místě lepení pásky, aktivní nádorové onemocnění. Komplikací mohou být alergie, podráždění kůže nebo vznik hematomu v místě pásky. Tuto metodu je možné použít nejen při léčbě lymfedému, ale také u flebolymfedému či lipedému, v případě poúrazových a pooperačních otoků. Jeho další léčebnou možností je korekce vpadlých jizev a terapie fibrózy. Lymfo-taping zastupuje důležitou roli komprese v případě léčby lymfedému u kojenců, kdy je použití bandáže nevhodné (Obr. 37, 38). V lymfo-tapingu se používají různé modifikace lepení pásky na otok, fibrózu nebo jizvu. Je možné jej kombinovat také s bandáží krátkotažnými obinadly.

DEKONGESTIVNÍ CVIČENÍ

Speciální pohybová a dechová cvičení jsou nezastupitelnou složkou CDT, neboť podporují zvýšení lymfovenózního návratu intersticiální tekutiny. Pacienti provádějí cviky 1-2krát denně alespoň po dobu 15 minut. Cvičení by mělo být prováděno pouze s přiloženou kompresí. Cviky se provádí pomalu, tahem, v plném rozsahu kloubu a jen do pocitu únavy. Začíná se



Obr. 37, 38 Lymfo-taping

cvičit se zdravou končetinou, každý cvik se opakuje 5–10krát a mezi jednotlivými cviky se dělají 1–2 minuty trvající pauzy. Součástí cvičení je i nácvik hlubokého bráničního dýchání, které uvolňuje hlavní mízní kmeny a vyprázdňuje naplněnou cisterna chylí, přispívá k odtoku lymfy centrálním směrem. Pacient cvičí pod dohledem lymfoterapeuta, oblíbená jsou i skupinová cvičení. Dostává informační brožuru se sestavami jednotlivých cviků pro domácí použití. Cílem cvičení je nejen redukce otoku, ale také relaxace pletenců horních a dolních končetin, zvětšení rozsahu kloubů a posílení oslabených svalů. Doplněkem dekongestivního cvičení je plavání, chůze ve vodě, nordic walking, jízda na kole, jóga nebo taj-či. Obecně nejsou doporučovány sportovní aktivity, při kterých dochází k jednostrannému přetížení postižené končetiny (např. tenis, volejbal, veslování, aerobic, posilování).

PÉČE O KŮŽI A ÚPRAVA ŽIVOTNÍHO REŽIMU

Kůže je ošetřována krémy s kyselým pH, důležité jsou dentální a intimní hygiena. Dbáme na prevenci mykóz, doporučuje se pravidelná dezinfekce obuvi a kompresivních pomůcek. Pacient důsledně ošetřuje drobné oděrky a poranění, která mohou být vstupní bránou erysipelu. Neméně důležitá je úprava životního režimu u pacientů s lymfedémem. Dodržují zásady racionální stravy s normálním přísunem tekutin, ale bez zvýšeného přívodu soli. Speciální dieta pro pacienty s lymfedémem neexistuje. Důležitá je redukce hmotnosti u obézních pacientů, neboť

je prokázáno, že se jedná o významné terapeutické opatření vedoucí k redukci lymfedému.^(29, 30) V rámci pasivních opatření je třeba se vyhnout všemu, co by mohlo ohrozit již sníženou transportní kapacitu nebo zvýšit lymfatickou zátěž. Doporučuje se vyhýbat se teplotním extrémům (sauna, mráz) a poranění, na postižené končetině neprovádět invazivní i neinvazivní vyšetření včetně měření krevního tlaku, vyvarovat se nošení těsného oblečení, prstýnků či neprovázet silové sporty. Pacient by neměl kouřit, škodlivé je i kouření pasivní. CDT má své limity a může se stát, že nebude úspěšná. Za pozornost stojí pozorování zveřejněné Trevidicem et al., kteří zjistili, že nejdůležitějšími příčinami neúspěchu jsou: lymfoterapeut, který neovládá CDT, a chybějící compliance pacienta.⁽⁷⁾

DOPLŇUJÍCÍ LÉČEBNÉ POSTUPY

Mezi doplňující léčené postupy jsou řazeny farmakoterapie a chirurgická léčba. Cílem **farmakoterapie** lymfedému je zvýšení transportní kapacity lymfatického systému, proteolýzy bílkovinných zátek v lymfatických cévách, proteolýzy bílkovin hromadících se v intersticiálním prostoru, zlepšení reologických vlastností krve a lymfy, zvýšení žilního návratu či prevence a léčba komplikací.⁽³¹⁾ Použití **diuretik** je v současné době považováno za obsoletní, neboť jejich užití odporuje jak vědeckým poznatkům o lymfedému, tak samotné farmakologii léku. Objem edematózní tkáně se zmenšuje, ale jen přechodně, protože klesající objem má za následek snížení tkáňového tlaku,

a tím zvýšení ultrafiltračního tlaku. Aby se uchoval jejich účinek, musela by se diuretika podávat pravidelně a ve stoupající dávce.⁽⁷⁾ Diuretika navíc zpomalují lymfatický transport. Jejich použití je opodstatněno pouze u maligního lymfedému, kde je rychlá redukce edému vzhledem k výrazné bolestivosti žádoucí.⁽³¹⁾

Venofarmaka jsou nejčastěji používanými léky v terapii lymfedému. Mají účinek kapilaroprotektivní, venotonický a zvyšují lymfatickou drenáž.⁽³²⁾ Primárně ovlivňují žilní systém, efekt na lymfatický systém je sekundární. Nejčastěji používané látky: diosminum, hesperidinum (Detralex tbl.), Rusci extractum siccum, hesperidin methylchalconum, acidum ascorbicum (Cyclo 3 Fort cps.), Ginkgo bilobae extractum, heptaminoli hydrochloridum, troxerutinum (Ginkor Fort cps.). Obvyklé dávkování venofarmak v lymfologii je dvě tablety denně. **Systémová enzymoterapie** využívá proteolytické enzymy aplikované perorálně, ale působící systémově.

Farmakologické efekty zasahují na úrovni patofyziologických mechanismů, které vyvolávají a udržují lymfedém.^(33, 34, 35) U časných forem lymfedému (1., 2. stadium) jsou schopny normalizovat lymfatickou drenáž, kterou lze ověřit lymfoscintigrafií. V případě lymfedému 3. a 4. stadia zlepšují trofiku indurované tkáně a umožňují lymfoterapeutovi následně efektivnější CDT. Farmakologicky se jedná o kombinace rostlinných a živočišných proteáz: papainu, bromelainu, trypsinu, chymotrypsinu či pankreatinu kombinované s amylázou a lipázou, doplněné rutosidem (Wobenzym tbl. a Phlogenzym tbl.) Systémová enzymoterapie se doporučuje u pacientů ve fázi latentního a reverzibilního lymfedému a dále u nemocných, kteří podstupují onkochirurgickou léčbu (chirurgické odstranění a/nebo ozařování spádových lymfatických uzlin). Chybí však robustní data z klinických studií, enzymoterapie není součástí mezinárodních terapeutických postupů.

Velmi obsáhlá je skupina farmak používaných k léčbě **komplikací lymfedému**. Obecná doporučení pro léčbu erysipelu u pacientů s lymfedémem jsou aplikace parenterálního penicilinu při každé atace erysipelu, dostatečně dlouhá doba (nejméně 10 dnů) a následná profylaxe depotními peniciliny. V případě prvního erysipelu doporučujeme profylaxi po dobu šesti měsíců, po druhé atace dva roky. V případě dalších recidiv je profylaxe dlouhodobá až celoživotní. Pokud pacient nemůže být hospitalizován, nasazujeme penicilin perorálně po dobu 14 dnů, poté ihned aplikujeme depotní penicilin.



Obr. 39, 40 Stav po resekcí operaci pro lymfedém levé dolní končetiny

V případě alergie na penicilin podáváme linkosamidová antibiotika (klindamycin) nebo cefalosporiny. V terapii mykóz si většinou vystačíme s lokálními antimykotiky ve formě roztoků nebo krémů, nezbytné je i dodržování režimových opatření a dezinfekce obuvi. U rozsáhlých herpetických infekcí je doporučována celková terapie antivirotiky. Při hyperkeratózách a verukozitách je možno nasadit systémové retinoidy.⁽⁷⁾ Lymfangiosarkom je léčen chirurgicky, radioterapií a chemoterapií.⁽³⁶⁾

Chirurgická léčba se provádí zhruba u 1 % pacientů v přísně indikovaných případech.⁽³⁷⁾ Indikace k chirurgickému zákroku jsou selhání dlouhodobé CDT, progresse lipo-fibrohypertrofie při provádění CDT, lymfedém bez přítomnosti městnající tekutiny, lipo-fibrohypertrofie výrazně snižující kvalitu života a nezbytné trvalé používání elastického návleku. Mezi kontraindikace patří: obecné chirurgické kontraindikace výkonu, poruchy krevní srážlivosti a aktivní základní nádorové onemocnění. Metody se rozdělují do dvou skupin. **Výkony kauzální** jsou mikrochirurgické operace prováděné pod mikroskopem, jejichž cílem je přemostění porušených lymfatických cest jinou lymfatickou cévou, žílou nebo transplantátem tak, aby lymfa mohla opět odtékat z oblasti pod překážkou. Dlouhodobě dobrých výsledků je dosažováno zejména u pacientů, u kterých se operace provedla v časném stadiu rozvoje sekundárního lymfedému, tedy v době, kdy po překlenutí místa překážky

je ještě naděje i na normalizaci funkce lymfatické sítě periferně od překážky. Pokud nedojde k znovuobnovení transportní kapacity, nalézá se pacient po operaci vždy v latentním stadiu lymfedému (stadiu 0), a proto jsou mnozí pacienti i po těchto zákrocích léčeni pomocí CDT. **Výkony symptomatické** řeší „pouze“ následky chronického lymfedému tím, že redukuje objem epifasciálně uložených měkkých tkání (lipo-fibrohypertrofie). Operace se provádí v celkové anestézii pod clonou antibiotik. Po operaci následuje okamžité přiložení komprese ještě na operačním sále. Trvalé pooperační používání kompresivních pomůcek je naprostou podmínkou dosažení dlouhodobého úspěchu léčby. V současné době se používají dva typy symptomatických chirurgických výkonů. „Debulking“ znamená odstranění měkkých epifasciálních tkání včetně kůže, které jsou postiženy lipo-fibrohypertrofií. Dříve prováděné resekcí výkony celého kožního krytu a podkoží až na fascii s primárním krytím přeneseným kožním transplantátem nebo štěpem původně snesené kůže jsou již opuštěny (Obr. 39, 40 – Bařínkova operace). „Liposukce“ znamená odsátí lipohypertrofické podkožní tkáně kovovou kanylou o průměru několik milimetrů, zavedenou několika drobnými řezy do místa plánovaného odsávání. V současné době se liposukce jeví jako nejefektivnější způsob chirurgické léčby u pacientek s chronickým sekundárním lymfedémem horní končetiny provázeným lipohypertrofií.^(31, 38)

V současnosti je v popředí zájmu **genová terapie** lymfedému, výsledky experimentů na zvířatech s VEGF-C jsou povzbuzující.⁽³⁹⁾ Japonští autoři uvádějí úspěšné léčení lymfedému pomocí intraarteriální infúze autologních lymfocytů. Jejich účinek je připisován zvýšené proteolýze a metoda se nachází ve stadiu výzkumu.⁽⁷⁾

PROGNÓZA

Lymfedém má tendenci k postupné progresi. Bez adekvátní léčby je nutno počítat s tím, že onemocnění bude pokračovat od jednoho stadia ke druhému. *Quod vitam* je ale prognóza dobrá – kromě vzácné komplikace v podobě angiosarkomu. Kvalita života je však podstatně omezena a neléčená elefantíáza končí trvalou invaliditou nemocného.

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

Literatura

1. VOJÁČKOVÁ, N., ŠEBKOVÁ, M., SCHMIED-BERGEROVÁ, 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. Retrospektivní analýza. Čas Lék čes, 2007, 146, s. 57–61.
2. LOUVEAU, A., SMIRNOV, I., KEYES, T.J., et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. Nature, 2015, 523, p. 337–341.
3. BECHYNĚ, M., BECHYŇOVÁ, R. Mízní otok – lymfedém. In BENDA, K. Lymfedém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňující léčebná péče. Praha : Phlebomedica, 1996, s. 32.
4. KAFKOVÁ, H., KOJANOVÁ, M. Lymfedém. Postgraduální medicína, 2003, 6, s. 626–633.
5. BONETTI, C., et al. Axillary reverse mapping: Mapping and preserving arm lymphatics may be important in preventive lymphoedema during sentinel lymph node biopsy. J Am Coll Surg, 2008, 206, p. 1038–1042.
6. BENDA, K. Frekvence lymfedému a požadavky na léčebnou péči o nemocné v ČR. In BENDA, K. Lymfedém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňující léčebná péče. Brno : NCO NZO, 2008, s. 137–138.
7. FÖLDI, E., FÖLDI, M. Lymfostatické nemoci. In FÖLDI, M., FÖLDI, E. Lymfologie. Praha : Grada, 2014, s. 189–280.
8. NAVRÁTILOVÁ, Z., BENDA, K., ELIŠKA, O., et al. Zevní komprese v terapii lymfedému. Standard léčebného plánu. <http://www.lympho.cz>.
9. NAVRÁTILOVÁ, Z. Možnosti léčby lymfedému u starších nemocných. Čes Ger Rev, 2007, 5, s. 220–227.
10. FÖLDI, E. Complications of lymphedema. Phlebology, 2001, 29, p. 22–26.



11. **OLSZEWSKI, WL.** Recurrent bacterial dermatolymphangioadenitis is responsible for progression of lymphedema. *Lymphol. Suppl.*, 1976, 29, p. 331-334.
12. **DURR, HR., PELLENGAHR, C., NERLICH, A., et al.** Stewart-Treves syndrome as a rare complication of hereditary lymphoedema. *Vasa*, 2004, 33, 1, p. 42-45.
13. **FELMERER, G., DOWLATSHAHI, AS., STARK, GB., et al.** Lymphangiosarcoma: Is Stewart-Treves Syndrome a Preventable Condition? *Lymphat Res Biol*, 2015, Nov 19. [Epub ahead of print].
14. **BENDA, K.** Lymfedém – patofyziologie a diagnostika. *Prakt flebol*, 2000, 9, suppl., s. 3-5.
15. **SUGA, K., KUME, N., MATSUNAGA, N., et al.** Assessment of leg oedema by dynamic lymphoscintigraphy with intradermal injection of technecium 99m human serum albumin and load produced by standing. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28, p. 294-303.
16. **GLOWICKI, P., CALCAGNO, D., SCIRGER, A., et al.** Noninvasive evaluation of the swollen extremity: experience with 190 lymphoscintigraphy examinations. *J Vasc Surg*, 1989, 9, p. 683-689.
17. **KŘÍŽOVÁ, H.** Lymfoscintigrafie dolních končetin. *Angiologie*, 2008, 3, s. 83-89.
18. **JOHNSON, KC., DeSARNO, M., ASHIKAGA, T., et al.** Ultrasound and clinical measures for lymphedema. *Lymphat Res Biol*, 2015, Nov 17. [Epub ahead of print].
19. **RUSTAM, S., KHAPAEV, RS., KOLPAKOV, MA., et al.** Ultrasonografic criteria of upper limb soft tissues state in patients with post-mastectomy lymphoedema. *Eur J Lym*, 2004, 41, 12, p. 42-45.
20. **DIAMANTOVÁ, D.** Lymfedém. *Čes-slov Derm*, 2009, 84, 3, s. 126-132.
21. **KLAUZOVÁ, K.** Diagnostika a léčba lymfedému. *Med pro praxi*, 2010, 7, s. 53-57.
22. **HOUDOVÁ, H.** Manuální lymfodrenáž – úvod k praktickým cvičením. In **BENDA, K.** *Lymfedém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňující léčebná péče*. Brno: NCO NZO, 2008, s. 45-62.
23. **HOUDOVÁ, H.** Manuální lymfodrenáž. *Prakt Flebol*, 2000, 9, suppl., s. 15-17.
24. **ELIŠKA, O.** Intermitentní přístrojová komprese v léčbě lymfedému. *Prakt Flebol*, 2000, 9, suppl., s. 18-20.
25. **PAIN, SJ., et al.** Variation in lymphatic function may predispose to development of breast cancer-related lymphedema. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30, 5, p. 508-514.
26. **FÖLDI, M., FÖLDI, E.** Manuální lymfatická drenáž podle dr. E. Voddera. In **FÖLDI, M., FÖLDI, E.** *Lymfologie*. Praha: Grada, 2014, s. 507-528.
27. **NAVRÁTILOVÁ, Z.** Zevní komprese v léčbě lymfedému. In **BENDA, K.** *Lymfedém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňující léčebná péče*. Brno: NCO NZO, 2008, s. 81-86.
28. **FEENSTRA, C.** *Lymfo-taping*. Praha: CPM, 2010, s. 5-16.
29. **SHAW, C.** Randomised controll trial comparing a low fat diet with a weight-reduction diet in breast cancer related lymphedema. *Cancer*, 2007, 109, p. 1949-1956.
30. **VLASÁK, R.** *Edém: diagnostika a léčba – komentář*. *Medicina po promoci*, 2014, 15, 1, s. 44-46.
31. **WALD, M.** Lymfedém – komplikace komplexní léčby karcinomu prsu. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2011, 20, 4, s. 483-491.
32. **BADGER, C., et al.** Benzo-pyrone for reducing and controlling lymphedema of limbs. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004, 2, CD 003140.
33. **WALD, M., KŘÍŽOVÁ, H., PRAUSOVÁ, J., et al.** Proteázy v medikamentózní léčbě lymfedému. *Prakt Flebol*, 2000, 9, suppl., s. 11-14.
34. **DŽUPINA, A., MORVAY, P., DŽUPINOVÁ, M.** Kombinace systémové enzymoterapie a komplexní dekongesční léčby u pacientek s primárním a pozánětlivým lymfedémem dolních končetin. *Prakt Flebol*, 2000, 9(Suppl.), s. 23-27.
35. **WALD, M.** Farmakoterapie lymfedému. In **BENDA, K.** *Lymfedém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňující léčebná péče*. Brno: NCO NZO, 2008, s. 115-120.
36. **SHARMA, A., SCHWARZT, RA.** Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67, p. 1342-1348.
37. **WALD, M.** Chirurgické řešení chronického lymfedému. In **BENDA, K.** *Lymfedém – komplexní fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňující léčebná péče*. Brno: NCO NZO, 2008, s. 121-128.
38. **BRORSON, H.** Liposuction of postmastectomy arm lymphedema completely removes excess volume. *Eur J Lymphol*, 2007, 17, p. 7.
39. **SZUBA, A., et al.** Therapeutic lymphangiogenesis with human recombinant VEGF-C. *Lymphology*, 2004, 37, p. 185-189.

MUDr. Veronika Křížková, MBA, MUDr. Zuzana Nagy, MUDr. Katarína Haščáková, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
e-mail: ver.krizkova@seznam.cz

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



Primární lymfedém a jeho genetické aspekty

Brejchová M.

SOUHRN

Lymfedém je externí manifestací „lymfatického selhání“. Lymfangiodysplazie se objevují buď jako primární aplazie, hypoplazie nebo hyperplazie, či jako sekundární obstrukční, obliterační nebo dysfunkční proces, který se vyznačuje nedostatečným, kompenzatorním růstem a tvorbou dalších lymfatických cév ke zvládnutí normálního, sníženého nebo zvýšeného objemu tkáňového moku či lymfy. V obou případech dochází k podobným příznakům. U fenotypizace lymfatických cév se zkoumá strukturální a funkční dynamika lymfangiogeneze na zvířecích modelech. Přesný mechanismus vstupu intersticiální tekutiny do lymfatických cév a transport tekutiny v nich u lidí zůstává nejasný. Absorpční iniciální lymfatická síť má obvykle podobu slepě zakončeného systému lymfatických kapilár. Stěna mizní kapiláry neobsahuje složku hladké svaloviny, a tudíž není kontraktilní. Obsahují určité endoteliální intercelulární junkce (flap valves/klapkové chlopně), jejichž průměr činí nejméně 14 nm, které umožňují vstoupit molekulárním částicím nebo agregovaným rakovinným buňkám. Pokud intersticiální tlak převyšuje tlak intraluminární, zůstávají tyto junkce otevřené, což umožňuje nasávání tekutiny, dokud se tlaky nevyrovnají. Poté se klapky uzavřou. Intersticiální tekutina je zřejmě k iniciálním částem lymfatického řečiště vedena nepatrným hydraulickým tlakovým gradientem. Mutace genu *VEGFR3* způsobuje Milroyovu nemoc.⁽¹⁾ Mechanismus u této formy lymfedému nespočívá v absenci iniciálního lymfatického řečiště, jak se předpokládalo podle animálních modelů, nýbrž v selhání schopnosti iniciální absorpce tekutiny.⁽²⁾ Mutace genu *FOXC2* způsobuje aberantní nárůst hladké svaloviny v okolí iniciálních kapilár⁽³⁾ a může přispět ke vzniku lymfatické dysfunkce obvyklé u syndromu lymfedém-distichiázy.

KLÍČOVÁ SLOVA

primární lymfedém • příčinné mutace • identifikace genetických mutací

SUMMARY

Brejchova, M. Primary lymphedema and its genetic aspects

Lymphedema is an external manifestation of “lymphatic failure”. Lymphangiodysplasias appear either as primary aplasias, hypoplasias or hyperplasias or as secondary obliteration or dysfunctional process, marked by insufficient, compensatory growth and creation of further lymphatic veins, in order to handle the normal, lowered or heightened volumes of interstitial fluid or lymph. Identification of causal genetic mutations increases the possibility of classification.

KEY WORDS

primary lymphedema • causal mutation • identification of genetic mutations

Lymfedém je externí manifestací „lymfatického selhání“. Toto selhání můžeme považovat za důsledek „anomálního růstu“ (dysplazie) lymfatických cév (lymfangiodysplazie). Objevují se buď jako primární aplazie, hypoplazie nebo hyperplazie, či jako sekundární (získané) obstrukční, ob-

literační nebo dysfunkční proces, který se vyznačuje nedostatečným, kompenzatorním růstem a tvorbou dalších lymfatických cév ke zvládnutí normálního, sníženého nebo zvýšeného objemu tkáňového moku či lymfy. V obou případech dochází k podobným příznakům. U fenotypizace lymfatických cév se zkoumá strukturální a funkční dynamika lymfangiogeneze na zvířecích modelech.

Přesný mechanismus vstupu intersticiální tekutiny do lymfatických cév a transport tekutiny v nich u lidí zůstává nejasný. Absorpční iniciální lymfatická síť má obvykle podobu slepě zakončeného systému lymfatických kapilár. Stěna mizní kapiláry neobsahuje složku hladké svaloviny, a tudíž není kontraktilní. Obsahují určité endoteliální intercelulární junkce (flap valves/klapkové chlopně), jejichž průměr činí nejméně 14 nm, které umožňují vstoupit molekulárním částicím nebo agregovaným rakovinným buňkám. Pokud intersticiální tlak převyšuje tlak intraluminární, zůstávají tyto junkce otevřené, což umožňuje nasávání tekutiny, dokud se tlaky nevyrovnají. Poté se klapky uzavřou. Intersticiální tekutina je zřejmě k iniciálním částem lymfatického řečiště vedena nepatrným hydraulickým tlakovým gradientem. Mutace genu *VEGFR3* způsobuje Milroyovu nemoc.⁽¹⁾ Mechanismus u této formy lymfedému nespočívá v absenci iniciálního lymfatického řečiště, jak se předpokládalo podle animálních modelů, nýbrž v selhání schopnosti iniciální absorpce tekutiny.⁽²⁾ Mutace genu *FOXC2* způsobuje aberantní nárůst hladké svaloviny v okolí iniciálních kapilár⁽³⁾ a může přispět ke vzniku lymfatické dysfunkce obvyklé u syndromu lymfedém-distichiázy.

Iniciální lymfatická síť se spojuje do řady sběrných lymfatických cév, které mají jak semilunární chlopně, tak obal z hladké svaloviny. Hlavním mechanismem mizní drenáže ve sběrném lymfatickém systému tak je mizní pumpa, u které chlopně zabraňují refluxu. *FOXC2* mutace způsobují dysfunkci lymfatických chlopní a následně i mizní reflux, což je jeden z dalších me-

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 4, s. 224–227

chanismů, který vede ke vzniku lymfatické dysfunkce obvyklé u syndromu lymfedém-distichiázy.⁽³⁾

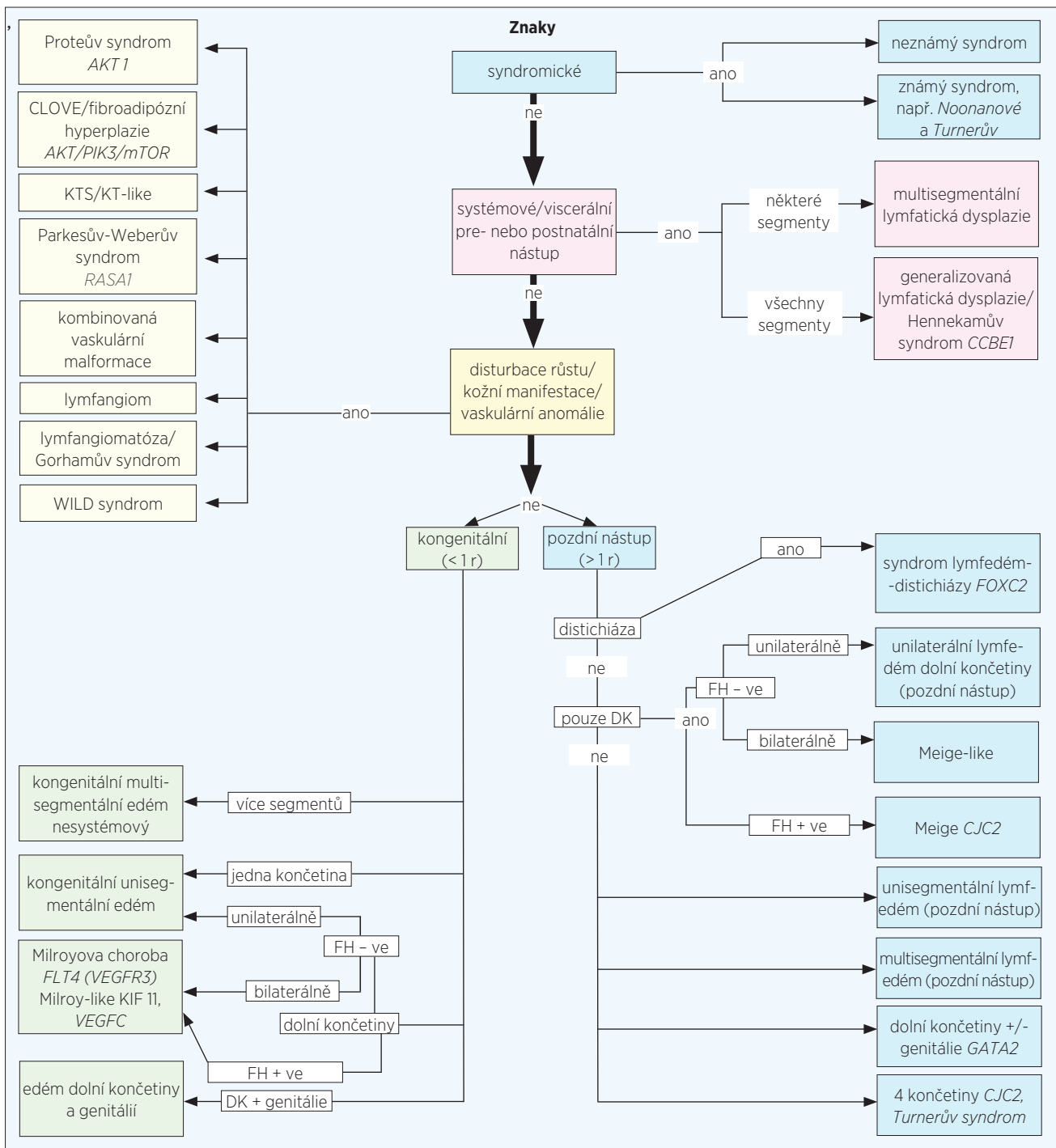
Kontrakce lymfatických sběrných cév je vyvolána komplexem akčních potenciálů. Činnost dostatečně výkonné pumpy záleží na propagaci elektrických impulzů, kterou řídí pacemakerové buňky (pacemaker cells). Stejně jako u srdečního svalu, který je hladké svalovinně lymfatického systému velmi podobný, je pro tvorbu pacemakerového potenciálu důležitý příliv kalcia, a tak antagonisté kalciového kanálu mohou narušením mizní pumpy klidně způsobit periferní edém.⁽⁴⁾

GENETICKÉ ASPEKTY PRIMÁRNÍHO LYMFEDÉMU

Primární lymfedém je způsoben poruchou vývoje lymfatického vaskulárního aparátu (defektní lymfatická vaskulogeneze a lymfangiogeneze), což vede ke vzniku strukturálních a/nebo funkčních abnormalit, které poškozují drenáž.

Donedávna zůstávaly povaha a příčiny primárního lymfedému neznámé. Pacienti byli postupně rozděleni podle klinických projevů, jako například věku propuknutí potíží, do skupin lymfedému **kongenitálního** (při nebo krátce po narození), **praecox** (v raném stadiu života, nejčastěji během dospívání nebo časné dospělosti) a **tarda** (později v životě). Rozvoj přímé kontrastní lymfografie pomohl rozlišit různé kategorie na základě strukturálních abnormalit, ale základní příčiny nemoci zůstávaly skryté.⁽⁵⁾

Až identifikace příčinných mutací u primárního lymfedému umožnila lepší pochopení role těchto genů a jejich kódovacích proteinů. Ačkoli jsou krevní, vaskulární a lymfatický systém strukturálně a embryologicky příbuzné, vyvíjejí se skrze zásadně odlišné molekulární mechanismy. Nicméně malfunkce lymfatických genů má často kardiovaskulární následky. Například mutace genu *FOXC2*, která způsobuje syndrom lymfedém-distichiázy, vede v 5 % případů k onemocnění srdce.



Obr. Klinický algoritmus klasifikace primárního lymfedému podle genotypu, případně fenotypové skupiny (pokud je gen zodpovědný za tím neznámý); FH - familiární historie. Adaptováno a upraveno podle Clin Genet.⁽¹⁸⁾

Prvním genem, který byl určen jako příčina lidského lymfedému, byl v roce 1998 *VEGFR3*.^(4, 6) Bylo zjištěno, že tento gen je mutován v určitých případech Milroyovy choroby, lymfedému s kongenitálním nástupem a otoky horních a dolních končetin. U jedné třetiny postižených mužů

nacházíme i hydrokélou, což naznačuje, že za tímto stavem může být lymfatická dysfunkce, i když se k lymfedému přímo nevztahuje.⁽⁷⁾ Brzy poté byl zmapován gen pro lymfedém-distichiázu a následně určen jako vývojově důležitý transkripční faktor *FOXC2*.⁽⁸⁾ **Lymfedém-distichiáza** je

soubor syndromů, při kterých se při narození vyskytuje distichiáza (aberantní oční řasy rostoucí z tarzálních Meibomových žláz oka). Nástup lymfedému, na rozdíl od růstu aberantních řas následkem selhání vývoje tarzální žlázy oka, však může být zpožděn nejméně do puberty (původně



Tab. Hlavní syndromy primárního lymfedému podle genotypu, typu dědičnosti a charakteristických manifestací ⁽⁹⁾			
Nemoci	Geny (proteiny)	Dědičnost	Lymfatické abnormality
primární kongenitální lymfedém/Nonneův-Milroyův lymfedém	<i>FLT4 (VEGFR3)</i>	AD, AR	bilaterální kongenitální LE
Milroy-like choroby	<i>VEGFC</i>	AD	bilaterální kongenitální LE
syndrom lymfedém-disticháza (LD)	<i>FOXC2</i>	AD	pozdní nástup LE
syndrom choanální atrézie/lymfedém	<i>PTPN14</i>	AR	LE
hereditární lymfedém IC (Meigeova choroba)	<i>GJC (CX47)</i>	-	pozdní nástup LE 4 končetiny
syndrom okulodentodigitální dysplazie/lymfedém	<i>GJA1 (CX43)</i>	AD	LE
syndrom mikrocefalie/chorioretinopatie/lymfedém/mentální retardace (MCLMR)	<i>KIF11 (EG5)</i>	AD	dolní končetiny LE
Hennekamova teleangiektázie – lymfedém syndrom	<i>CCBE1</i>	AR	4 končetiny LE
Hennekamova teleangiektázie – lymfedém syndrom	<i>FAT4</i>	AR	4 končetiny LE
primární lymfedém s myelodysplazií (Embergerův syndrom)	<i>GATA2</i>	AD	LE
hypotrichóza-lymfedém-teleangiektázie (renální defekt) syndrom (HLTR)	<i>SOX18</i>	AD, AR	LE
ektodermální dysplazie, anhidróza, s imunodeficiencí, osteopetrózou a lymfedém (OLEDAID)	<i>IKBKG</i>	X-LINK	LE
lymfedém/lymfangiektázie	<i>HGF</i>	AD?	LE
fetální chylotorax	<i>ITGA9</i>	AR	hydrops foetalis
tuberózní skleróza 1 (TSC1)	<i>TSC1</i>	AD	LE
tuberózní skleróza 2 (TSC2)	<i>TSC2</i>	AD	LE
Noonanové syndrom 1 (NS)	<i>PTPN11 (SH2)</i>	AD	nuchální edém
Noonanové syndrom 4 (NS)	<i>SOS1</i>	AD	nuchální edém
Noonanové syndrom 3 (NS)	<i>KRAS</i>	AD	nuchální edém
Turnerův syndrom	monosomie X	X-LINK	edém
kapilární malformace – arteriovenózní malformace (CM-AVM), včetně Parkesova-Weberova syndromu	<i>RASA1</i>	AD	LE

AD – autosomálně dominantní, AR – autosomálně recesivní, LE – lymfedém

klasifikovaný jako praecox), někdy však až do pátého decennia života.⁽⁹⁾ To znamená, že některé genetické formy lymfedému se mohou projevit i později během života. Nápadným rysem jak *VEGFR3*, tak *FOXC2* mutací je častá přítomnost selhání venózních chlopní. To je zřejmě odrazem skutečnosti, že se během vývoje lymfatické endoteliální buňky derivují z endoteliálních buněk žilních. *FOXC2* mutace způsobují ve 100 % případů povrchovou žilní nedostatečnost a v jedné třetině případů hlubokou žilní nedostatečnost.⁽¹⁰⁾ Proces určování dalších genů probíhal pomalu. V roce 2003 se ukázalo, že extrémně vzácný syndrom hypotrichóza-lymfedém-teleangiektázie je způsoben mutací transkripčního faktoru genu *SOX18*,⁽¹¹⁾ kde se klinický fenotyp sestává z lymfedému dolních končetin, hypotrichózy a někdy teleangiektázií dlaní,

ploske a skrota, zatímco v roce 2009 bylo zjištěno, že *CCBE1* způsobuje autosomálně recesivní generalizovaný Hennekamův syndrom lymfangiektatického lymfedému.⁽¹²⁾ Krátce poté byl objeven gen *GJC2*.⁽¹³⁾ Ten kóduje protein connexin 47 a zřejmě ovlivňuje gap junkce (skulinové junkce, mezibuněčné kanály). Mutace tohoto genu se fenotypově převážně projevuje pozdním nástupem lymfedému na všech čtyřech končetinách, nicméně věk nástupu a míra edému na končetinách se v jednotlivých případech značně liší.⁽¹⁴⁾ Dalšími geny identifikovanými v poslední době byly *GATA2*⁽¹⁵⁾ a *KIF11*.⁽¹⁶⁾ *GATA2* způsobuje Embergerův syndrom a stojí za pozornost díky vztahu mezi lymfedémem, imunodeficiencí a myelodysplazií, kombinací náchylnou ke vzniku myeloidní leukémie. Mutace *KIF11* způsobují syndrom mikrocefalie-lymfedém,

u kterého je lymfedém fenotypově shodný s tím u Milroyovy choroby, s kongenitálním nástupem a omezením projevu edému na dolní končetiny a chodidla. V jiné studii bylo zjištěno, že pokud není u Milroyovy choroby přítomna mutace *VEGFR3*, nastává mutace na genu *VEGFC*.⁽¹⁷⁾ V současné době je známo nejméně devět příčinných mutací způsobujících primární lymfedém (Tab., Obr.).

Identifikací příčinných genetických mutací se zvyšuje možnost klasifikace založené na fenotypu pacientů, u kterých je gen známý. Tato práce pokračuje, ale vyžaduje strukturovanější klinický přístup, než jakým bylo prosté spoléhání se na věk nástupu lymfedému.⁽¹⁸⁾

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



Literatura

1. **KARKKAINEN, MJ., et al.** Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet*, 2000, 25, p. 153–159.
2. **MELLOR, LH., et al.** Lymphatic dysfunction, not aplasia, underlies Milroy disease. *Microcirculation*, 2010, 17, p. 281–296.
3. **PETROVA, TV., et al.** Defective valves and abnormal mural cell recruitment underlie lymphatic vascular failure in lymphedema distichiasis. *Nat Med*, 2004, 10, p. 974–981.
4. **TOLAND, HM., McCLOSKEY, KD., THORNBURY, KD., McHALE, NG., HOLLYWOOD, MA.** Ca(2+)-activated Cl(-) current in sheep lymphatic smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 279, C1327–C1335.
5. **BROWSE, NL., STEWART, G.** Lymphoedema: pathophysiology and classification. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1985, 26, p. 91–106.
6. **FERREL, RE., et al.** Hereditary lymphedema: evidence for linkage and genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet*, 1998, 7, p. 2073–2078.
7. **BRICE, G., et al.** Milroy disease nad VEGFR-3 mutation phenotype. *J Med Genet*, 2005, 42, p. 98–102.
8. **FANG, J., et al.** Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am J Hum Genet*, 2000, 67, p. 1382–1388.
9. **BRICE, G., et al.** Analysis of the phenotypic abnormalities in lymphedema-distichiasis syndrome in 74 patients with FOXC2 mutations or linkage to 16q24. *J Med Genet*, 2002, 39, p. 478–483.
10. **MELLOR, RH., et al.** Mutations in FOXC2 are strongly associated with primary valve failure in veins of the lower limb. *Circulation*, 2007, 115, p. 1912–1920.
11. **IRRTHUM, A., et al.** Mutations in transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrichosis-lymphedema-teleangiectasia. *Am J Hum Genet*, 2003, 72, p. 1470–1478.
12. **ALDERS, M., et al.** Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans. *Nat Genet*, 2009, 41, p. 1272–1274.
13. **FERREL, RE., et al.** GJC2 missense mutations cause human lymphedema. *Am J Hum Genet*, 2010, 86, p. 943–948.
14. **OSTERGAARD, P., et al.** Rapid identification of mutations in GJC2 in primary lymphoedema using whole exome sequencing combined with linkage analysis with delineation of the phenotype. *J Med Genet*, 2011, 48, p. 251–255.
15. **OSTERGAARD, P., et al.** Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet*, 2011, 43, p. 929–931.
16. **OSTERGAARD, P., et al.** Mutations in KIF11 cause autosomal-dominant microcephaly variably associated with congenital lymphedema and chorioretinopathy. *Am J Hum Genet*, 2012, 90, p. 356–362.
17. **GORDON, K., et al.** Mutation in vascular endothelial growth factor-C, a ligand for vascular endothelial growth factor receptor-3, is associated with autosomal-dominant Milroy-like primary lymphedema. *Circ Res*, 2013, 112, p. 956–960.
18. **CONNEL, F., et al.** The classification and diagnostic algorithm for primary lymphatic dysplasia: an update from 2010 to include molecular findings. *Clin Genet*, 2013, 84, p. 303–314.
19. **GREENE, AK., SLAVIN, SA., BRORSON, H.** *Lymphedema: Presentation, Diagnosis and Treatment*. Springer Intl Pub. Switzerland, 2015, p. 24.

MUDr. Miroslava Brejchová

e-mail: miroslava.brejchova@bulovka.cz

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



Kurz dermatologické angiologie

Akci pořádaly Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice na Bulovce a Pracoviště preventivní kardiologie IKEM – 19. 6.–20. 6. 2015 v Praze a 20. 11.–21. 11. 2015 v Brně

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 4, s. 228–237

Současná farmakoterapie cévních chorob

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je onemocnění s velmi vysokou prevalencí. V převážné většině případů je způsobená aterosklerotickým postižením a kromě toho, že má vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a omezuje kvalitu života, ji provází také poškození kůže včetně vzniku arteriálních ulcerací. Žilní onemocnění jsou v populaci obecně vysoce prevalentní a kromě nepříjemných projevů mohou pacienty ohrožovat rizikem vzniku hluboké žilní trombózy (HŽT) či tromboembolické nemoci (TEN). Také žilní postižení se může manifestovat na kůži. Léčba ICHDK se samozřejmě opírá o režimová opatření, ta ale u většiny nemocných, i kvůli nízké compliance, nedostačují. Zavádí se proto farmakoterapie a u části pacientů lze stav zlepšit chirurgicky. A právě současná farmakoterapie cévních onemocnění byla jedním z témat červnového „Kurzu dermatologické angiologie“ v pražském IKEM, pořádaného ve spolupráci s Dermatovenerologickou klinikou 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce.

Přednášející kurzu uvedli, že cílem léčby ICHDK je především zabránit další progresi aterosklerózy – zavádí se tak intervence ve smyslu kontroly lipidového spektra, diabetu a krevního tlaku. Vzhledem k tomu, že se jedná o protrombogenní stav, využívá se také antiagregační terapie – pomocí acetylsalicylové kyseliny (ASA) nebo klopidogrelu. Jak ASA, tak klopidogrel jsou ireverzibilní inhibitory agregace trombocytů – zatímco ASA funguje přes blokádu cyklooxygenázy, klopidogrel brání aktivaci glykoproteinových receptorů IIb/IIIa.

Stále častěji je doporučováno podávat také sulodexid, přírodní směs glykosaminoglykanů (GAG), který má pleiotropní pozitivní účinky nejen na arteriální, ale i na venózní část cévního systému. GAG (také heparin, LMWH, heparinoidy) se skládají z polysacharidových derivátů tvořených lineárními řetězci různých sulfonovaných disacharidů, nacházejí se plošně v organismech savců a hrají důležitou roli při regulaci řady biologických funkcí. Mimořádně důležité jsou jejich účinky na vaskulární úrovni. Sulodexid působí protizánětlivě, fibrinolyticky, antiagregačně a endotel-protektivně. Výhodou jsou jeho naprosto minimální nežádoucí účinky a fakt, že nezvyšuje riziko krvácení. V léčbě ICHDK vede jeho podávání ke snížení symptomů a prodloužení klaudikačního intervalu. Pozitivní roli hraje zlepšení perfúze svalů a viskozity krve, snížení agregace destiček i ovlivnění rizikových faktorů (fibrinogen). Antitrombotický efekt sulodexidu probíhá ve smyslu zvýšení inhibičního účinku antitrombinu AT III (dochází k poklesu hladiny faktoru Xa). Uvolněním PGI₂ a vazbou na HCoII redukuje trombin (faktor II). Profibrinolytický

efekt vede ke zvýšení plazminogenu – aktivací tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) a potlačením inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI). Naprosto stěžejní je endotelprotektivní efekt sulodexidu (90 % léku se absorbuje v cévní stěně). Glykokalyx je soubor tenkých vláken glykosaminoglykanů, jehož funkce je nezbytná pro adhezi cirkulujících buněk, regulaci permeability makromolekul i pro hojení endoteliálních poškození způsobených hemodynamickým stresem. Heparanáza je enzym, který způsobuje štěpení glykokalyxu na kratší řetězce, čímž narušuje jeho ochranný účinek. Rozvíjí se zánětlivá reakce a endoteliální dysfunkce, což vede k poškození cévní stěny a orgánovým komplikacím. Sulodexid inhibuje heparanázu, obnovuje přirozený povrch endotelu (elektronegativitu), a tím i jeho správnou funkci. Jak zaznělo v rámci přednesených sdělení – významně prodloužení klaudikačního intervalu po užívání sulodexidu bylo potvrzeno randomizovanou, dvojitě zaslepenou, multicentrickou prací, uveřejněnou v roce 2002 v časopise European Heart Journal. Zaměřila se na efekt léčivé látky v terapii intermitentních klaudikací. Zúčastnilo se jí 286 nemocných, léčba trvala 27 týdnů. Primárním endpointem bylo zdvojnásobení vzdálenosti bez bolesti na konci sledovaného období, oproti stavu před léčbou. Toho bylo dosaženo u 23,8 % nemocných se sulodexidem (oproti 9,1 % v placebové větvi). V průměru se délka chůze bez bolesti prodloužila o více než 80 % ve sledované větvi a jen o necelých 40 % ve větvi kontrolní. Maximální vzdálenost, kterou byli pacienti schopni ujít, se při užívání léčivé látky prodloužila o 142 metrů (vs. 27 metrů u placeba). Výsledky pacientů s diabetem byly srovnatelné s těmi, kteří diabetes neměli. Prokázán byl také účinek fibrinolytický, plazmatický fibrinogen byl v sulodexidové větvi snížen, v placebové naopak zvýšen. Podobným způsobem vyšla také metaanalýza 19 studií z roku 1996, uveřejněná v časopise International Medical Research.

VAZOAKTIVNÍ LÁTKY V TERAPII ICHDK

Vzhledem k tomu, že ateroskleróza omezuje průsvit cév (a tím i průtok krve), je u nemocných s ICHDK indikováno použití vazoaktivních látek. Na kurzu zaznělo, že do této skupiny se řadí například pentoxyfyllin, který snižuje krevní viskozitu, zvyšuje flexibilitu erytrocytů a naopak snižuje adhezivitu leukocytů a trombocytů k cévní stěně. Spasmolytický účinek na hladkou svalovinu vykazují naftidrofuryl, který antagonizuje vazokonstrikční účinek serotoninu. Jeho nežádoucím účinkem mohou být návaly horka a tato účinná látka tak má u některých nemocných nízkou compliance. V minulosti byly podávány prostanoidy (prostaglandin E1, prostacyklin), které se aplikují intravenózně



a rovněž snižují krevní viskozitu. Kombinaci antiagregačního a vazoaktivního účinku přináší cilostazol, který funguje na principu inhibice fosfodiesterázy. Tato látka má ale bohužel u kardiaků, kterých je u nemocných s ICHDK většina, četné kontraindikace.

POŠKOZENÍ VENÓZNÍHO SYSTÉMU NA ZÁKLADĚ CHRONICKÉHO ŽILNÍHO ONEMOCNĚNÍ

Chronické žilní onemocnění CHŽO se hodnotí podle mezinárodních CEAP kritérií. Základem její terapie jsou režimová opatření a kompresní léčba. Pokud je to možné, je podle přednášejících žádoucí doporučit chirurgickou nebo cévně intervenční kauzální léčbu. U nemocných, u kterých je kontraindikována nebo je nedostatečná, je potom možné nabídnout venofarmaka. Jedná se o látky s různým profilem účinnosti, která je bohužel často na úrovni placeba.

Určitou výjimkou je právě sulodexid, který je možné užívat i pro podporu žilní části cévního systému, včetně prevence a terapie venózních bérceových vředů. Ovlivňuje mj. totiž matrixové metaloproteinázy (MMP), proteolytické enzymy, které degradují extracelulární hmotu a oslabují cévní stěnu (především MMP-2 a MMP-9), což je důležité u žil v časných (vznik varikózních úseků) i v pozdních fázích (ulcerace) CHŽO. Ta je spojena se zvýšenou aktivitou MMP – zdá se, že hrají klíčovou roli při

rozvoji chronických zánětlivých procesů a zřejmě se podílejí i na hojení ran.

Na kurzu rovněž zaznělo, že u pacientů s HŽT a TEN je nutná antikoagulační terapie. Je důležitá jak v primární, tak v sekundární prevenci těchto potíží, včetně zamezení rozvoje posttrombotického syndromu. V akutních stádiích se zpravidla používá heparin nebo nízkomolekulární hepariny, postupně se přechází buď na warfarin, nebo na nová orální antikoagulantia (NOAC), tedy přímé inhibitory koagulační kaskády. Kromě farmakoterapie je ale nutné nepodceňovat význam dobře naložené komprese, ať už pomocí bandáží či punčoch. V neposlední řadě je pacientům třeba doporučovat opětovné podpoření pohybových návyků, omezení kouření a celkové dodržování zdravého životního stylu. I v případě trombotických potíží je možné zahájit podávání sulodexidu s velmi dobrým účinkem.

Sulodexid by měl být podle přednášejících obecně podáván u žilních onemocnění (tromboflebitida, posttrombotický syndrom, ulcus cruris), dále při chorobách tepen (ICHDK) a poruchách mikrocirkulace (Raynaudův fenomén). Jeho další indikací jsou cévní komplikace diabetu – makroangiopatie a také mikroangiopatie (retino-, neuro-, nefropatie a syndrom diabetické nohy). Jako perspektivní se jeví také v některých oftalmologických indikacích (prevence okluze v. centralis retinae, makulární degenerace).

(red)

Cévní onemocnění z pohledu dermatologa

Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

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

Pacienti s onemocněními krevních a lymfatických cév vyžadují multidisciplinární péči. U řady z nich se vyskytují také kožní projevy a příznaky, proto je role dermatologa nezastupitelná. Vzdělávání dermatologů v oblasti angiologie je velmi žádoucí – už jenom proto, že se stárnutím populace a stoupající prevalencí civilizačních nemocí se počet postižených chorobami cév stále zvyšuje. Ačkoliv pro péči o tyto nemocné vznikají specializovaná pracoviště, tématu angiodermatologie není věnována dostatečná pozornost v rámci jak postgraduálního, tak celoživotního vzdělávání kožních lékařů.

Při hodnocení dat z Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, sledujících počty pacientů léčených pro jednotlivé diagnózy onemocnění periferních cév, je patrné, že se spektrum potíží i během relativně krátkého, desetiletého období poměrně výrazně změnilo. Zatímco před 10 lety dominovali nemocní s varixy, vloni byl nejčastější diagnózou lymfedém, jehož incidence na naší klinice stoupla od roku 2004 trojnásobně, ošetřili jsme skoro 900 nemocných. Varixy však stále zůstávají častým problémem našich pacientů, v roce 2014 jsme léčili s touto diagnózou na 600 pacientů. Významně klesající trend má počet nemocných, kteří jsou na dermatovenerologické klinice léčeni pro chronickou žilní insuficienci, trombózu či flebitidu. Důvodem není jejich nižší výskyt v populaci, ale specializace péče, při které jsou nemocní odesíláni na interní pracoviště a pracoviště cévní

chirurgie. Významně se také změnil poměr počtu nemocných léčených před 10 lety a nyní pro onemocnění periferních cév v porovnání s ostatními dermatovenerologickými diagnózami. Z původních 44 %, které choroby periferních cév tvořily, kleslo procentuálně zastoupení těchto nemocí na 10 %.

Základní metodou dermatologického vyšetření je pohled. Společným jmenovatelem cévních onemocnění jsou příznaky postižení jak kožních cév, tak postižení cév v rámci systémových chorob. Řada interních onemocnění se na kůži viditelně manifestuje, některé klinické známky jsou pro konkrétní onemocnění typické, např. purpura u vaskulitid. K diagnostice cévních nemocí však samotné klinické vyšetření včetně pečlivé anamnézy nestačí, je třeba dalších vyšetření pomocných, zejména sonografických. Ta provádějí, kromě běžného dopplerovského vyšetření, které využívají dermatologové, zejména flebologové, angiologové nebo internisté.

Podle klasifikace cévních chorob z publikace „Kožní změny u interních onemocnění“ rozdělujeme kožní změny při chorobách periferních cév na ty způsobené ischemickou chorobou končetin, funkčními poruchami cév, vaskulitidy, dále pak na potíže žilního původu a na stále častěji diskutovaný lymfedém. Ischemickou etiologii nacházíme u pacientů s obliterující aterosklerózou a diabetickou angiopatií, trápí rovněž nemocné s hypertenzními vředy dolních končetin a thrombangiitits obliterans.

Skupina vaskulitid je velmi různorodá a zahrnuje jak poměrně časté klinické jednotky, tak onemocnění vyskytující se pouze vzácně. Jejich diagnostika je komplexní, důležitá je anamnéza a potvrzení diagnózy je možné jen na základě dermatohistopatologického vyšetření bioptického vzorku kůže (odebraného do



Obr. 1 Povrchová tromboflebitida



Obr. 2 Leukocytoklastická vaskulitida



Obr. 3 Granulomatóza s polyangiitidou (dříve Wegenerova granulomatóza)

24–48 hodin od vzniku kožní léze). Nutné je zvážit vliv medikace, komorbidit, výskyt dalších autoimunitních chorob nebo například malignit. Poškozeny mohou být všechny typy cév, klinické projevy jsou závislé na jejich průsvitu. Při postižení nejmenších kapilár, arteriol a venul je typickým klinickým příznakem palpovatelná purpura, se stoupající velikostí cévy se na kůži objevují noduly až vředy.

Typickým zástupcem funkčních poruch cév s projevy na kůži je Raynaudův fenomén, při kterém kůže zbledá a následně zčervená vlivem reaktivní hyperémie. Vyskytuje se primárně i sekundárně, kdy může být důsledkem řady systémových chorob. Mezi funkční poruchy řadíme dále i akrocyanózu, livedo reticularis a vaskulární névy.

Onemocnění žil jsou v moderní populaci od určitého věku spíše normou než výjimkou. Kromě toho, že významně snižují kvalitu života, představují také značnou finanční zátěž. Do této skupiny patří povrchová a hluboká tromboflebitida, chronická žilní insuficience, varixy a žilní bérčové vředy. Tato onemocnění léčí nejčastěji dermatolog.

Kůže je největším orgánem lidského těla, vaskulární systém je součástí škráry a podkoží. Kromě primárně angiologických jednotek (nemocí periferních cév) mohou být kožní (i další) cévy postižené v rámci systémových chorob s multiorgánovým postižením. Patří mezi ně lupus erythematosus, dermatomyozitida, sklerodermie, urticaria-vasculitis, ale i infekční onemocnění

s diseminací etiologického agens krevní cestou (syfilis, borelióza) anebo paraneoplastické vaskulitidy. Mezi nádory postihující kožní krevní cévy patří například Kaposiho sarkom a hemangiosarkom.

Dermatologie má zásadní klinický přesah do jiných oborů včetně angiologie. Podle nových klinických dat se ukazuje, že by mohl být snad ještě významnější, než se původně předpokládalo. Například podle populační studie, která vyšla letos v červnu v časopise *European Heart Journal*, se ukázalo, že nemocní s psoriázou mají zvýšené riziko vzniku aterosklerózy. Práce sledovala přes pět miliónů osob, psoriázu mělo přes 70 000 z nich. Ačkoliv mechanismus tohoto jevu dosud nebyl objasněn, je zřejmé, že dermatologové se na řešení i angiologické problematiky budou podílet. Úlohou dermatologa je zejména včas rozpoznat stavy, které vyžadují akutní ošetření (akutní tepenný uzávěr), vyloučit nebo potvrdit systémové postižení (např. systémový lupus erythematosus) a zahájit léčbu. Abychom zlepšili znalosti v oblasti angiodermatologie, hodláme v pořádku podobných seminářů a mezioborových setkání pokračovat. Již nyní se na vás těšíme.

Toto sdělení zaznělo v rámci „Kurzů dermatologické angiologie“ v pražském IKEM v květnu a v brněnském Holiday Inn v listopadu roku 2015, pořádaného ve spolupráci Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Kliniky preventivní kardiologie IKEM za podpory firmy Alfa Wassermann.

Tepenná a žilní onemocnění dolních končetin

Prof. MUDr. Věra Adámková, CSc.
IKEM, Pracoviště preventivní kardiologie

Onemocnění krevních cév řeší primárně angiologové a cévní chirurgové, tato komplexní problematika má však široký přesah do řady jiných klinických oborů. Jejich projevy se tak manifestují i na kůži a řešení řady potíží cévní etiologie spadá do kompetence dermatologa. Kožní lékaři mají vůči nám, internistům, tu výhodu, že za nimi pacienti chodí i s problémy spíše estetického charakteru, často s velmi silnou motivací se jich zbavit. Mnohé choroby tak mohou být zachyceny ve velmi časném stadiu, dokud je ještě neprovází závažné symptomy. A právě u cévních chorob je velmi významný prostor pro prevenci, ať už primární nebo sekundární.

Kožně se mohou projevovat onemocnění tepenného, žilního, a v neposlední řadě také lymfatického cévního systému. Nejčastějším arteriálním poškozením je ischemická choroba dolních končetin (ICHDK), za kterou je ve více než 90 % případů zodpovědná ateroskleróza. Žilní systém bývá velmi frekventně poškozován v rámci chronické žilní insuficience (CHŽI), žilních varixů a případně trombotických a tromboembolických komplikací. Lymfatické cévy postihuje především primární i sekundární lymfedém.

DŮLEŽITÝ VÝZNAM LIFE-STYLOVÝCH MODIFIKACÍ

Laické povědomí ohledně žilních onemocnění obecně stoupá. Pacienti s časnou, iniciální fází CHŽI, kdy dochází k pocitu těžkých nohou, s případným perimaleolárním bilaterálním edé-

VESSEL DUE F[®]

sulodexid

účinný
na arteriální,
venózní
a kapilární
systém¹

FRAGILNÍ PACIENT

ALFA WASSERMANN



ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU - Vessel Due F, měkké tobolky, sulodexidum 250 LSU. Indikace: choroby žilního systému (žilní trombóza a post-trombotický syndrom), choroby arteriálního systému (ischemická choroba srdeční, okluzní onemocnění mozkových tepen, ischemická choroba dolních končetin), poruchy mikrocirkulace (diabetická mikroangiopatie), diabetes (diabetická makroangiopatie, diabetická noha, diabetická retinopatie, diabetická nefropatie, diabetická neuropatie), neurologické cévní poruchy (senilní deteriorace, prevence cévní mozkové příhody), v oftalmologii (prevence okluze a trombózy venae centralis retinae, makulární degenerace), v kardiologii (dlouhodobá léčba po infarktu myokardu, prevence vzniku intrakardiálních trombů). Dávkování: zahájení léčby je vhodné parenterálně (není nutné při přechodu z antikoagulace) 1 amp i.m. nebo i.v./den po 10–30 dnů, dále p.o. 1–2 tobolky 2x denně po jídle. Možná i cyklicky 3–4 měsíce 2x ročně. Upozornění: renální a hepatální insuficience - není třeba redukovat dávku, nutno sledovat koagulační parametry a příp. dávku upravit. Nedoporučuje se podávat dětem, během těhotenství a kojení ženám. V případě současného (nebo těsně následujícího) podávání antikoagulancií je nutné sledovat koagulační parametry. Kontraindikace: hypersenzitivita na léčivou látku, heparin, jeho deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hemoragická diatéza. Interakce: může zesilovat účinky antikoagulancií, účinek může být zesilován léky ovlivňujícími agregaci trombocytů. Nežádoucí účinky - klinické studie (uváděné jako časté): závrať, bolest v nadbříšku, průjem, bolesti žaludku, nevolnost, vyrážka; postmarketingové zkušenosti: anémie, porucha metabolismu plazmatické bílkoviny, bolest břicha, gastrointestinální obtíže, meléna, angioedém, ekchymóza, edém genitálu, erytém genitálií, polymenorrhoea. Předávkování: může vést ke krvácení, léčba: podání protamin sulfátu. Uchovávejte při teplotě do 30°C. Seznamte se prosím s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčiva je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích ICHDK a hojení venózních bérkových vředů. V ostatních indikacích není hrazen. Držitel rozhodnutí o registraci Alfa Wassermann S.p.A., Alanno (PE), Itálie, datum revize textu 21.5.2014. Výdej léku je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veř. zdrav. pojištění v indikacích ICHDK ve stadiu klaudikací a hojení ven. bérč. vředů. V ostatních indikacích není hrazen.

Reference: 1. SPC přípravku

Alfa Wassermann Czech s.r.o., Ke Štvanici 656/3, 186 00 Praha 8, tel: +420 277 011 888, fax: +420 277 011 887



mem, již vědí, že si mohou zakoupit volně dostupná venofarmaka a často řeší svoji situaci sami. V tomto kontextu je ale důležité zdůraznit význam life-stylových modifikací, které mohou do budoucna zamezit závažnějšímu postižení. Patří mezi ně dodržování pravidelné pohybové aktivity pro posílení svalové pumpy, redukce případné nadváhy či obezity a vyvarování se dlouhého stání. V pokročilejších stádiích je žádoucí zahájit vhodnou kompresi, například pomocí punčoch. Vzhledem k tomu, že v této fázi jsou pacienti málokdy sledováni angiologem, spadá jejich poučení zpravidla do rukou specialistů z jiných klinických oborů, kteří jsou navštěvováni většinou z nesouvisejících důvodů.

ICHDK: KLÍČOVÉ JE DŮKLADNÉ KLINICKÉ VYŠETŘENÍ

Při podezření na ischemické postižení dolních končetin je klíčové pacienta důkladně klinicky vyšetřit. Kromě pohledu je významné zhodnotit pulzace na hlavních tepnách až do periférie. Pokud jsou hmatné, pravděpodobně se o ICHDK nejedná, etiologie bolesti nohou při zátěži je spíše svalová nebo neurologická, způsobená například poškozením sakrálních míšních kořenů. Důležité je rovněž odlišit akutní uzávěr od chronického, s důrazem na odlišnost případné terapie. Do diferenciální diagnostiky je třeba zahrnout, kromě aterosklerózy, také diabetickou mikroangiopatii, Buergerovu chorobu, aneuryzma s trombotických uzávěrem nebo vzácněji i embolus. Kromě toho se může jednat o onemocnění funkčního charakteru s přechodným spazmem, vyvolaným provokačními faktory. Tato onemocnění, souhrnně označovaná jako vazoneurózy, mohou být jak primární, tak sekundární, jako následek nejrůznějších chorob, traumatu či přetížení a často spadají do kompetencí pracovního lékařství.

HOJENÍ BÉRCOVÝCH VŘEDŮ MŮŽE BÝT KLINICKOU VÝZVOU

Bércové vředy jsou častou pozdní komplikací diabetu, špatné tepenné perfúze i CHŽI. Hojení takové chronické rány může být skutečnou klinickou výzvou, která si vyžaduje multioborovou spolupráci včetně chirurgické péče. Základem je rozpoznat jejich etiologii. Arteriální původ mají ulcerace na lividní, studené končetině s nehmátnými pulzacemi a vymizením kožních adnex.

Vyskytují se především v akrálních lokalizacích. V tomto případě je třeba korigovat komorbidity, především hladinu glykémie, vysoký krevní tlak a abnormální lipidový profil. Zvážen by měl být reperfúzní chirurgický zákrok a význam má také změna životního stylu, s důrazem na zákaz kouření. Končetina nemocného s venózním bércovým vředem bývá oteklá, s přítomností varixů a varixového ekzému. Ulcerace se často nachází v prostoru vnitřního kotníku. I zde je vhodné provést chirurgický bypass nebo intervenční cévní výkon, pokud je indikován. Důraz musí být kladen na dostatečnou kompresi a péči o ránu, ideálně s využitím moderních krycích materiálů. Farmakologicky lze hojení a obecně klinický stav podpořit podáváním venofarmak. Myslet je třeba také na to, že se arteriální a venózní postižení může kombinovat. Poslední velkou skupinou jsou vředy neuropatické, které vznikají především v místech zatěžovaných zvýšeným tlakem. Charakterizují je hyperkeratotické okraje a často je provází osteomyelitida.

Mezi venofarmaka patří řada látek s různou klinickou účinností. Velmi dobrý efekt vykazuje sulodexid, směs glykosaminoglykanů heparansulfátu a dermatansulfátu. Sulodexid je látka s pleiotropními účinky, zajišťuje ochranu a obnovení integrity cévní stěny a její bariérové funkce. Antiproliferativně působí na subendoteliální pojivo a hladkou svalovinu, vykazuje hypolipidemický efekt, snižuje viskozitu krve, adhezivitu leukocytů a agregaci destiček. Známé je také snížení zánětlivé odpovědi po jeho podání, zvýšení fibrinolýzy a zabránění sklerotizaci cév. Jeho přínos v léčbě bércových vředů popsala například klinická studie italských autorů z roku 1999, uveřejněná v časopise *Angiology*; 94 pacientů zde bylo randomizováno do dvou větví. První byla léčena standardním lokálním ošetřováním, druhá dostávala navíc 60 dní sulodexid.

Po dvou měsících se vředy zahojily u 58 % pacientů, tedy u více než poloviny ze sledované větve. V kontrolní větvi se to podařilo jen u 36 % nemocných. Kratší byl u pacientů, kteří dostávali sulodexid, také čas do vyléčení vředu. Celkový čas do zhojení byl v kontrolní větvi 110 dní, podávání sulodexidu ho pak zkrátilo na pouhých 72 dní. Tyto výsledky byly proporcčně konstantní v závislosti na tíži poškození, nebyly pozorovány rozdíly efektu na základě věku nebo pohlaví. Na úspěch této práce navázali její autoři studií SUAVIS, která vyšla v roce 2002 v časopise *Thrombosis and Haemostasis* a přinesla podobně slibné výsledky.

Syndrom diabetické nohy

MUDr. Pavlína Piňhová

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta
a Fakultní nemocnice v Motole, Interní klinika

Diabetes mellitus (DM) je onemocnění, které negativně působí na celý organismus. Kromě akutních potíží ho provází také dlouhodobé komplikace, včetně postižení cév – na úrovni mikro- i makroangiopatie. Kardiiovaskulární morbidita a mortalita diabetiků je až čtyřnásobná oproti obecné populaci a cévní poškození má značný vliv na sníženou kvalitu života. Jedním z projevů zhoršené kvality cév pacientů s DM je syndrom diabetické nohy. Podle definice se jedná o postižení nohy distálně od kotníku. Pokud není nemocný adekvátně léčen nebo nevykazuje dostatečnou compliance, dochází postupně

až k závažným následkům, včetně gangrény a nutnosti amputace. Amputace dolní končetiny z netraumatických příčin jsou přítom u diabetiků více než 30krát častější ve srovnání s nediabetickou populací.

Prevalence DM v ČR je asi 800 000 pacientů. Syndrom diabetické nohy postihne, v menší či větší míře, více než čtvrtinu z nich. Mezi hlavní projevy patří ztráta citlivosti a vznik ulcerací, často v místě pozdě rozpoznávaných kožních defektů. Ty by se za fyziologického stavu poměrně snadno hojily, podmínky u diabetiků jsou ale narušeny kompromitovaným prokrvením, usnadněným průnikem infekce a opakovaným či kontinuálním zraňováním kvůli sníženému vnímání bolesti a tepelné citlivosti.



ZMĚNY BIOMECHANIKY CHŮZE

Diabetes provází zvýšená koncentrace glukózy nejen v krvi, ale také v ostatních tkáních včetně kůže. Proto dochází ke snížení činnosti potních a mazových žláz, následně změně hydratace s omezením povrchového lipidového filmu s antimikrobiálním působením. Patologicky se množí bakterie kožní mikroflóry a fakultativní patogeny. Tento fakt je o to významnější, že diabetes omezuje také mohutnost imunitní reakce, především její buněčné složky. Fragilita kůže u diabetiků stoupá, vazivové struktury prochází zvýšenou glykací a vazivo tuhne, ztrácí elasticitu. Na neuropatickém podkladě dochází také k změnám biomechaniky chůze, při které jsou zatěžovány nefyziologické části nohy. Zvětšuje se obvod v oblasti metatarzofalangeálních kloubů a přetěžovaná místa se pokrývají kompenzačními hyperkeratózami. Ty přitom mohou fungovat jako cizí těleso, spodina se odírá a pod hyperkeratózou vzniká defekt. Naopak tukové polštářky atrofuji. Usazování glukózy ve tkáních ale nenarušuje jen cévy, 15–40 % diabetiků trpí sníženou mobilitou kloubů, především z důvodu glykace kolagenu, s následným ztluštěním a rigiditou kůže a kloubních pouzder, především v oblasti subtalárních kloubů. Také tento mechanismus přispívá ke zvýšení plantárního tlaku při chůzi a k celkové změně její biomechaniky. Normální došlap by měl být na patu, která tak absorbuje dopadovou energii. Váha by následně měla být přenesena na celou plošku. První se zvedá opět pata, poslední prstce. Tento mechanismus se u diabetiků ztrácí, zatěžovány jsou nefyziologické části nohy a pacient se dostává do zvýšeného rizika otlaků z nevhodné obuvi, které mohou opět přejít v ulceraci.

RŮZNÉ ETIOLOGICKÉ PŘÍČINY

Zásadní vliv na vznik syndromu diabetické nohy má narušené prokrvení dolní končetiny. I jeho etiologie je multifaktoriální. Částečně je způsobena poruchou vegetativních nervů při diabetické neuropatii, kdy dochází k narušení regulace kapilárního průtoku a následně pseudohypoxii. Další složkou je samotná diabetická angiopatie. Na velkých a středních tepnách se u diabetiků vyskytuje významná ateroskleróza, oproti nediabetikům 2–4krát častěji. Toto postižení také u nemocných s DM nastupuje v průměru o deset let dříve než u normální populace a postiženi jsou rovněž premenopauzální ženy. Ateroskleróza u diabetiků zasahuje do menších cév než u ostatních nemocných, cévy distálně od a. poplitea bývají postiženy až v 80 % případů. Také aterosklerotické postižení přispívá k hypoxii periferie a k horšímu hojení ran.

Syndrom diabetické nohy má různé příčiny vzniku. Čistě neuropatická etiologie se totiž vyskytuje u poloviny diabetiků, čistě ischemická asi jen u 5 %. Zbytek (45 %) má potíže kombinovaného charakteru. Zatímco u neuropatické příčiny je končetina teplá, růžová, s nebolestivými defekty v místě největšího tlaku s hyperkeratózami, u čistě ischemické příčiny je končetina lividní, bez hmatných pulzací. Vědy jsou bolestivé a nachází se spíše v akrálních částech nohy. Přímým vyvolávacím faktorem vzniku ulcerace je až v 80 % případů nevhodná obuv, dochází ale také k popáleninám či úrazům a dekubitům kvůli cizímu tělesu v botě nebo chůzi naboso. Rizikové mohou být rovněž nešetrně provedená pedikúra, dále plísňové infekce a panaricia.

JAK A ČÍM LÉČIT?

Léčba neuropatických ulcerací diabetické nohy se opírá především o optimální kontrolu diabetu, u diabetiků 2. typu lze využít antidiabetika s komplementárními účinky na chronické

komplikace tohoto onemocnění. Noha by měla být šetřena, dokud se defekt nezahojí. Je proto nutné odstranit co možná nejdůsledněji tlak nad ulcerací. K omezení infekce je vhodné podávat širokospektrá antibiotika. Zásadní je péče o vlastní ránu, s přípravou její spodiny a systematickým čištěním. To je vhodné podpořit adekvátním krytím, které urychluje vznik granulací a reepitelizace. U této skupiny nemocných se s výhodou používá princip vlhkého hojení ran. U ischemických a kombinovaných poruch je klíčové podpořit krevní zásobení končetiny. Ideální je revaskularizace pomocí intervenčního cévního výkonu nebo bypassu. U každého nemocného se zavádí vhodná režimová opatření s důrazem na zákaz kouření. Nutné je kompenzovat hypertenzi a dyslipidemií, velmi pečlivě a trpělivě čistit a ošetřovat ránu a používat lokální pomůcky, jako jsou prstové ponožky a gáza k oddělení jednotlivých prstů. I zde je samozřejmá nutná důsledná kontrola glykémie.

FARMAKOLOGICKÁ TERAPIE SYNDROMU DIABETICKÉ NOHY

Lékem, který má prokazatelně pozitivní účinek na cévy nejen u diabetiků, je směs glykosaminoglykanů sulodexid. Vykazuje protizánětlivý, protisrážlivý a endotelprotektivní účinek. Jedním z mechanismů, kterými obnovuje funkci mikrocirkulace, je jeho pozitivní vliv na glykokalyx, který strukturálně připomíná. Jedná se o soubor tenkých vláken glykosaminoglykanů, jehož funkce je nezbytná pro adhezi cirkulujících buněk, regulaci permeability makromolekul i pro hojení endoteliálních poškození způsobených hemodynamickým stresem. Tloušťka glykokalyxu, měřená stroboskopickou kapilaroskopií a fluorescenční angiografií, se snižuje právě při DM, stejně jako při jiných chronických cévních onemocněních. Účinek sulodexidu na glykokalyx a vaskulární permeabilitu u pacientů s diabetem 2. typu popsala například studie nizozemských autorů, uveřejněná v roce 2010 v časopise Diabetologia. Pacienti byli rozděleni na dvě skupiny, jedna užívala po dva měsíce sulodexid, druhá placebo. Analyzovány byly cévy v několika lokalizacích. Z hlediska vaskulární permeability byl sledován prostupující albumin a hyaluronan. Mohutnost glykokalyxu byla u zařazených pacientů s DM snížena oproti zdravé populaci, naopak propustnost pro albumin i hyaluronan byla zvýšená. Sulodexid vykázal trend v normalizaci mohutnosti glykokalyxu v obou lokalizacích a významně snížil propustnost cév jak pro albumin, tak pro hyaluronan. Tento lék, který má schválenou indikaci syndromu diabetické nohy, je nejvýhodnější zařadit v časném stadiu onemocnění, se zabráněním nebo zpomalením jeho progresu. Efekt má ale i u již symptomatických pacientů, kterým od těchto projevů ulevuje.

Výhodou sulodexidu u diabetiků je rovněž jeho pozitivní účinek na zpomalení progresu diabetické nefropatie, který popsala například multicentrická studie, uveřejněná v časopisu Journal of the American Society of Nephrology z roku 2002. Sulodexid podle ní snižoval albuminurii u pacientů jak s diabetem prvního, tak druhého typu. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při dávkování 200 mg denně, efektivní byla i poloviční dávka. Tento účinek navíc přetrvával po dobu osmi měsíců. Mechanismu účinku v této indikaci byla věnována řada výzkumného úsilí. Jednotlivé publikace došly k tomu, že sulodexid podporuje prevenci ztenčování glomerulární bazální laminy (GBM), udržuje její náboj, blokuje heparanázu-1 a snižuje patologickou proliferaci mezangiálních buněk a expanzi mezangiální matrix způsobenou nadměrnou signalizací TGF- β . Kromě toho blokuje produkci endotelinu, zánětlivou reakci, fibrózu a apoptózu.



JAKÁ OBUV JE PRO DIABETIKY VHODNÁ?

Obuv pro pacienty s DM by měla splňovat několik základních vlastností. Na trhu jsou dostupné boty za tímto účelem přímo vyrobené, případně je možné doporučit vhodné vlastnosti obuvi. Ta by měla mít tuhou podrážku mezi patou a metatarsalfalangeálními klouby, která umožňuje souhryb s flexí nohy. Zároveň by měla být vystlaná pružnou vložkou tlumící

nárazy, která se umí přizpůsobit deformitám. Podpatek může mít maximálně 2 cm a bota by měla mít rovný mediální okraj, aby nevznikaly vbočené palce a následné stlačení prstců. Špička diabetické obuvi musí být prostorná, celá bota pak dostatečně dlouhá a široká, bez vnitřních švů. Materiál by měl být prodyšný, ideálně s protiplišňovou úpravou. V praxi se bohužel často setkáváme s velmi špatnou compliance nemocných s těmito doporučeními a dochází tak k četným rekurencím obtíží.

Terapie bércových vředů v ordinaci dermatologa

MUDr. Darina Zelenková

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

O nemocné s bércovými vředy cévního původu se stará řada odborníků, kromě angiologů a cévních chirurgů to jsou i dermatologové. Základem terapeutického úspěchu je správná diagnostika etiologie ulcerace dolní končetiny, výběr vhodného léčebného přístupu, a také management komorbidit. Na trhu se v poslední době objevilo vícero komerčně vyráběných materiálů, které hojení významně usnadňují. S rozšiřujícím se sortimentem stoupají také nároky na odborné znalosti lékaře. Pro zjednodušení lze nicméně výrobky rozdělit do několika skupin, což orientaci zjednodušuje.

Bércové vředy lze rozdělit podle etiologie do skupin. Dermatolog se většinou stará o nemocné s ulcerací venózního původu. Ta se vyskytuje především v oblasti vnitřního kotníku, má nepravidelné okraje, provází jí hemosiderinové pigmentace, varixy a varikózní ekzém. Tím se liší od defektů arteriálních, které jsou především na dorzolaterální ploše bérce, nártách, prstech i patách. Na povrchu arteriálních vředů je suchá, nekrotická spodina a kůže bérce v okolí defektu je lesklá, atrofická, se ztrátou adnex. Pulzace u arteriálního poškození jsou oslabené nebo nehmatné. Obě etiologie se ale mohou kombinovat. Nemocní s arteriálním vředem jsou většinou léčeni na interních angiologických pracovištích, případně na pracovištích cévní chirurgie. Poslední velkou skupinou je poškození neuropatické, u kterého vzniká ulcerace v místech zvýšeného tlaku. Většinou se jedná o hlubokou ulceraci s hyperkeratotickým okrajem, relativně častou komplikací je osteomyelitida. Tito nemocní bývají většinou sledováni v podiatrické poradně.

ZÁKLADEM JE SPRÁVNĚ NALOŽENÁ KOMPRESI

U pacientů, kteří mají vřed žilního původu, je základem péče správně naložená komprese. Častou chybou je použití dlouhotržného obinadla, které je u laické veřejnosti obecně známější. Indikováno je ale jen v ortopedii a traumatologii. V léčbě venózních onemocnění se používá obinadlo krátkotržné, které má nízký klidný tahový tlak, ale vysoký tlak pracovní. Na bérce je nutné použít minimálně dva kusy a kompresi je možné ponechat i přes noc.

Alternativou je použití kompresivních punčoch. Také ty se dělí na krátkotržné a dlouhotržné. I zde platí, že krátkotržné punčochy,

které mají ploché pletení, jsou pro pacienty s onemocněním žil vhodnější, pojišťovny je ale bohužel hradí pouze tehdy, pokud je předepíše lymfolog, v rámci léčby scintigraficky verifikovaného lymfedému. Dermatolog tak může zvolit suboptimální variantu dlouhotržných punčoch, výhodné je alespoň zvolit takové, které mají vyšší příměs bavlny.

POZOR NA ZBYTEČNĚ PODANÁ ANTIBIOTIKA!

Před zvolením vlastního krytí venózního bércového vředu je nutné ránu zhodnotit. Popisují se její etiologie, lokalizace, velikost či hloubka. Důležité je si všimnout jejího klinického vzhledu, zda je nekrotická, povleklá, infikovaná, granulující nebo epitelizující. Rozdílný přístup volíme také na základě objemu exsudátu, který defekt produkuje. Zaměřujeme se i na zápach, okolí ulcerace a případnou bolestivost. Venózní ulcerace se hojí zpravidla vlhkou metodou, ideální teplota pro reparativní procesy je asi 37 °C. Bohužel se stále stává, že bývají nezřídka zbytečně používána antibiotika, která nejsou indikována. Přítomnost mikroflóry v defektu se totiž dělí na kontaminaci, kdy se v ní bakterie sice nacházejí, ale nemnoží se, dále na kolonizaci, kdy se množí bez imunitní reakce, a na skutečnou infekci, při které je pozorovatelný manifestní zánět s otokem, zarudnutím a bolestivostí. Více vědeckých studií ukázalo, že pouhá kontaminace či kolonizace neprodlužují dobu hojení a rutinní použití antibiotik je tak chybné. U infikovaných ran je vhodné antibiotika nasadit, žádoucí je ale provést stěry a zjistit tak citlivost agens.

HYDROGEL A ANTISEPTICKÉ OBVAZY

Nejčastěji používaným materiálem v hojení venózních bércových vředů je hydrogel. Ten dokáže uvolňovat vlhkost, a tím rehydratovat suché a nekrotické tkáně, zároveň ale absorbuje nadbytečnou tekutinu z povleklých, rozbředlých a secernujících ran. Pomáhá tak čištění defektu a odlučování devitalizovaných kusů tkáně a povlaků, podporuje granulaci a epitelizaci. Zásadou je nepřekrývat hydrogel savým materiálem, ideální je použít mřížku nebo film. Zdravé okolí defektu je při aplikaci hydrogelu žádoucí chránit, například zinkovou pastou. Pevaz se v tomto případě provádí jednou za 2–3 dny.

Antiseptické obvazy jsou neadherentní materiály, impregnované mastí. Tento typ krytí je vhodný na povrchové defekty, které mají minimální exsudaci a nekrvácí. S výhodou jej lze použít u infikovaných ran, anebo u těch, kde je žádoucí profylaxe infekce. Příkladem může být například obvaz s 10% povidon-jódem. Zajímavou vlastností těchto pomůcek je schopnost signalizace indikace k výměně. Po vyčerpání antiseptika totiž krytí zbledne.



OBVAZY NA BÁZI HYDROKOLOIDU A ALGINÁTU

Pro nemocné se silně exsudujícími defekty, které ovšem nejsou infikovány ani kolonizovány mikroflórou, jsou určeny obvazy na bázi hydrokolooidu. Tvoří je směs želatiny, pektinu a karboxymethylcelulózy, která vytváří po absorpci exsudátu z rány gel. Tím je opět zajištěno vlhké prostředí, podporuje se granulační proces a epitelizace. Je třeba dodržet zásadu, že okraj krytí musí vždy přesahovat okraj rány a je tak v praxi vhodný spíše na menší defekty. Z veřejného zdravotního pojištění jsou tyto obvazy hrazeny zpravidla jen do velikosti 10krát 10 cm. Hydrokolooidové krytí je vhodné převazovat zpočátku 2krát týdně, později i pouze jednou do týdne. Podobné vlastnosti jako hydrokolooid vykazují obvazy založené na alginátu. Ten je vyroben z mořských řas a také vytváří po kontaktu s exsudátem gel, který je velmi měkký a napomáhá přirozenému procesu hojení. Alginátové obvazy vedou pohltit extrémní množství tekutiny, na rozdíl od hydrokolooidu ale nesmí přesahovat okraje rány. Výhodou jejich použití je to, že vzniklý gel do sebe uzavírá zbytky odumřelých buněk, bakterií a hnisu. Pokud je rána infikovaná, lze je navíc kombinovat se stříbrem, jež se uvolňuje vlivem raného exsudátu. Alginátový obvas se převazuje jednou za 2–3 dny.

POLYURETANOVÁ PĚNA

Polyuretanová pěna se používá na granulující či epitelizující rány s mírným a středním exsudátem. Výhodou je dlouhá doba účinku – vyčerpá se až za 5–7 dní, kdy musí být proveden převaz. Také polyuretanové krytí je možné kombinovat se stříbrem a nesmí přesahovat okraj rány. Ačkoliv je s použitím moderních materiálů snížena četnost převazů, nemá je smysl nasazovat tehdy, pokud pacient není schopen se o ránu po propuštění starat. Pro nesoběstačné nemocné ale existuje možnost nechat jim od

jejich praktického lékaře indikovat domácí ošetřovatelskou péči, která převazy zajistí. Zapomínat se nesmí také na management bolesti, který ovlivňuje rychlost hojení rány. Spolupracovat zde lze s ambulancemi léčby bolesti, které umí titrovat analgetika na míru každému nemocnému.

SULODEXID V MANAGEMENTU VENÓZNÍHO BÉRCOVÉHO VŘEDU

Léčbu venózních vředů lze podpořit také farmakologicky. Jednou z možností je sulodexid, směs heparan- a dermatansulfátu. Látka má blahodárný účinek jak na venózní, tak na arteriální složku cévního systému, působí endotel-protektivně, protizánětlivě a protisrážlivě. Efekt sulodexidu na venózní bércevé vředy popsala například studie SUAVIS, která vyšla v roce 2002 v časopise *Thrombosis and Haemostasis*. Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, multicentrickou a placebem kontrolovanou studii, kde bylo 235 pacientů rozděleno do dvou skupin. Jedna dostávala tři měsíce sulodexid, druhá placebo, obě pak standardní lokální léčbu. Primárním end-pointem bylo kompletní zahojení vředu po dvou měsících, sekundárním potom zhojení po třech měsících a časový průběh vlastností vředu. Proporce zcela zhojených pacientů zde byla signifikantně vyšší v sulodexidové větvi, a to jak po dvou, tak po třech měsících. Zároveň se ve sledované větvi prokazatelně zmenšoval povrch vředů.

Sulodexid kombinovaný s lokální léčbou se tak ukázal jako efektivní a dobře tolerovaný v managementu venózního bércevého vředu. Na základě přesvědčivých klinických dat pevně zakotvil v doporučeních odborných společností. Například guidelines Evropského venózního fóra z loňského roku uvádí pro léčbu bérceových vředů pouze dvě účinné látky – mikronizované purifikované flavonoidní frakce a právě sulodexid.

Současné možnosti měření a léčebného ovlivňování mikrocirkulace

MUDr. Patricie Zuntová

Nemocnice Na Bulovce, Centrum preventivní péče,
Oddělení funkční diagnostiky

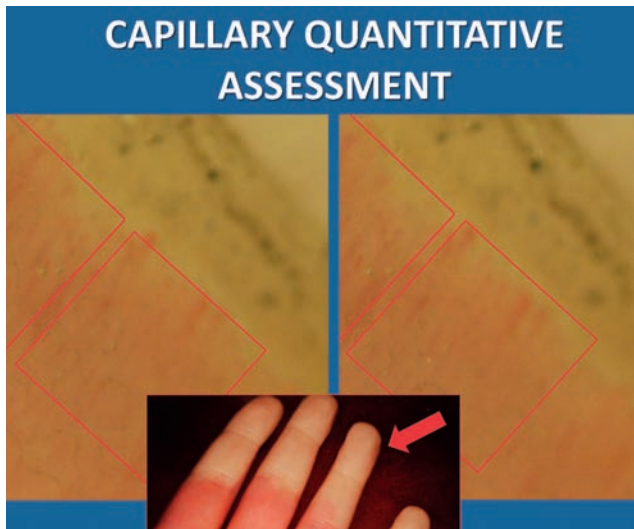
Angiologická problematika zahrnuje cévy na všech úrovních průsvitu. Porucha mikrocirkulace je příčinou mnoha onemocnění, z nichž některé vykazují velmi významnou morbiditu a mortalitu. Díky prohlubujícímu se vědeckému poznání jsme schopni vyšetřovat stále drobnější struktury. Mikrocirkulace přitom hraje důležitou roli v rozvoji tak častých diagnóz, jako je chronické diabetické postižení, narušena je například i u nemocných s Raynaudovým fenoménem. Velmi podstatné ale je, že na základě poznatků o patofyziologii těchto jevů je možné zavádět do klinické praxe nové terapeutické možnosti a sledovat jejich účinnost.

Mezi metody vyšetřování mikrocirkulace patří – kromě široce zavedených metod, jako jsou duplexní sonografie nebo pletyzmografie – také například laserový Doppler, klasická a dynamická kapilaroskopie či anemometrie. Použití lze rovněž přístroje termografické a oxygenometrické, oprátné se můžeme také o základní angiologické

indexy, kam patří zejména index kotníkobrachialní (ABI) a dále podobné indexy, využívající rozdílů mezi tlakem na paži a na palci na noze (TBI) nebo prstech (FBI). Zejména v případě funkčních poruch mikrocirkulace je vhodné použít provokační klinické testy. Velmi zajímavou metodou je kapilární mikroskopie, při které lze pozorovat krevní kapiláry přímo *in vivo*. Přístroj nabízí třiceti- až dvousetnásobné zvětšení a podává informace zejména o nejvíce povrchově uložených kapilárách v hloubce maximálně 200 μm . Právě ty totiž zajišťují výživu kůže. Tím se liší od dopplerovských přístrojů, které naopak vyšetřují hlubší vrstvy kožního cévního zásobení, jehož funkce je hlavně termoregulační. Mezi kapilaroskopické parametry patří především počet kapilár, jejich případná ztráta, přítomnost hemosiderinových depositů a mikrokrvácení a výskyt zvětšených, abnormálně větvených či patologicky organizovaných cév. Užívá se semikvantitativní skóre podle toho, jestli je postižena méně než třetina, více než třetina nebo více než dvě třetiny kapilár.

MOŽNOSTI LÉČBY SYSTÉMOVÉ SKLERODERMIE

Také systémová sklerodermie má patofyziologický podklad na úrovni mikrocirkulace. Klinická data z velkých randomizovaných lékových studií bohužel nejsou k dispozici a při volbě tera-



pie vycházíme především z jednotlivých kazuistických popisů. Zajímavých výsledků bylo u tohoto onemocnění dosaženo při léčbě sulodexidem, směsí glykosaminoglykanů s endotel-protektivním účinkem. Jeho efekt byl pozorován u pacientky ve fázi avaskulárních zón právě pomocí kapilární mikroskopie. Sulodexidem byla léčena po dobu jednoho roku a subjektivně udávala zlepšení stavu. Objektivně u ní nedošlo k progresi onemocnění ve smyslu zvětšení avaskulárních ploch. Tento fakt lze u systémové sklerodermie hodnotit jako úspěch. Jinou látkou, kterou lze u této závažné choroby použít, je bosentan. Ten v klinických studiích vykázal omezení výskytu sekundárního Raynaudova fenoménu. Na rozdíl od sulodexidu, který je velmi bezpečný, je ale bosentan zatížen poměrně významnými nežádoucími účinky, především hepatotoxického charakteru.

Jednou z metod léčby Raynaudovy choroby je torakoskopická sympatektomie. Ta má velmi dobrou okamžitou účinnost, nemocní po operacích vykazují obdobné výsledky funkčních testů jako zdravá populace. Již po dvou letech se ale vrací téměř na původní hodnoty, pravděpodobně na základě regenerace nervových zakončení.

MIKROSKOPICKÉ PŮSOBENÍ SULODEXIDU NA CÉVY

Sulodexid je látka s pleiotropními účinky, má efekt jak na krevní tok, tak na cévní stěnu. Z hlediska proudění krve je to především jeho antitrombotické působení, přes snížení srážlivosti krve a agregace destiček a zvýšení fibrinolýzy. Má ale také účinek hemoreologický, snižuje viskozitu krve a upravuje lipidový profil. Na cévní stěnu vykazuje endotel-protektivní vliv, pomáhá obnovit její negativní náboj, protizánětlivě omezuje fibrózu mezangiální matrix a snižuje hladinu CRP. V rámci studie na animálním modelu se ukázalo, že až 90 % absorbovaného produktu působí v cévní stěně. Z hlediska mikroskopického působení na cévy je pozoruhodné působení sulodexidu na glykokalyx, který tato léčivá látka strukturálně připomíná. Glykokalyx je soubor tenkých vláken glykosaminoglykanů, jehož funkce je nezbytná pro adhezi cirkulujících buněk, regulaci permeability makromolekul i pro hojení endoteliálních poškození způsobených hemodynamickým stresem. Tloušťka glykokalyxu, měřená stroboskopickou kapilaroskopií a fluorescenční angiografií, se snižuje při cukrovce a jiných chronických cévních onemocněních. Účinek sulodexidu na glykokalyx a vaskulární permeabilitu u pacientů s diabetem 2. typu popsala studie nizozemských autorů, uveřejněná v roce 2010 v časopise Diabetologia. Pacienti byli rozděleni na dvě skupiny, jedna užívala dva měsíce sulodexid, druhá placebo. Z hlediska vaskulární permeability byl sledován prostupující albumin a hyaluronan. Mohutnost glykokalyxu je u diabetiků, oproti zdravé populaci, snižena, naopak propustnost pro albumin i hyaluronan je zvýšená. Sulodexid vykázal trend v normalizaci mohutnosti glykokalyxu a signifikantně snížil propustnost cév jak pro albumin, tak pro hyaluronan. Tuto účinnou látku je nejvýhodnější zařadit do terapeutického schématu v časném stadiu onemocnění, se snahou o zabránění či zpomalení jeho progresu. Efekt má ale také u již symptomatických pacientů, kterým od těchto projevů ulevuje.

SULODEXID V LÉČBĚ PAO

Jiná práce hodnotila použití sulodexidu u nemocných s periferním arteriálním obliterujícím onemocněním (PAO), které je ve své nejčastější formě způsobeno aterosklerotickými změnami

The endothelial glycocalyx

Healthy capillary 'Glycocalyx' gap

Healthy capillary 'Glycocalyx' gap

Diseased capillary (hyperlipidemia) Loss of 'Glycocalyx' gap

The endothelial glycocalyx can be observed in vivo as a red blood cell exclusion zone, located on the luminal side of the vascular endothelium. It consists of membrane-bound and soluble molecules.

ACC. V.MAIDA

ACC. V.MAIDA



a projevuje se klaudikačními bolestmi. Důsledkem okluzí je nejen kompromitované prokrvení tkání dolních končetin, omezení pohybových možností, ale také zvýšené riziko tromboembolických příhod. Ukázalo se, že dvouletá terapie sulodexidem neměla pozitivní vliv jen na dolní končetiny, zlepšovala dokonce i prokrvení končetin horních, kde omezovala výskyt sekundárního Raynaudova fenoménu. Změna byla pozorovatelná jak v klidovém stavu, tak během funkčního testu. Pacienti s PAO mají navíc tendenci k hypeagregabilnímu stavu, za současného

poklesu fibrinolytického potenciálu. Častá je u nich komorbidita s diabetem (až u 80 % nemocných) nebo s chronickým renálním selháním. Postižení vykazují také zvýšené koncentrace mediátorů zánětu v plazmě i ve tkáních. Všechny tyto vlivy výrazně zvyšují kardiovaskulární riziko. Podle článku z roku 1996 z časopisu Circulation dojde u 4 % jedinců s intermitentními klaudikacemi k vysoké amputaci dolní končetiny a pětiletá mortalita je v této skupině 30 % (převážně z kardiovaskulárních důvodů). I zde se tak uplatňují pleiotropní účinky sulodexidu.

AKCE BYLY PODPOROVÁNY FIRMOU ALFA WASSERMANN.

Česká akademie
dermatovenerologie

22.
dermatologický
–kongres

22.–23. dubna 2016, Praha



Atopická dermatitida – co nového v roce 2015?

Jiráková A.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 4, s. 238–243

SOUHRN

Atopická dermatitida (atopický ekzém, AD) je jedním z nejčastějších zánětlivých onemocnění kůže, které postihuje jak děti, tak i dospělé pacienty. Incidence atopické dermatitidy stále stoupá a skoro u poloviny dětí předškolního věku může přecházet v astma. Alarmující je signifikantní snížení kvality života jak samotných pacientů s atopickou dermatitidou, tak i ostatních členů jejich rodin. Tato práce má charakter rešerše novinek z oblasti atopické dermatitidy. Jejím cílem je upozornit na nové terapeutické trendy, doporučení a výsledky klinických studií týkajících se atopické dermatitidy. Důležité je uvědomit si, že i když atopickou dermatitidu neumíme vyléčit, můžeme výrazně zmírnit její projevy, a tak velmi zlepšit kvalitu života našich pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA

atopická dermatitida • atopický ekzém • terapie • komorbidity

SUMMARY

Jirakova, A., Hercogova, J. *Atopic dermatitis – what's new in 2015*

Atopic dermatitis (AD, atopic eczema) is one of the most common inflammatory skin diseases, which affects children but also adult patients. The incidence of AD is still growing and in nearly half of the children of the pre-school age it can change into asthma. Alarming is the significant decrease of the quality of life of patients with AD but also the members of their families. This paper presents the latest news about AD. Its main aim is to highlight the latest therapeutic trends, recommendations and the results of the clinical studies concerning AD. It is important to realize that although we can not heal AD, we can alleviate its symptoms and thanks this improve quality of life of our patients.

KEY WORDS

atopic dermatitis • atopic eczema • therapy • comorbidity

EMOLIENCIA

Etiopatogeneze atopické dermatitidy (AD) je velice složitá a nadále není zcela objasněná. Za primární se považuje porucha kožní bariéry způsobující zvýšenou transepidermální ztrátu vody (transepidermal water loss, TEWL) a také zvýšenou kolonizaci a penetraci mikroorganismů a alergenů vyvolávajících v kůži zánětlivé reakce.⁽¹⁾ Nejnovější poznatky z oblasti patofyziologie AD zahrnují informace o filagrinech a ceramidech vedly ke konceptu „bariérové terapie“ AD. Emoliencia užívaná v rámci „bariérové terapie“ by měla vést k nápravě sníženého množství ceramidů a systémů vázajících vodu, tzv. NMF (Natural Moisturizing Factors) vyskytujících se u AD.⁽²⁾ NMF jsou schopny v povrchních epidermálních vrstvách udržovat konstantní a optimální obsah vody, bránit jejímu nadměrnému vysychání a současně vytvářet účinnou bariéru zaručující nepropustnost povrchových vrstev pokožky pro látky a faktory působící na kůži ze zevního prostředí (bariérová funkce).⁽³⁾ Mnohé studie z posledních let potvrdily, že emolienca obsahující látky, které se obecně na bariérové funkci kožního povrchu podílejí – ceramidy, cholesterol, volné mastné kyseliny, hyaluronan sodný, kyselina pyrolidinkarbonová, kyselina mléčná – výrazně snižují frekvenci a závažnost exacerbací projevů u pacientů s AD a navíc redukuje potřebu aplikací lokálních kortikosteroidů a inhibitorů kalcineurinu.^(4, 5) Preparáty, ve kterých dominují ceramidy, ovlivňují TEWL a expresi antimikrobiálních peptidů u pacientů s AD. Jejich pozitivní efekt spočívá v ochraně a dočasné úpravě stavu poškozené pokožky, normalizaci funkcí kožní bariéry a ve zlepšení antimikrobiální ochrany.

Ng a kol. provedli rešerše dostupné literatury týkající se využití emoliencií u pacientů s AD.⁽⁶⁾ Ze 49 vybraných článků vznikly tyto závěry. Emoliencia zlepšují hydrataci kůže, avšak nebyl rozpoznán rozdíl ve stupni hydratace pokožky při aplikaci emoliencií bezprostředně po koupání a 30 minut po něm. Znamená

to, že dlouho zastávaný názor, že nejlepší je aplikace emoliencií do pěti minut po koupání, se zdá být sporný.⁽⁷⁾ Všechny vybrané studie potvrdily, že pravidelně aplikovaná emolienca redukuje potřebu aplikací lokálních kortikosteroidů.^(8, 9, 10) Dosud nebyla vypracována studie, která by ve svých závěrech jasně doporučila denní počet aplikací emoliencií u pacientů s AD. Podle doporučení NICE z roku 2014 by minimální počet aplikací měl být 2–3krát denně.⁽¹¹⁾ Hon a kol. popsali, že množství aplikovaného emolienca závisí na závažnosti AD. Avšak neomezená aplikace po dobu dvou týdnů nesnížila stupeň závažnosti ekzému a TEWL.⁽¹²⁾ Současná doporučení podle European Task Force for Atopic Dermatitis (ETFAD)/European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) jsou následující: 150–200 g týdně pro malé děti a až 500 g pro dospělé.⁽¹³⁾ Doporučení NICE jsou 250–500 g týdně pro děti.⁽¹¹⁾

Další studie týkající se využití emoliencií u pacientů s AD byla provedena švédským týmem pod vedením prof. Hoppe. Cílem bylo posouzení vlivu tří druhů emoliencií A, B, C o různém složení (A. glycerol 20 % + lipidy 23 %, B. propylenglykol 20 % + lipidy 9 %, C. urea 5 % + lipidy 22 %) na funkci kožní bariéry a na expresi epidermálních genů u pacientů s AD a ichthyosis vulgaris v závislosti na mutaci genu pro filagrin. Všechny tři druhy emoliencií výrazně snížily suchost kůže a také TEWL. Nejsignifikantnější snížení TEWL bylo ve skupině pacientů používajících preparát A a také u pacientů s homozygotní mutací genu kódujícího filagrin FLG -/-. Žádné z emoliencií neovlivnilo profil exprese epidermálních genů.⁽¹⁴⁾

Studie, jejíž výsledky mohou mít velký význam v prevenci AD, byla publikována v loňském roce v Journal of Allergy and Clinical Immunology. Jejím cílem bylo zjistit, zda preventivní aplikace emoliencií u novorozenců s rodinnou anamnézou atopie může zabránit vzniku AD. Emoliencia byla aplikována denně u novorozenců ve věku od tří týdnů do šesti měsíců. Výsledky jednoznačně ukázaly, že preventivní aplikace emoliencií může zabránit vzniku



projevů AD v pozdějším věku.^(15, 16) Další randomizovaná studie provedená na 108 kojencích v Japonsku tento názor potvrdila.⁽¹⁷⁾ Pokud se tyto výsledky potvrdí v dalších studiích, používání emoliencií od novorozeneckého věku může být jednoduchou primární prevencí vzniku projevů AD.

Za zmínku stojí dvojité zaslepená randomizovaná kontrolní studie srovnávající efekt lokálně aplikovaného panenského kokosového oleje (skupina č. 1) s efektem minerálního oleje (skupina č. 2) u dětských pacientů s lehkou až středně těžkou AD. V intervalech po 2, 4 a 8 týdnech byla u všech 117 pacientů hodnocena skóre SCORAD a TEWL. Ve skupině pacientů aplikujících kokosový olej průměrné SCORAD kleslo o 68,23 % a ve skupině pacientů aplikujících minerální olej o 38,13 % ($p < 0,001$). Ve skupině pacientů užívajících kokosový olej pocítovalo 47 % pacientů zlepšení a 46 % výrazné zlepšení. Ve skupině pacientů užívajících minerální olej udávalo 34 % pacientů zlepšení a 19 % výrazné zlepšení. TEWL ve skupině č. 1 klesla z 26,68 na 7,09 a ve skupině č. 2 z 24,12 na 13,55. Autoři studie odůvodňují lepší výsledky panenského kokosového oleje jeho lepší penetrací do kůže a jeho významným protizánětlivým a antioxidačním efektem.⁽¹⁸⁾

AD je onemocnění, které velmi výrazně snižuje kvalitu života jak samotných pacientů, tak i členů jejich rodin. Multicentrická studie provedená osmi dermatology na 191 pacientech s AD potvrdila, že pravidelná aplikace emoliencií dvakrát denně po dobu tří měsíců snížila průměrné SCORAD z 28 na 12 ($p < 0,001$) a u 85 % rodin pacientů s AD výrazně zlepšila jejich kvalitu života hlavně v oblasti spánku.⁽¹⁹⁾

KOUPELE

V literatuře se už mnoho let diskutuje o prospěšnosti koupelí v terapii AD. Ani současná doporučení léčby AD nejsou jednoznačná. Francouzsko-kanadský tým analyzoval celkem 271 abstraktů a sedm studií zabývajících se touto problematikou. Počet vyšetřených pacientů byl od 89 do 260. Hodnocení probíhalo po jednom měsíci pravidelných koupelí ve vaně s čistou vodou a týkalo se následujících parametrů: TEWL, funkčnost kožní bariéry, hydratace stratum corneum, odpařování vody, pH, EASI (Eczema Area and Severity Index). Pacienti se koupali jednou denně, délka koupele byla od 5 do 15 minut. Výsledky této metaanalýzy potvrdily, že jeden měsíc pravidelných koupelí nemá pozitivní ani negativní vliv na kůži pacientů s AD.⁽²⁰⁾ Fenomén suchosti kůže, který je častý těs-

ně po koupeli, mizí několik hodin po ní.⁽²¹⁾ Pozitivní je fakt, že během koupele jsou odstraňovány antigeny a mikroby přítomné na kůži, které jsou zodpovědné za zánět a pruritus u pacientů s AD. Tato studie také potvrdila, že jenom 29,1 % pacientů s AD má pozitivní přístup ke koupelím. Více než 70 % pacientů s AD má velmi kritický přístup ke koupelím a považuje je za provokační faktor ekzému.

Další studie byla provedena na skupině 56 novorozenců s xerózou. Tyto děti absolvovaly 2–4krát týdně olejové koupele a stav jejich kůže byl hodnocen ve třech a šesti měsících jejich věku. Z výsledků vyplývá, že olejové koupele výrazně snížily xerózu kůže a je možné, že i pravděpodobnost vzniku projevů AD.⁽²²⁾

ANTISEPTIKA

V poslední době roste zájem o využití lokálních antiseptických přípravků v terapii kolonizace kůže zlatým stafylokokem, typické pro AD. Nejčastěji používaným přípravkem je chlornan sodný. Roztok chlornanu sodného, běžně známý jako chlorové bělidlo (Savo), se často používá k dezinfekci a jako bělicí činidlo. V posledních letech byly provedeny dvě studie hodnotící vliv chlornanu sodného na projevy AD.

Pilotní studie provedená pod vedením prof. Ryana zkoumala vliv sprchového gelu obsahujícího 0,0061 % roztoku chlornanu sodného u 18 dětí se středně těžkou až těžkou AD. U všech dětí výsledky stěru z kůže před léčbou potvrdily přítomnost *Staphylococcus aureus*. Pacienti používali sprchový gel 3krát týdně po dobu 12 týdnů a mohli pokračovat v původně zahájené lokální léčbě. Výsledky studie potvrdily redukcí IGA skóre (Investigator's Global Assessment, skóre zobrazující stupeň postižení ekzémem) a také BSA (Body Surface Area). Navíc tento preparát byl velmi příznivě hodnocen jak samotnými pacienty, tak jejich rodiči.⁽²³⁾

Wong a kol. provedli dvouměsíční prospektivní, randomizovanou, dvojité zaslepenou studii, která hodnotila efekt 0,005 % roztoku chlornanu sodného aplikovaného do koupele (100 ml chlornanu sodného do 100 l vody). Studie se zúčastnilo 36 pacientů se středně těžkou až těžkou AD ve věku od 2 do 30 let. Kontrolní skupina s placebem aplikovala do koupele destilovanou vodu. Koupele probíhaly 2krát týdně a trvaly 10 minut. Po osmi týdnech došlo k výraznému poklesu EASI, BSA a také výraznému zlepšení klinických projevů ekzému.

Zdá se, že lokální antiseptika mohou hrát velmi důležitou roli v prevenci kolonizace

kůže mikroby u pacientů s AD. Avšak tyto přípravky vyžadují ještě provedení dalších klinických studií.

WET WRAP THERAPY

Wet wrap therapy je formou lokální léčby AD, kdy jsou na kůži aplikována emoliencia nebo lokální kortikosteroidy a při tom se nanášejí dvě vrstvy obinadel nebo gázy. První vnitřní vrstva je vlhká a zevní je suchá. Mnoho studií potvrzuje vysokou úspěšnost této formy léčby. Kohortní studie provedená Nicol a kol. u 50 dětí (ve věku od 4 do 27 měsíců) se středně těžkou až těžkou AD potvrdila vynikající úspěšnost wet wrap therapy v kombinaci s emoliencií. SCORAD pacientů kleslo po léčbě o 70 %.⁽²⁴⁾

Další studie byla provedena nizozemským týmem. Byla to randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná studie, které se zúčastnilo 39 dětí s těžkou formou AD (SCORAD ≥ 40) ve věku od šesti měsíců do deseti let. V této studii byla srovnávána příprava wet wrap therapy s využitím rozředěného kortikosteroidu (1 : 3 mometazon furoát 0,1% mast na projevy na těle a na projevy na obličeji 1 : 19 mometazon furoát 0,1% mast ve formě masky) a emoliens (vaselinum album 20% a cetomakrogol krém). Terapie trvala čtyři týdny. Podle výsledků byl efekt lokálních kortikosteroidů v kombinaci s wet wrap therapy mnohem rychlejší a lepší než samotného emoliencia. Potvrdil to také výrazný pokles SCORAD a index kvality života v obou skupinách, avšak větší a statisticky významnější byl ve skupině pacientů aplikujících mometazon furoát.⁽²⁵⁾ Andersen a kol. provedli rešerši literatury týkající se wet wrap therapy v léčbě AD. S využitím PubMed a EMBASE shromáždili 49 článků. Čtyři z nich hodnotily efekt kombinace lokálních kortikosteroidů s wet wrap therapy versus samotná aplikace kortikosteroidů. Všechny čtyři studie potvrdily lepší klinický efekt a výrazný pokles SCORAD kortikosteroidů aplikovaných s wet wrap therapy. Další čtyři studie srovnávaly efekt lokálních kortikosteroidů v kombinaci s wet wrap therapy versus emoliencia s wet wrap therapy. Opět varianta s kortikosteroidy měla lepší efekt než varianta s emoliencií, ačkoliv kvalita provedených studií nebyla úplně uspokojivá. Existuje několik studií, které hodnotily výskyt nežádoucích účinků u pacientů, kteří absolvovali wet wrap therapy. Při krátkodobé aplikaci (několik dnů) se zdá být riziko vzniku nežádoucích účinků nízké. Nejčastější z nich byly folikulitida, furunkly, impetigo, pseudomonádové infekce kůže a herpetické infekce.



V případech dlouhodobé aplikace wet wrap therapy (průměrně 17 týdnů) byl výskyt nežádoucích účinků mnohem vyšší, 22–38 %, z čehož nejčastější byly folikulitida a impetigo a stav většiny dětí vyžadoval následně léčbu antibiotiky. Několik studií analyzovalo systémové vstřebání kortikosteroidů v kombinaci s wet wrap therapy. Zdá se, že v této kombinaci mohou kortikosteroidy už po 3–5 dnech léčby způsobovat supresi osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny s nízkou ranní hladinou kortizolu. Tento efekt je ale reverzibilní a upravuje se do dvou týdnů od ukončení léčby.⁽²⁶⁾

INHIBITORY KALCINEURINŮ

Zavedení topických inhibitorů kalcineurinů (TCIs), takrolimu a pimekrolimu, před více než deseti lety, se stalo zlomovým okamžikem v lokální terapii AD.⁽²⁷⁾ Od té doby proběhlo mnoho studií na více než 4000 dětech mladších dvou let týkajících se bezpečného využití pimekrolimu v terapii AD u této skupiny pacientů. Čtyřicet pět procent případů AD se vyskytuje u dětí mladších šesti měsíců. Navíc typickou lokalizací projevů AD v kojeneckém věku jsou obličej, kštica a trup.⁽²⁸⁾ Co se týče plánované léčby, je to lokalizace obzvláště citlivá a náročná.

Skupina dermatologů v čele s prof. Lugerem publikovala výsledky studií týkajících se bezpečnosti při použití pimekrolimu u dětí mladších dvou let. Komplexní výsledky přináší šest studií provedených na celkem 4000 dětech.⁽²⁹⁾ Největší počet dětí se zúčastnil „Petite study“, a to 2418.⁽³⁰⁾ Děti byly sledovány v prvních 5–6 letech života a rozděleny do dvou skupin. První z nich aplikovala lokální kortikosteroidy (hydrokortizon acetát nebo hydrokortizon butyrát) a druhá lokální pimekrolimus, přičemž v této skupině bylo dovoleno krátkodobé použití lokálních kortikosteroidů v okamžiku akutního zhoršení. Padesát tři procent dětí, u kterých byl aplikován pimekrolimus, mělo po třech týdnech léčby IGA 0 nebo 1 (bez projevů ekzému anebo skoro bez projevů ekzému). Procentuální postižení těla ekzémem kleslo ze 16 % na 4 %. Další studie týkající se využití lokálního pimekrolimu u dětí mladších dvou let zaznamenaly signifikantní pokles EASI skóre (Eczema Area and Severity Index) a regresi pruritu po dvou týdnech aplikace^(31, 32) a v jedné ze studií už po dvou dnech léčby.⁽³³⁾ „Petite study“ také prokázala, že pimekrolimus aplikovaný u dětí mladších dvou let má velmi příznivý dlouhodobý efekt. Osmdesát devět procent dětí mělo IGA skóre 0 nebo 1 po pěti letech aplikace pimekrolimu (ne kontinuálně, ale „podle potřeby“). Navíc

lokální aplikace pimekrolimu u kojenců a batolat měla výrazný kortikosteroidy šetřící efekt. V průběhu pětileté studie byl ve skupině pimekrolimu aplikovaných kortikosteroid sedm dní, ve skupině dětí aplikujících kortikosteroidy byly tyto používány 178 dní.⁽³⁰⁾ Pimekrolimus se osvědčil i v lokální aplikaci na velmi citlivou oblast těla kojenců a batolat, a to oblast hlavy a krku, kde u 61 % dětí bylo IGA skóre po třech týdnech léčby 0 anebo 1 a po pěti letech tohoto skóre dosáhlo až 97 % pacientů, stejně tak ve skupině léčené kortikosteroidy. Úspěšná terapie pimekrolimem u dětí ve věku do dvou let měla také pozitivní efekt na kvalitu života jak samotných dětí, tak i jejich rodin.⁽³⁴⁾ Co se týče bezpečnosti lokálně aplikovaného pimekrolimu u dětí mladších dvou let, provedené studie potvrdily, že riziko typických dětských infekcí, jako jsou nazofaryngitida a jiné infekce horních cest dýchacích, je stejné jako v kontrolní skupině. Nebylo také sledováno vyšší riziko kožních infekcí.^(35, 36) Farmakokinetické studie provedené u dětí mladších jednoho roku při aplikaci pimekrolimu potvrdily jeho minimální systémové vstřebávání.⁽³⁷⁾ Velmi důležitý je fakt, že provedené studie potvrdily, že pimekrolimus aplikovaný lokálně u dětí mladších dvou let nemá imunosupresivní efekt a také nemá vliv na vývoj imunitního systému. Navíc odpověď imunitního systému dítěte na očkování byla při terapii pimekrolimem normální.⁽³⁰⁾ TCI nemají negativní vliv na funkci epidermální bariéry a také díky tomu, že neovlivňují funkce fibroblastů a produkci kolagenu, nezpůsobují atrofii kůže.⁽³⁸⁾ Co se týče možnosti zvýšeného rizika výskytu lymfomů při dlouhodobé aplikaci pimekrolimu, v žádném z provedených studií nebylo zaznamenáno zvýšené riziko. Pět epidemiologických studií, kterých se zúčastnilo přes 6,5 miliónu pacientů, nepotvrdilo zvýšené riziko výskytu lymfomu při lokální terapii pimekrolimem.⁽²⁹⁾ Neexistuje také epidemiologický důkaz, který by potvrdil, že lokální aplikace pimekrolimu se spojená se zvýšeným rizikem výskytu melanomu a nemelanocytárních kožních nádorů.⁽³⁹⁾ Lokální aplikace inhibitorů kalcineurinů, jak pimekrolimu, tak i takrolimu, je bezpečnou a účinnou formou léčby kojenců s AD. Autoři článku navrhuji snížit spodní hranici věku pro doporučení obou preparátů na věk od tří měsíců.⁽³⁰⁾

BIOLOGICKÁ LÉČBA

V poslední době se slibnou možností léčby AD stává biologická (cílená) léčba. Dostupné preparáty, jejich mechanismus účinku, schémata léčby a přesné indika-

ce velmi názorně představuje článek španělských autorů.⁽⁴⁰⁾ Nejslibnější výsledky má dupilumab. Je to lidská monoklonální protilátka cílící na alfa subjednotku receptoru pro interleukin 4 (IL-4). Tato subjednotka je společná také s IL-13. IL-4 je zodpovědný za aktivaci diferenciaci Th2 a další produkci IL-4 a IL-13, což následně aktivuje B-lymfocyty k produkci IgE. Dupilumab blokuje obě tyto cesty. V současné době probíhá fáze III klinické studie ohledně využití dupilumabu v terapii AD. Zahrnuje zkoumání dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti léčby dupilumabem – jak samotným, tak i v kombinaci s lokálními kortikosteroidy u pacientů se středně těžkou až těžkou AD.^(41, 42) Původní fáze I a II klinické studie ukázaly slibné výsledky s akceptovatelným bezpečnostním profilem. V jedné z nich byl dupilumab podáván v monoterapii po dobu čtyř týdnů. Nástup účinku byl velmi rychlý a způsobil výrazné snížení EASI skóre, IGA skóre a pruritu. Tento efekt byl ještě lepší po 12 týdnech kontinuální léčby dávkou 300 mg dupilumabu. Osmdesát pět procent pacientů dosáhlo snížení EASI skóre až o 50 %. Důležité je zdůraznit, že terapie dupilumabem nezpůsobila zvýšení výskytu nežádoucích účinků v porovnání se skupinou léčenou placebem.⁽⁴³⁾

Hamilton a kol. provedli jako první studii pozitivně hodnotící efekt dupilumabu u pacientů s AD na molekulární úrovni. Byla to multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie. U 18 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou AD byla provedena probatorní excize před zahájením léčby a po čtyřech týdnech terapie. Pacienti byli léčeni dupilumabem v dávkě 150 mg, 300 mg nebo placebem. Během léčby mohli používat emoliencia. Ve skupině pacientů s AD léčených dupilumabem došlo k poklesu exprese up-regulovaných genů zodpovědných za projevy AD o 26 % a 65 % (dupilumab 150 mg a 300 mg). Došlo také k výraznému poklesu exprese mRNA genů spojených s hyperplazií (K16 a MK167), T-buňkami a dendritickými buňkami (CD1b a CD1c), k inhibici chemokinů spojených s Th2 (CCL17, CCL18, CCL22, CCL26), a to bez většího modulačního vlivu na geny spojené s Th1.⁽⁴⁴⁾

Existují ještě další preparáty patřící do skupiny biologických léčiv, jako anti-IL-22, anti-IL-31 nebo pitrakinra, jejichž mechanismus účinku naznačuje slibné výsledky v terapii AD. Nicméně výsledky klinických studií s jejich využitím nejsou ještě dostupné.

IL-22 je novým cytokinem, který hraje důležitou roli v patogenezi AD. Hlavně

POKOŽKA SE SKLONEM K ATOPII

LIPIKAR BAUME AP+

Působí preventivně proti relapsu. Oddaluje fázi akutního vzplanutí.

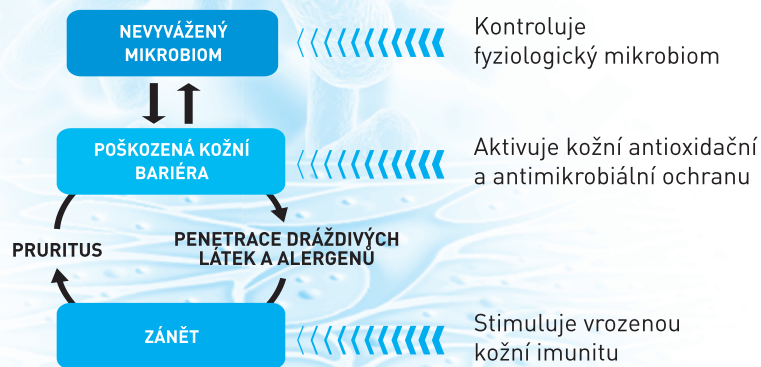
Komplexní složení:

20 % karitového másla, 2 % kanolového oleje	▶ Obnovují hydrolipidický film
7 % glycerinu	▶ Obnovuje pružnost kůže
4 % niacinamidu	▶ Bojuje proti pruritu a napomáhá obnově kůže
0,2 % Aqua Posae Filiformis	▶ Obnovuje diverzitu mikrobiomu
50 % termální vody z La Roche-Posay	▶ Zklidňuje kůži



Posílená účinnost díky aktivní látce:

Aqua Posae Filiformis*



* Lyzát Vitreoscilly Filiformis kultivovaný v termální vodě z La Roche-Posay

BEZ PARABENŮ - BEZ PARFÉMU - BEZ FENOXYETANOLU

Indikace

Kůže se sklonek k atopii u kojenců, dětí a dospělých. Obličej a/nebo tělo.

Použití

1 - 2x denně.

Rychle se vstřebávající textura

Nemastná. Nelepivá.

Tolerance testována

na pokožce se sklonek k atopii.



zodpovídá za dysfunkci epidermální bariéry a epidermální hyperplazii typickou pro AD. Nograles a kol. zjistili výraznou elevaci exprese IL-22 v ložiscích AD v porovnání s normální nebo psoriatickou kůží.⁽⁴⁵⁾ V současné době probíhá první studie s protilátkou anti-IL-22 u pacientů se středně těžkou až těžkou AD.⁽⁴⁶⁾

IL-31 je také nedávno zjištěným cytokinem produkovaným hlavně Th2, v menším stupni Th1. Zdá se, že je přítomen jak v akutní, tak i chronické fázi ekzému.⁽⁴⁷⁾ Studie na myších NC/Nga (speciální model myši vytvořený pro diagnózu AD) prokázaly, že terapie anti-IL-31 v dávce 10 mg/kg pět dní v týdnu po dobu sedmi týdnů signifikantně zredukovala pruritus, ale byla bez efektu na kožní projevy AD.⁽⁴⁸⁾ Následně Kasutani a kol. potvrdili opět na myším modelu úspěšnost této protilátky jak v terapii pruritu, tak i u kožních projevů AD.⁽⁴⁹⁾ V současné době probíhají první dvě klinické studie s využitím anti-IL-31.^(50, 51)

KOMORBIDITY ATOPICKÉ DERMATITIDY

Studie provedené v posledních letech týkající se mapování genů prokázaly, že 13 lokusů AD je spojených s poruchami imunitního systému.^(52, 53) Většina z těchto lokusů není specifická pro AD, ale je společná pro řadu dalších zánětlivých onemocnění spojených s poruchou imunity, jako jsou zánětlivé onemocnění střev (IBD), revmatoidní artritida (RA) a diabetes mellitus 1. typu (T1D).

Mezinárodní tým pod vedením prof. Schmitta provedl retrospektivní kohortní studii, jejím cílem bylo zjištění, zda se IBD, RA, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida a T1D vyskytují u pacientů s AD častěji. V rámci studie byla použita data z německého národního registru zdravotních pojišťoven (n = 655,815). Bylo prokázáno, že u pacientů s AD je mírně zvýšené riziko výskytu RA a IBD a snížené riziko výskytu T1D.⁽⁵⁴⁾ Je nutné provést další studie se zaměřením na pacienty, u nichž je toto riziko opravdu zvýšené, a následně identifikovat faktory, které to mohou ovlivňovat. Tato data mohou být využita k lepšímu poznání patomechanismu AD a chorob s ní spojených a také k zahájení cílenější a komplexní péče o pacienty s AD.

ZÁVĚR

Atopická dermatitida je multifaktoriálním neinfekčním zánětlivým onemocněním kůže chronicky recidivujícího charakteru. Je to velmi časté onemocnění, jehož výskyt stále stoupá. Závažnost onemocnění je

dána nejen rozsahem projevů, frekvencí exacerbací, komplikacemi, ale hlavně značným vlivem na kvalitu života.^(55, 56) Důležitý je fakt, že ovlivněná je nejen kvalita života samotného pacienta, ale i jeho rodiny. Hlavními cíli v terapii atopické dermatitidy jsou: omezení závažných příznaků onemocnění, předcházení dalším vzplanutím onemocnění či omezení jejich počtu a zabezpečení dlouhodobé péče o kůži. Zásadním předpokladem úspěšnosti terapie je podrobná edukace pacienta, repektive jeho rodiny, před zahájením terapie. Základní a nepostradatelnou léčbou jsou nadále emolienca. Velmi nadějná se zdají být emolienca užívána v rámci „bariérové terapie“. Lokálně aplikované kortikosteroidy jsou nadále lékem první volby v akutních stádiích ekzému. Inhibitory kalcineurinu se doporučují k dlouhodobé aplikaci a také v tzv. „proaktivním“ léčebném režimu.^(57, 58) Některé v poslední době provedené studie navrhují snížit spodní hranici věku pro doporučení lokální aplikace pimekrolimu a takrolimu na věk od tří měsíců. Zda se, že slibnou možností léčby AD se stává biologická léčba.

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

Literatura

1. GUPTA D. Atopic dermatitis: a common pediatric condition and its evolution in adulthood. *Med Clin North Am*, 2015, 99, p. 1269–1285.
2. HON, KL., LEUNG, AKC. Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview. *Am J Clin Dermatol*, 2013, 14, p. 389–399.
3. ZÁHEJSKÝ, J. Role ceramidů v bariérové funkci kůže, jejich význam ve vývoji kožních onemocnění a jejich terapii. *Dermatol praxi*, 2013, 7, s. 170–174.
4. SIMPSON, E., BOHLING A., BIELFELDT, S., et al. Improvement of skin barrier function in atopic dermatitis patients with a new moisturizer containing a ceramide precursor. *Dermatol Treat*, 2013, 24, p. 122–125.
5. FRANKEL, A., SOHN, A., PATEL, RV., et al. Bilateral comparison study of pimecrolimus cream 1% and a ceramide-hyaluronic acid emollient foam in the treatment of patient with atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*, 2012, 10, p. 666–672.
6. NG, JPX., LIEW, HM., ANG, SB. Use of emollients in atopic dermatitis. *JEADV*, 2015, 29, p. 854–857.
7. CHIANG, C., EICHENFIELD, LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 2009, 26, p. 273–278.
8. MSIKA, P., BELILOVSKY, C., PICCARDI, N., et al. New emollients with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol*, 2009, 25, p. 606–612.

9. GRIMALT, R., MENGEAUD, V., CAMBAZRD, F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*, 2007, 214, p. 61–67.

10. SZCZEPANOWSKA, J., REICH, A., SZEPIETOWSKI, JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19, p. 614–618.

11. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Atopic eczema in children – management of atopic eczema in children from birth up to 12 years. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK4936>, 2014.

12. HON, KLE., CHING, GK., LEUNG, TF., et al. Estimating emollient usage in patients with eczema. *Clin Exp Dermatol*, 2010, 35, p. 22–26.

13. DARSOW, U., WOLLENBERG, A., SIMON, D., et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24, p. 317–328.

14. HOPPE, T., WINGE, MCG., BRADLEY, M. Moisturizing treatment of patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris improves dry skin, but has a modest effect on gene expression regardless of FLG genotype. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29, p. 174–177.

15. SIMPSON, EL., CHALMERS, JR., HANIFIN, JM. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134, p. 818–823.

16. LEUNG, DY. Porphylactic emollient use beginning at birth prevents atopic dermatitis. *J Pediatr*, 2015, 166, p. 777–778.

17. HORIMUKAI, K., MORITA, K., NARITA, M., et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134, p. 824–830.

18. EVANGELISTA, MT., ABAD-CASINTAHAN, F., LOPEZ-VILLAFUERTE, L. The effect of topical virgin coconut oil in SCORAD index, transepidermal water loss and skin capacitance in mild to moderate pediatric atopic dermatitis: a randomized, double-blind, clinical trial. *Int J Dermatol*, 2014, 53, p. 100–108.

19. GELMETTI, C., BORALEVI, F., SEITE, S. Quality of life of parents living with a child suffering from atopic dermatitis before and after 3-month treatment with an emollient. *Pediatr Dermatol*, 2012, 29, p. 714–718.

20. SARRE, ME., MARTIN, L., MOOTE, W., et al. Are baths desirable in atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29, p. 1265–1274.

21. CHIANG, C., EICHENFIELD, LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 2009, 26, p. 273–278.

22. KVENSCHAGEN, BK., CARLSENKH., MOWINC-KEL, P., et al. Can early skin care normalise dry skin and possibly prevent atopic dermatitis? A pilot study in young infants. *Allergol Immunopathol*, 2014, 42, p. 539–543.

23. RYAN, C., SHAW, RE., COCKERELL, CJ., et al.



- Novel sodium hypochloride cleanser shows clinical response and excellent acceptability in the treatment of atopic dermatitis.* *Pediatr Dermatol*, 2013, 30, p. 308-315.
- 24. NICOL, NH., BOGUNIEWICZ, M., STRAND, M., et al.** *Wet wrap therapy in children with moderate to severe atopic dermatitis in a multidisciplinary treatment program.* *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2, p. 400-406.
- 25. JANMOHAMED, SR., ORANJE, APOD., DEVILLERS, AC., et al.** *The proactive wet rap method with diluted corticosteroids with emollients in children with atopic dermatitis : a prospective, randomized double-blind, placebo-controlled trial.* *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70, p. 1076-1082.
- 26. ANDERSEN, RM., THYSSEN, JP., MAIBACH, HI.** *The role of wet wrap therapy in skin disorders.* *Acta Derm Venerol*, 2015, 95, p. 933-939.
- 27. JIRÁKOVÁ, A., ROB, F., SEČNÍKOVÁ, Z., KOBLOVÁ, K., DŽAMBOVÁ, M., RAJSKÁ, L., GÖPFERTOVÁ, D., PELLACANI, G., MALÝ, M., LOTTI, T., HERCOGOVÁ, J.** *Topical corticosteroids but not calcineurin inhibitors induced atrophy after four weeks.* *J Biol Regul Homeost Agents*, 2015, 29, p. 701-706.
- 28. THAČI, D., REITAMO, S., GONZALEZ ENSENAT, MA., MOSS, C., BOCCALETTI, V., CAINELLI, T., VAN DER VALK, P., BUCKOVA, H., SEBASTIAN, M., SCHUTTELAAR, ML., RUZICKA, T.;** **European Tacrolimus Ointment Study Group.** *Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study.* *Br J Dermatol*, 2008, 6, p. 1348-1356.
- 29. LUGER, T., BOGUNIEWICZ, M., CARR, W., et al.** *Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants.* *Pediatr Allergy Immunol*, 2015, 26, p. 306-315.
- 30. SIGURGEIRSSON, B., BOZNANSKI, A., TODD, G., et al.** *Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial.* *Pediatrics*, 2015, 135, p. 597-606.
- 31. KAPP, A., PAPP, K., BINGHAM, A., et al.** *Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a non-steroid anti-inflammatory drug.* *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110, p. 277-284.
- 32. HO, VC., GUPTA, A., KAUFMANN, R., et al.** *Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis.* *J Pediatr*, 2003, 142, p. 155-162.
- 33. KAUFMANN, R., FOLSTER-HOLST, R., HOGER, P., et al.** *Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants.* *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114, p. 1183-1188.
- 34. MCKENNA, SP., WHALLEY, D., PROST, Y., et al.** *Treatment of paediatric atopic dermatitis with pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981): impact on quality of life and health-related quality of life.* *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2006, 20, p. 248-254.
- 35. PAUL, C., CORK, M., ROSSI, AB., et al.** *Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1333 patients treated for up to 2 years.* *Pediatrics*, 2006, 117, p. 118-128.
- 36. EICHENFIELD, LF., THACI, D., DE PROST, Y., et al.** *Clinical management of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% (Elidel) in paediatric patients.* *Dermatology*, 2007, 215, p. 3-17.
- 37. LAKHANPAUL, M., DAVIES, T., ALLEN, BR., et al.** *Low systemic exposure in infants with atopic dermatitis in a 1-year pharmacokinetic study with pimecrolimus cream 1%.* *Exp Dermatol*, 2006, 15, p. 138-141.
- 38. GRASSBERGER, M., STEINHOFF, M., SCHNEIDER, D., et al.** *Pimecrolimus – an anti-inflammatory drug targeting the skin.* *Exp Dermatol*, 2004, 13, p. 721-730.
- 39. TENNIS, P., GELFAND, JM., ROTHMAN, KJ.** *Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors.* *Br J Dermatol*, 2011, 165, p. 465-473.
- 40. MONTES-TORRES, a., LIAMAS-VELASCO, M., PEREZ-PLAZA-A., et al.** *Biological treatments in atopic dermatitis.* *J Clin Med*, 2015, 4, p. 593-613.
- 41. ClinicalTrials.gov.** *Open-Label Study Of Dupilumab (Regn668/Sar231893) in Patients with Atopic Dermatitis.* <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01949311>.
- 42. ClinicalTrials.gov.** *Study Of Dupilumab (Regn668/Sar231893). Monotherapy to Adult Patients with Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis.* <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02277769>.
- 43. BECK, LA., ZHACI, D., HAMILTON, JD.** *Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis.* *N Engl J Med*, 2014, 371, p. 130-139.
- 44. HAMILTON, JD., SUAREZ-FARINAS, M., DHINGRA, N., et al.** *Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis.* *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134, p. 1293-1300.
- 45. NOGRALES, KE., ZABA, LC., SHEMER, A., et al.** *IL-22-producing „T22“ T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17 producing TH17 T cells.* *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123, p. 1244-1252.
- 46. ClinicalTrials.gov.** *Randomized Placebo Controlled Study To Determine Safety, Pharmacodynamics And Efficacy Of Il V-094 In Atopic Dermatitis.* <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941537>.
- 47. AURIEMMA, M., VIANALE, G., AMERIO, P., et al.** *Cytokines and T cells in atopic dermatitis.* *Eur Cytokines Netw*, 2013, 24, p. 37-44.
- 48. GRIMSTAD, O., SAWANOBORI, Y., VESTERGAARD, C., et al.** *Anti-interleukin-31 antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis.* *Exp Dermatol*, 2009, 18, p. 35-43.
- 49. KASUTANI, K., FUJI, E., OHYAMA, S., et al.** *Anti-IL-31 receptor antibody is shown to be a potential therapeutic option for treating itch and dermatitis in mice.* *Br J Pharmacol*, 2014, 171, p. 5049-5058.
- 50. ClinicalTrials.gov.** *A two-part, phase 1, single-dose study of IL-31 mAb (anti-interleukin 31 monoclonal antibody); in healthy subjects and adults with atopic dermatitis.* 2014. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614756>.
- 51. ClinicalTrials.gov.** *A phase 2 study of CIM331 for atopic dermatitis patients.* 2014. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986933>.
- 52. ELLINGHAUS, D., BAURECHT, H., ESPARZA-GORDILLO, J., et al.** *High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis.* *Nat Genet*, 2013, 45, p. 808-812.
- 53. WEIDINGER, S., WILLIS-OWEN, SA., KAMATANI, Y., et al.** *A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis.* *Hum Mol Genet*, 2013, 22, p. 4841-4856.
- 54. SCHMITT, J., SCHWARZ, K., BAURECHT, H., et al.** *Atopic dermatitis is associated with an increase risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes.* *J Allergy Clin Immunol*, 2015, Aug 4. pii: S0091-6749(15)00882-9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.029. [Epub ahead of print].
- 55. CHERNYSHOV, PV., JIRAKOVA, A., HO, RC., MOED, H., CALDEIRA, AP., ALVARENGA, TM., PARK, CW., HERCOGOVA, J.** *An international multicenter study on quality of life and family quality of life in children with atopic dermatitis.* *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013, 79, p. 52-58.
- 56. JIRÁKOVÁ, A., VOJÁČKOVÁ, N., GÖPFERTOVÁ, D., HERCOGOVÁ, J.** *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.
- 57. WEIDINGER, S., NOVAK, N.** *Atopic dermatitis.* *Lancet*, 2015, Sep 11. pii: S0140-6736(15)00149-X. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X. [Epub ahead of print]
- 58. NEČAS, M.** *Atopický ekzém.* *Čes Dermatol*, 2011, 1, s. 8-23.

MUDr. Anna Jiráková, Ph.D.

e-mail: annajirakova@seznam.cz

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



Desetiletá zkušenost s biologickou (cílenou) léčbou psoriázy, retrospektivní analýza souboru pacientů Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce

Boháč P.

Jůzlová K., Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 4, s. 244–254

SOUHRN

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce je jedním z 18 center biologické léčby psoriázy v České republice. V současnosti jsou k terapii těžké plakové formy psoriasis vulgaris registrovány biologické přípravky adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab a nově od ledna 2015 secukinumab. Kromě biologické léčby lupénky lze ve výše uvedených centrech léčit také chronickou spontánní urtikarií omalizumabem. Retrospektivní analýza dat hodnotí terapii 117 pacientů s těžkou formou psoriasis vulgaris, léčených v letech 2005–2015. Je to největší dosud publikovaný soubor českých nemocných léčených biologickou terapií.

KLÍČOVÁ SLOVA

psoriasis vulgaris • cílená biologická léčba • biologické přípravky • analýza dat

SUMMARY

Bohac, P., Juzlova, K., Hercogova, J. Ten years of experience with biological (targeted) treatment of psoriasis, retrospective analysis of group of patients from the Dermatovenerological Clinic of the 2nd Medical Faculty of the Charles University and the Bulovka Hospital

The dermatovenerological clinic of the 2nd Medical Faculty of the Charles University and the Bulovka Hospital is one of the 18 centres using biological treatment of psoriasis in the Czech Republic. The following biological preparations are currently available and registered for treatment of severe plaque form of psoriasis vulgaris: adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab and newly, since 2015, secukinumab. Apart from biological treatment of psoriasis, the above mentioned centres also treat chronic spontaneous urticaria with omalizumab. Retrospective analysis of patient data evaluates therapy of 117 patients with severe psoriasis vulgaris, treated between the years 2005–2015. It is a published dataset of Czech patients treated with biological therapy so far.

KEY WORDS

psoriasis vulgaris • targeted biological treatment • biological preparations • data analysis

Psoriáza je chronické zánětlivé kožní onemocnění manifestující se různými klinickými obrazy, nejčastější je chronická psoriáza charakterizovaná červenými plakami šupinami na povrchu v predilekční lokalizaci. Prevalence onemocnění se pro populaci v Evropě i USA udává mezi 1,5–4,7%.^(1,2) Nejedná se však jen o kožní chorobu

s možným postižením kloubů, nýbrž jde o systémové zánětlivé onemocnění s vyšším rizikem vzniku kardiovaskulárních chorob, gastrointestinálních chorob (Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida), poruchy glukózové tolerance a metabolického syndromu.^(2, 3, 4, 5) Onemocnění má velký vliv i na psychosociální a fyzickou kvalitu života pacientů.⁽⁴⁾ Pacienti trpící těžkou formou psoriázy umírají v průměru o 3–4 roky dříve než pacienti bez tohoto onemocnění.⁽⁶⁾

LOKÁLNÍ A SYSTÉMOVÁ LÉČBA

Každý pacient s psoriázou je léčen topickými léky (externy). Terapie je často zahajována již v ambulanci praktického lékaře a pokračuje v ordinacích dermatologů. K nejčastěji používaným lokálním přípravkům patří kortikosteroidy 3. a 4. třídy, používané obvykle ve fixní kombinaci s derivátem vitamínu D₃ či kyselinou salicylovou. Častou skupinou lokálních přípravků, aplikovanou zejména v nemocniční praxi, jsou stále kamenouhelný dehet, ichtamol a cignolin.⁽¹⁾ Topické imunomodulátory jsou v ČR indikovány k terapii atopického ekzému, jejich nasazení k léčbě psoriázy může být (na rozdíl od kortikosteroidů) s výhodou při aplikaci na obličej, krk a v intertriginózních oblastech.⁽⁷⁾ V ČR je použití při terapii psoriázy off label, bez úhrady zdravotních pojišťoven, a za při-



padné nežádoucí účinky nese odpovědnost ošetřující lékař.

Fototerapie je efektivní léčebnou metodou psoriázy. Nejčastěji se používají zářiče emitující úzké spektrum UVB, tj. 308–313 nm, které jsou k dispozici buď v podobě lampy nebo laseru emitujících 308 nm, nebo v podobě lampy emitující 311 nm. Podle velikosti ozařované plochy rozlišujeme fokusovanou (jen na postiženou kůži), lokalizovanou (hřeben, ruce a nohy) a celkovou (komora) fototerapii. Vzhledem ke svému klinickému účinku se řadí na úroveň klasické systémové léčby. Systémová léčba je indikována u pacientů s těžkou formou psoriázy, která nereaguje na lokální terapii ani UVB fototerapii. K dispozici jsou tři účinné látky – acitretin, metotrexát a cyklosporin. Volba mezi těmito přípravky je v praxi často složitá, je nutno přihlídnout k celkovému zdravotnímu stavu, věku, kvalitě života pacienta, komorbiditám a možným kontraindikacím – kupříkladu těhotenství či plánování rodiny. Rovněž je nutno zhodnotit typ psoriázy a přítomnost psoriatické artritidy. Všechny výše uvedené faktory mají vliv na výběr konkrétního přípravku, jehož samotné používání a bezpečnost je potřeba při každé návštěvě pečlivě monitorovat klinickým a laboratorním vyšetřením. Také je nutno pamatovat na rizika kumulativní toxicity a možné interakce s jinými léčivými.^(8, 9)

BIOLOGICKÁ (CÍLENÁ) LÉČBA PSORIÁZY

Biologika jsou léky určené pro systémovou terapii (nejen) psoriázy, které cíleně působí na molekulární úrovni na spouštěcí procesy. Díky svému cílenému působení vykazují nižší riziko vzniku nežádoucích účinků, nevykazují riziko kumulativního toxického působení a na rozdíl od klasické systémové léčby se hodí i pro dlouhodobé použití.⁽⁸⁾

Kromě plakové psoriázy dospělých a dětí od čtyř let věku^(10, 11) a psoriatické artritidy se dnes biologická léčba používá k terapii řady jiných zánětlivých onemocnění, jako jsou revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, axiální spondylartrida, hidradenitis suppurativa, Crohnova choroba u dospělých i dětí (od šesti let věku), ulcerózní kolitida u dospělých i dětí (od šesti let věku). Výše uvedené diagnózy jsou uvedené v SPC daných přípravků. Nutno však dodržovat dávkování a doporučené intervaly. Pokud dojde (např. vlivem nedostatečného efektu) k použití biologického preparátu ve vyšším než schváleném dávkování, jedná se o použití léčiva off

label. Navýšením dávky nebo zkrácením intervalu podání biologika u pacientů léčených adalimumabem, etanerceptem a ustekinumabem, kteří na terapii nereagují, docílíme ve srovnání se standardním dávkováním většího klinického efektu; u infliximabu tento efekt prokázán nebyl.⁽¹²⁾ Další cílené (biologické) léky jsou v oboru dermatovenerologie k dispozici pro léčbu pokročilých stadií maligního melanomu a bazocelulárního karcinomu. Klinická manifestace psoriázy je výsledkem abnormální proliferace keratinocytů a interakce několika faktorů – genetické predispozice, aktivace antigen prezentujících buněk, T-lymfocytů a sekrece prozánětlivých cytokinů.⁽¹³⁾ Keratinocyty reagují na zánětlivé stimuly nejen proliferací, ale samotné uvolňují další cytokiny a hrají tak důležitou roli při udržování zánětu. V souvislosti s lupénkou jsou nejčastěji zmiňovány prozánětlivě působící cytokiny TNF α , IL12, IL23 a IL17. Biologická léčba je cíleně namířena právě proti těmto látkám. TNF α je prozánětlivý cytokin, jehož sérové hladiny jsou v přímé souvislosti s klinickou závažností lupénky a úspěšností její léčby.⁽¹⁴⁾ Je produkován aktivovanými buňkami monocyto-makrofágového systému, ale i samotnými aktivovanými keratinocyty.⁽¹⁵⁾ TNF α hraje roli při následné aktivaci dendritických buněk. Adalimumab, etanercept a infliximab jsou svým účinkem namířeny proti TNF α , blokují vazbu TNF α s receptorem, a tak i biologickou aktivitu tohoto cytokinu.^(16, 17) Aktivované dendritické buňky v kůži produkují cytokiny IL12 a IL23, oba dva mají svou úlohu při aktivaci Th1 a Th17 lymfocytů, Th17 má svou následnou produkci IL17 vliv na aktivaci keratinocytů v kůži. Aktivované keratinocyty nejenže reagují proliferací, ale navíc uvolňují další prozánětlivé cytokiny ovlivňující aktivitu dendritických buněk. Ustekinumab je inhibitor IL12/23, secukinumab je anti-interleukin IL17.⁽¹⁸⁾ Produkce různých prozánětlivých cytokinů není rovnoměrná a může kolísat v závislosti na rozsahu postižení – ve srovnání s pacienty trpícími pouze kožní formou lupénky byly například prokázány vyšší sérové hladiny TNF α u pacientů trpících současně kožní formou psoriázy a postižením nehtů. Rozdíl sérových hladin cytokinů IL12, IL23 a IL17 u obou dvou skupin pacientů však prokázán nebyl.⁽¹⁹⁾

TNF α

Adalimumab (Humira) – datum první registrace 8. 9. 2003, jedná se o rekombinantní monoklonální lidskou protilátku.

Infliximab (Remicade) – datum první registrace 13. 8. 1999, je chimerická lidská-myší monoklonální protilátka.

Adalimumab i infliximab se specificky váží na TNF α a svým účinkem inhibují vazbu TNF α na receptor; tímto mechanismem je bráněno v biologické aktivitě tohoto cytokinu.^(20, 21)

Etanercept (Enbrel) – datum první registrace 3. 2. 2000, je plně humánní fúzní protein receptoru TNF a Fc oblasti lidského IgG,⁽¹²⁾ je kompetitivním inhibitorem vazby TNF α na jeho receptor, čímž inhibuje jeho biologickou aktivitu.⁽²²⁾

IL12/23

Ustekinumab (Stelara) – datum první registrace 16. 1. 2009, je plně humánní monoklonální protilátka s vazbou na podjednotku interleukinů IL12 a IL23, čímž brání jejich vazbě na receptory, a tím i biologické aktivitě.⁽²³⁾

IL 17

Secukinumab (Cosentyx) – datum první registrace 15. 1. 2015, je plně humánní monoklonální protilátka vázající se na IL17A, působí inhibicí interakce s receptorem pro tento interleukin.⁽²⁴⁾

Podmínky úhrady biologické léčby se ze stran zdravotních pojišťoven v průběhu uplynulých 10 let měnily, následující odstavce informují o podmínkách aktualizovaných ke dni 1. 12. 2015.

Biologika ze skupiny TNF α inhibitorů lze nasadit při léčbě těžké psoriázy u dospělých s PASI¹ více než deset, 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. Biologika je možné také nasadit při léčbě pacienta s těžkou psoriázou s PASI více než deset se současnou aktivní psoriatickou artropatií, kde nelze použít metotrexát z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace.^(11, 25, 26)

Ustekinumabem je možné léčit těžkou plakovou psoriázu postihující více než 10 % tělesného povrchu nebo PASI více než deset a zároveň splňující alespoň jedno z následujících kritérií:

1. kde nelze použít nebo je riskantní jiná celková léčba (metotrexát, cyklosporin A) z důvodů vzniklých nežádoucích účinků či toxicity, intolerance či kontraindikace;
2. kde pacient nereaguje na standardní léčbu těžké psoriázy (metotrexát, cyklosporin A, PUVA, 311 nm UVB), tj. po třech měsících terapie není dostatečný efekt (zlepšení PASI nebo BSA² o > 50 % oproti



výchozímu stavu), nebo by se musela zvyšovat dávka nad bezpečné limity;

3. onemocnění nebylo v posledních třech letech nikdy zhojeno nebo relapsy nastávají do jednoho měsíce po skončení předcházející intenzivní léčby.⁽²⁷⁾

Léčba secukinumabem je od 1. 12. 2015 hrazena při léčbě těžké plakové psoriázy u dospělých pacientů, u kterých je zároveň splněno alespoň jedno z následujících kritérií:

1. nedošlo k dosažení hodnoty PASI 50 po třech resp. čtyřech měsících (podle druhu přípravku) předchozí biologické léčby;
2. došlo k poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI³ větší nebo rovna pět;
3. je kontraindikována jiná biologická léčba, nebo je předchozí biologická léčba ukončena z důvodu nežádoucích účinků.⁽²⁸⁾

Pro léčbu těžké formy lupénky u dětí lze použít adalimumab (úhrada z veřejného pojištění od čtyř let věku), etanercept a infliximab (úhrada od šesti let věku), pokud jsou BSA či PASI větší než deset nebo pokud neodpovídají dostatečně na léčbu, netolerují jinou celkovou terapii či fototerapii. U ustekinumabu podmínky úhrady nestanovují minimální věk, podle SPC lze ustekinumab použít k terapii u dětí a dospívajících ve věku od 12 let.^(11, 25, 26, 27) Ukončení léčby (nebo převedení na další biologikum) je indikováno u TNF α inhibitorů a secukinumabu v případě nedosažení hodnoty PASI 50 po třech resp. čtyřech měsících (podle druhu přípravku) úvodní léčby, poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50 nebo v intervalu PASI 50–75 se současnou hodnotou DLQI větší nebo rovno pět.^(11, 25, 26, 28) Terapie ustekinumabem se ukončí, pokud po 16 týdnech od zahájení terapie nedojde ke zlepšení PASI nebo BSA alespoň o 50 %.⁽²⁷⁾

QUANTIFERON-TB GOLD

Jedinci infikovaní *M. tuberculosis* mají v krvi přítomné senzibilizované T-lymfocyty, které produkují INF γ , jehož plazmatická hladina je detekovatelná QuantiFERON-TB Gold testem. Tento test tedy detekuje imu-

nologickou odpověď na přítomný antigen *M. tuberculosis*, neprokazuje však přítomnost samotné bakterie. V případě infekce *M. tuberculosis* je klíčový cytokin TNF, který je pro integritu granulomu důležitým tím, že vytváří kolem granulomu ochranný val.⁽²⁹⁾ Při terapii TNF α inhibitory vlivem rozbouření tohoto valu stoupá riziko reaktivace latentní TBC infekce. Dosud však studie neprokázaly reaktivaci TBC infekce během léčby antagonisty IL12/23. Přesto vzhledem k bezpečnostním důvodům při systémové terapii ustekinumabem platí stejná bezpečnostní doporučení jako při terapii TNF α inhibitory.⁽²⁹⁾ Léčba pacientů s pozitivním výsledkem testu QuantiFERON-TB Gold je v rukou pneumologů. Je indikováno odložení nebo přerušování biologické léčby a zahájení profylaktické terapie isoniazidem v monoterapii v denní dávce 5 mg/kg po dobu šesti měsíců, po dvou měsících léčby lze opět pokračovat v biologické léčbě za současného pokračování chemoprotylaktické terapie.⁽³⁰⁾ Po ukončení chemoterapie isoniazidem nejsou další kontrolní odběry QuantiFERON-TB Gold indikovány, pozitivita může přetrvávat dlouhodobě.⁽²⁹⁾

TERAPIE CÍLENOU LÉČBOU NA DERMATOVENEROLOGICKÉ KLINICE 2. LF UK A NNB

Pacienti byli léčeni pro těžkou formu psoriázy v období let 2005–2015. Indikováni k zahájení terapie biologickou léčbou byli pacienti, kteří splňovali podmínku diagnózy těžké chronicky stacionární formy psoriasis vulgaris (zpravidla potvrzenou histopatologickým vyšetřením), tzn. BSA nad 10, PASI nad 10, a zároveň byly splněny podmínky úhrady ze zdravotního pojištění (viz výše).

V případě splnění výše uvedených podmínek bylo provedeno před nasazením biologické léčby laboratorní vyšetření zahrnující krevní obraz, diferenciální rozpočet leukocytů, hladiny urey, kreatininu, natria, kalía, chloridů, jaterních enzymů, bilirubinu, CRP, glykémie, spektra lipidů, vyšetření moči chemicky i sedimentu. Dále byly sérologickým vyšetřením vyloučeny infekčních virové hepatitidy A, B, C,

syfilis (RPR, TPPA), HIV (odběr se souhlasem pacienta) a latentní tuberkulóza (test QuantiFERON-TB Gold). Všichni pacienti byli vyšetřeni pneumologem (včetně rtg snímku hrudníku k vyloučení aktivní či latentní formy tuberkulózy). Po zahájení terapie byli pacienti pravidelně sledováni v tříměsíčních intervalech, pacienti léčení infliximabem byli sledováni každé dva měsíce. Léky byly podávány ambulantně. Sledování na pneumologické ambulanci vč. rtg hrudníku a testu QuantiFERON-TB Gold bylo opakováno každé tři měsíce po zahájení léčby a od druhého roku léčby jednou ročně.

POPIS SOUBORU PACIENTŮ

V letech 2005–2015 bylo pro těžkou formu psoriasis vulgaris léčeno biologikou celkem 117 pacientů, z toho 74 mužů a 43 žen. Věkové rozmezí bylo od 9 do 80 let, u mužů od 9 do 76 let, u žen od 14 do 80 let. Průměrný věk pacientů na biologické léčbě v době zahájení terapie byl 41,7 roku, u mužů 40,6 roku a u žen 43,7 roku. Z celkového počtu 117 pacientů bylo šest dětí (tzn. do dovršení 19 let věku), jejich průměrný věk při nasazení biologické léčby byl 15,7 roku. Průměrné BMI při zahájení biologické terapie bylo 27,6 (od 18,9–42,3), průměrné BMI u mužů bylo 27,8 (od 20,7–39,7), u žen bylo průměrné BMI 27,2 (od 18,9–42,3).

První klinické projevy onemocnění udávali naši pacienti od pěti do 67 let věku, psoriáza se u nich objevila průměrně ve 23,9 roku (u mužů ve 23,6 a u žen ve 24,6 roku) věku. Počet let od prvních projevů psoriázy do nasazení biologické léčby byl od jednoho roku do 52 let, v průměru 18 let, u mužů to bylo průměrně 17 let a u žen 19 let. Biologická léčba byla zahájena v průměru ve 41,5 roku věku, nejmladšímu pacientovi bylo devět let, nejstaršímu 76 let. Průměrná hodnota PASI činila 22,2, nejméně 10, nejvíce 56. Pozitivní rodinná anamnéza byla zachycena u 38 pacientů ze 117, tj. u 32,5 % všech pacientů, z toho u 24 mužů ze 74 (32,4 %) a u 14 žen ze 43 (32,5 %).

Psoriatická artritida byla diagnostikována u 60 pacientů ze 117, tzn. u 51,3 % všech pacientů. Z toho bylo 34 mužů (45,9 %) a 26 žen (60,5 %).

Tab. 1 Rozdíly závažnosti psoriázy ve vztahu k pohlaví

	Počet pacientů	Psoriasis unquium	Arthritis psoriatica	Psoriasis capilliti
muži	74	40 (54,1 %)	34 (45,9 %)	51 (69 %)
ženy	43	18 (41,9 %)	26 (60,5 %)	31 (72 %)
celkem	117	58 (49,6 %)	60 (51,3 %)	82 (70,1%)

¹ Psoriasis Area and Severity Index, mezinárodní uznávaný index k objektivnímu hodnocení psoriázy, počítá se podle rozsahu projevů lupénky, zarudnutí, infiltrace a deskvamace ložisek

² Body Surface Area, plocha postižené kůže změřená počtem pacientových dlaní

³ DLQI Dermatology Life Quality Index, dotazník zjišťující vliv kožní choroby na kvalitu života pacienta

365
-4

Zůstává 361 dnů na jiné důležité věci v životě¹

Vazbou sdílené podjednotky p40 IL-12 a IL-23 může ustekinumab uplatnit své klinické účinky jak u psoriázy tak u psoriatické artritidy¹



Stelara[®]
(ustekinumab)

Zkrácené informace o léčivém přípravku STELARA

Název přípravku a léková forma: STELARA 45 mg injekční roztok resp. injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Léčivá látka:** ustekinumab 45 mg v 0,5 ml. **Indikace*:** Léčba středně těžké až těžké plakové psoriázy dospělých, u kterých selhalo jiné systémové léčby, včetně podávání cyklosporinu, MTX nebo PUVA, nebo kteří tyto léčby nesnášejí nebo jsou u nich kontraindikovány. Léčba psoriatické artritidy u dospělých pacientů, buď samostatně nebo v kombinaci s MTX, pokud odpověď na předchozí léčbu DMARD nebyla dostatečná. Léčba středně těžké až těžké plakové psoriázy u dospívajících pacientů ve věku od 12 let a starších, kteří jsou pod nedostatečnou kontrolou nebo nesnášejí jiné systémové léčby nebo fototerapii. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. STELARA nesmí být podávána pacientům s klinicky závažnou aktivní infekcí. **Zvláštní upozornění:** Může mít potenciál zvyšovat riziko infekcí a reaktivovat latentní infekce. Před zahájením léčby přípravkem STELARA musí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. STELARA nesmí být podána pacientům s aktivní tuberkulózou. Ustekinumab je selektivní imunosupresivum a může mít potenciál zvyšovat riziko malignit. Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je BCG) nebyly podávány souběžně s přípravkem STELARA. Vzácně se vyskytly anafylaktické reakce a angioedém. U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida. Více viz SmPC. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí. U souběžně podávaných léčivých přípravků (paracetamol/acetaminofen, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu, metformin, atorvastatin, levothyroxin) nebyly náznaky interakcí. **Těhotenství a kojení:** Doporučuje se vyvarovat podávání přípravku STELARA v těhotenství. Alespoň 15 týdnů po ukončení léčby by měly ženy ve fertilním věku používat efektivní metodu antikoncepce. Užívání přípravku STELARA během kojení by mělo být posouzeno na základě přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku. **Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů:** STELARA nemá vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Dávkování a způsob podání*:** Plaková psoriáza a psoriatická artritida: Dospělí a starší pacienti: 45 mg subkutánně v týdnu 0, následovaná dávkou 45 mg v týdnu 4 a dále pak každý 12. týden. Pacienti s tělesnou hmotností více než 100 kg: 90 mg subkutánně v týdnu 0, následovaná dávkou 90 mg v týdnu 4 a dále pak každý 12. týden. U pacientů, u kterých nebyla po 28 týdnech

pozorována odpověď na léčbu, by se mělo uvažovat o ukončení léčby. **Plaková psoriáza u pediatrické populace (12 let a starší):** doporučená dávka je založena na tělesné hmotnosti v době dávkování v týdnu 0 a 4 a pak dále každý 12. týden jako subkutánní injekce, více viz SmPC. Zhoršená funkce ledvin a jater: nesledovalo se, a proto nemůže být dávka doporučena. Místa vpichu injekce by neměla být v oblasti kůže postižené psoriázou. **Nežádoucí účinky a předávkování:** Nejčastější: nasofaryngitida, bolest hlavy a infekce horních dýchacích cest. Nejzávažnější: závažné reakce z přecitlivělosti včetně anafylaxe. Jednotlivé dávky až do 6 mg/kg nebyly omezeny toxicitou. Více viz SmPC. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/08/494/001 resp. EU/1/08/494/003. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce, chraňte před mrazem a světlem. Doba použitelnosti 2 roky. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička resp. 1 předplněná injekční stříkačka. **Datum poslední revize textu*:** 24.6.2015. **Výdej a úhrada léčivého přípravku:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než začnete přípravek předepisovat, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SmPC), která je dostupná na vyžádání. Úplná informace o přípravku je k dispozici v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) nebo na adrese: Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5, tel: +420 227 012 254, fax: +420 227 012 328; www.janssen.cz

*prosím všimněte si vyznačených nových změn v SPC

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

1. SmPC STELARA 45 mg, injekční roztok resp. injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, datum revize textu: červen 2015

Tab. 2 Přehled systémové léčby před nasazením biologik				
	Fototerapie	Metotrexát	Acitretin	Cyklosporin
muži (n = 74)	47 (63,5 %)	33 (44,6 %)	38 (51,4 %)	26 (35,1 %)
ženy (n = 43)	32 (74,4 %)	21 (48,8 %)	15 (34,8 %)	24 (55,8 %)
celkem (n = 117)	79 (67,5 %)	54 (46,2 %)	53 (45,3 %)	50 (42,7 %)

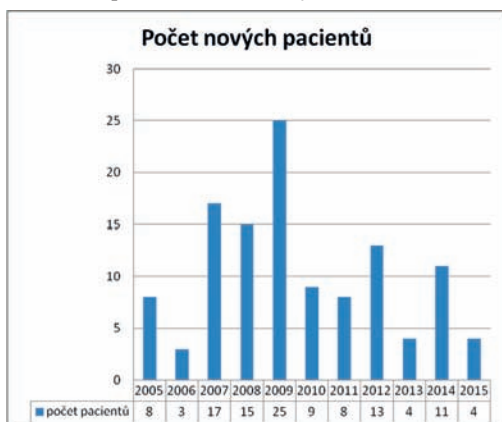
Postižení nehtů bylo přítomno u 58 pacientů, tzn. u 49,6 % všech pacientů, z toho u 40 mužů (54,1 %) a u 18 žen (41,9 %). Současné postižení nehtů a kloubů bylo zjištěno u 36 ze 117 nemocných (30,8 %), u 24 mužů (32,4 % mužů) a u 12 žen (27,9 % žen).

Postižení kůže bylo popsáno u 82 pacientů, tzn. 70,1 %, u 51 mužů (69 %), u 31 žen (72 %). Přehledné srovnání závažnosti psoriázy mezi pohlavími znázorňuje Tab. 1.

CELKOVÁ LÉČBA PŘED NASAZENÍM BIOLOGICKÉ TERAPIE

Před zahájením biologické léčby v souladu s podmínkami úhrad zdravotních pojišťoven absolvovali pacienti systémovou léčbu či fototerapii. Pacienti podstoupili všechny druhy klasické systémové terapie, pokud nebyla kontraindikována. Podrobné sdělení na téma klasické systémové léčby u našich pacientů bude předmětem jiné publikace.

Alespoň jeden cyklus fototerapie podstoupilo 79 pacientů (67,5 %) – z toho 47 mužů (63,5 %) a 32 žen (74,4 %). Terapie metotrexátem byla nasazena u 54 pacientů (46,2 %), z toho 33 mužů (44,6 %) a 21 žen (48,8 %). Acitretin užívalo celkem 53 pacientů (45,3 %), z toho 38 mužů (51,4 %) a 15 žen (34,8 %). Léčbu cyklosporinem podstoupilo 50 pacientů (42,7 %), 26 mužů (35,1 %) a 24 žen (55,8 %). Systémovou terapii ve vztahu k pohlaví demonstruje Tab. 2.



Obr. 1 Počet nových pacientů léčených biologiky v letech 2005–2015

Rozdíl v užívání acitretinu mezi muži a ženami může být v souvislosti s indikačním omezením u žen plánujících v budoucnosti rodinu stejně tak jako s vyšším výskytem psoriatické artritidy v souboru žen.

BIOLOGICKÁ LÉČBA

Celkem bylo léčeno pro těžkou formu chronicky stacionární psoriasis vulgaris 117 pacientů, bylo jim podáváno pět léčiv registrovaných v ČR – adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab a efalizumab (Raptiva, v ČR ukončena registrace v roce 2009), dávkování bylo zvoleno podle doporučeného SPC pro jednotlivé preparáty. Tři pacienti byli léčeni brodalumabem v rámci klinické studie, po jejímž ukončení (pokud splňovali indikační kritéria) byli převedeni na jiné biologikum (jsou zařazeni do léčby druhým biologikem).

Počet nových pacientů v průběhu let kolísal, léčba byla zahájena u největšího počtu nemocných v roce 2009 a u nejmenšího počtu pacientů v roce 2013 (Obr. 1). Efekt nasazené terapie byl hodnocen po třech měsících léčby podle PASI. Podle podmínek úhrady zdravotních pojišťoven byla léčba ukončena, pokud nedošlo tři měsíce (čtyři měsíce pro ustekinumab) od zahájení terapie ke zlepšení BSA či PASI alespoň o 50 % ve srovnání s výchozí hodnotou, tj. BSA 50, resp. PASI 50. Protože dosažení BSA 50 či PASI 50 je z hlediska ovlivnění kvality života pacienta relativně málo ambiciózní, rozhodli jsme se v našem retrospektivním sběru dat hodnotit PASI 75, tzn. 75% zlepšení hodnoty PASI oproti jeho výchozímu stavu. Pacienti, kteří nedosáhli PASI 75, ale dosáhli PASI 50, pokračovali v zavedené terapii. Pokud nedosáhli ani PASI 50, byli převedeni na jiný lék nebo u nich byla biologická léčba ukončena. Analogicky se takto postupovalo i u dalších biologik, takže někteří nemocní byli léčeni až pěti preparáty. Jednotlivá biologika jsme hodnotili zvlášť. Přehled počtu pacientů léčených různými preparáty představuje Obr. 2.

První biologikum

U 117 pacientů byl jako první podáván u 31 pacientů etanercept, u 23 adalimumab, u 27 efalizumab (v ČR již není registrován),

u 17 infliximab, u 16 ustekinumab a tři pacienti byli léčeni v rámci klinické studie brodalumabem (viz výše).

PASI 75 dosáhlo při léčbě prvním cíleným lékem 84 pacientů (73,7 %), a to v průměru za tři měsíce léčby. Dvacet tři léčených nedosáhlo PASI 75, data chyběla u deseti pacientů (tzn. 8,8 %). Pacienti léčení etanerceptem se zlepšili na PASI 75 v průměru za čtyři měsíce, adalimumabem v průměru za tři měsíce, infliximabem v průměru za šest měsíců a ustekinumabem v průměru za dva měsíce.

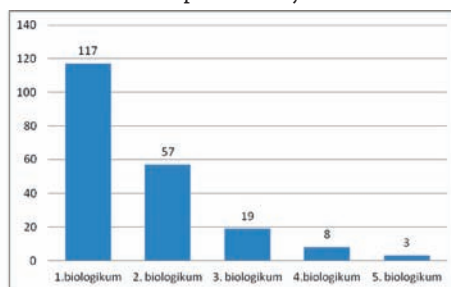
Doba setrvání pacientů na prvním biologickém léku byla průměrně 39,6 měsíce (z důvodu ukončení registrace v ČR nejsou v tomto hodnocení pacienti na léčbě efalizumabem). Průměrná doba setrvání na prvním biologiku byla u etanerceptu 41,2 měsíce, u adalimumabu 34,2 měsíce, u infliximabu 33,4 měsíce a u ustekinumabu 50,8 měsíce.

Nejdelší doba trvání biologické léčby jedním přípravkem u jednoho pacienta byla 127 měsíců (deset let, sedm měsíců).

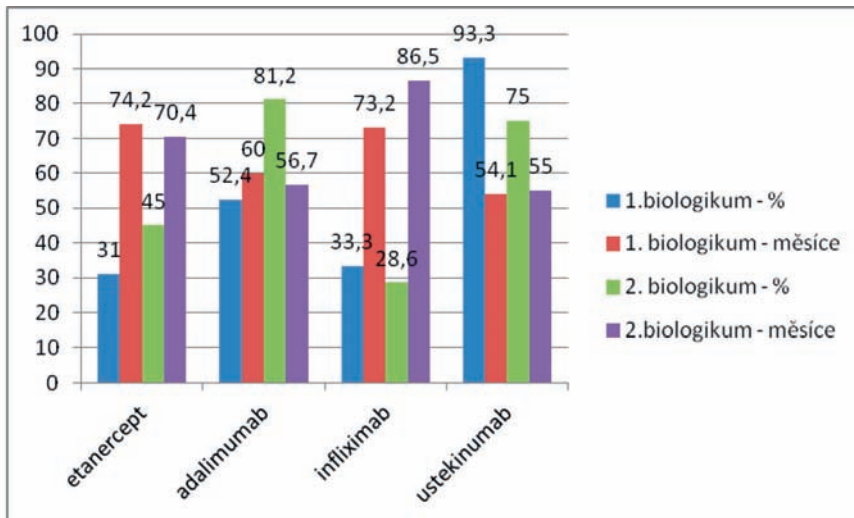
Do konce září 2015 pokračuje biologickou léčbou prvním preparátem po dobu delší než jeden rok (k eliminaci zkreslení vlivem nedávno zahájené biologické léčby) celkem 39 pacientů, 26 mužů a 13 žen, průměrná doba léčby je 62,8 měsíce. Celkem je devět pacientů na etanerceptu (31 % z původního počtu pacientů na etanerceptu, průměrná doba setrvání na léčbě 74,2 měsíce), 11 pacientů na adalimumabu (52,4 %, průměrná délka setrvání na léčbě 60 měsíců), pět pacientů na infliximabu (33,3 %, průměrná doba setrvání na léčbě 73,2 měsíce), 14 pacientů na ustekinumabu (93,3 %, průměrná doba setrvání na léčbě 54,1 měsíce).

Druhé biologikum

Pokud původně nasazené biologikum ztratilo efekt, bylo nutné preparát zaměnit za jiný. Tímto druhým biologikem bylo léčeno 57 pacientů. Z toho 21 nemocných dostalo etanercept, 17 adalimumab, dva pacienti efalizumab, sedm pacientů infliximab a deset pacientů bylo léčeno na



Obr. 2 Počet pacientů léčených prvním až pátým biologikem



Obr. 3 Pravděpodobnost setrvání na prvním a druhém nasazeném biologiku vyjádřená v procentech, průměrná doba setrvání na léčbě jedním lékem

ustekinumabem. PASI 75 z tohoto souboru dosáhlo 37 pacientů (64,9 %), 11 pacientů hodnoty nedosáhlo, čtyři pacienti byli převedeni na druhé biologikum po ukončení registrace efalizumabu, u pěti pacientů data o PASI 75 (13,5 %) chyběla. Průměrná doba dosažení PASI 75 byla 3,1 měsíce. Doba setrvání pacientů na druhém biologickém preparátu byla v průměru 40 měsíců. Třicet pět pacientů (61,4 %) dodnes pokračuje tímto druhým biologickým preparátem.

Do konce září 2015 pokračuje po dobu delší než jeden rok (k eliminaci zkraslení vlivem nedávno zahájené biologické léčby – jako v předchozím případě) celkem 27 pacientů, 18 mužů a 9 žen, průměrná doba léčby je 63,3 měsíce. Celkem je devět pacientů léčeno etanerceptem (45 % z původního počtu, průměrná doba setrvání na léčbě 70,4 měsíce), 13 pacientů si aplikuje adalimumab (81,2 %, průměrná délka setrvání na léčbě je 56,7 měsíce), dva pacienti dostávají infliximab (28,6 %, průměrná doba setrvání na léčbě 86,5 měsíce), tři pacienti mají ustekinumab (75 %, průměrná doba setrvání na léčbě 55 měsíců). Porovnání pravděpodobnosti setrvání na léčbě s průměrnou délkou léčby v měsících u prvního a druhého biologika ukazuje Obr. 3. Z tohoto grafu vyplývá, že u etanerceptu i adalimumabu vzrůstá s převedením na tyto léky pravděpodobnost úspěšné terapie při zachování průměrné délky léčby. U infliximabu se pravděpodobnost úspěšné léčby ani průměrná doba léčby v první či druhé linii nemění. Pravděpodobnost úspěšné léčby pouze prvním biologikem je největší u ustekinumabu, podle našich zkušeností má ustekinumab ve srovnání s TNF α inhibitory srovnatelné výsledky,

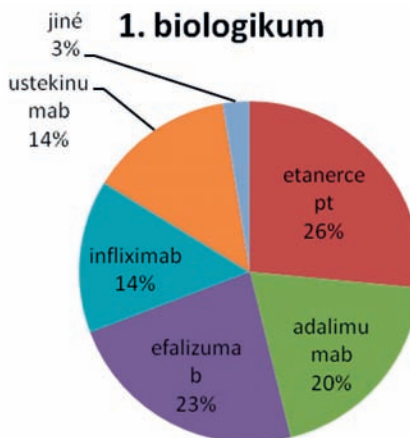
i pokud je podán jako druhý. Při selhání terapie prvním biologikem je u etanerceptu a adalimumabu, podaných jako druhých léčiv, vyšší pravděpodobnost dalšího setrvání na léčbě, než pokud byly užity jako první preparáty.

Třetí biologikum

Třetím biologikem bylo léčeno celkem 19 pacientů, z toho tři nemocní si aplikovali etanercept, deset pacientů adalimumab, dva infliximab a čtyři ustekinumab. PASI 75 dosáhlo 11 pacientů za průměrnou dobu 3,2 měsíce. Doba setrvání pacientů na léčbě byla v průměru 36,8 měsíce.

Čtvrté a páté biologikum

Čtvrtým biologikem bylo léčeno osm pacientů, z toho dva nemocní etanerceptem (25 %), jeden adalimumabem (12,5 %), dva infliximabem (25 %) a tři ustekinumabem (37,5 %). PASI 75 dosáhli čtyři pacienti



Obr. 4 Procentuální zastoupení prvního biologika

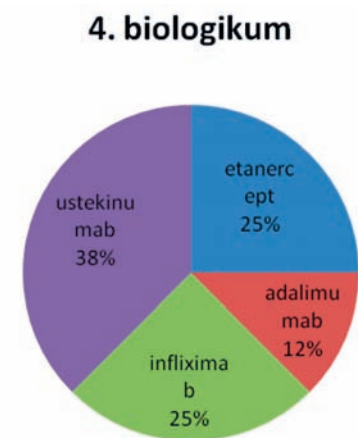
za průměrnou dobu 2,75 měsíce. Porovnání zastoupení prvních a čtvrtých biologik znázorňují Obr. 4, 5.

Pátým biologikem byli léčeni tři pacienti – jeden infliximabem (33,3 %) a dva ustekinumabem (66,6 %). Ani jeden z těchto pacientů PASI 75 nedosáhl. Přehled nasazených biologik v závislosti na jejich pořadí ukazuje Obr. 6.

Průměrná doba setrvání na jednotlivých preparátech bez ohledu na to, o kolikáté nasazené biologikum se jednalo (po odečtení pacientů, kteří jsou léčeni kratší dobu než jeden rok), činila u pacientů s etanerceptem v průměru 52,1 měsíce, adalimumabem 57,8 měsíce, infliximabem 52 měsíců a ustekinumabem 50,6 měsíce. Z výše uvedených srovnání a faktu, že jednotlivé léky byly k dispozici postupně, plyne, že poslední registrované léčivo i přes svoji nevýhodu relativně pozdního uvedení na trh smazává účinnost naskok nejstarších TNF α inhibitorů. Porovnáním Obr. 6, 7 můžeme porovnat počty pacientů léčených prvními biologiky a jejich procentuální zastoupení v současnosti – etanercept byl nasazen 57krát a léčí se s ním v současnosti 23 % pacientů, adalimumab byl nasazen 51krát a léčba probíhá u 35 % pacientů, infliximab byl použit 29krát a je s ním dosud léčeno 11 % pacientů, ustekinumab byl ordinován 35krát a je s ním léčeno 31 % pacientů. Porovnání počtu nasazených biologik a počtu současně léčených pacientů k září 2015 znázorňuje Obr. 7.

Soubor pacientů k 9/2015

Ke dni 30. září 2015 byla cílená léčiva podávána celkem 94 pacientům, 62 mužům a 32 ženám. Průměrný věk souboru byl k tomuto datu 46,5 roku, nejmladšímu pacientovi bylo 15 let, nejstaršímu 80 let. Celkem je léčeno 22 pacientů etanerceptem, 33 adalimumabem, 10 infliximabem



Obr. 5 Procentuální zastoupení čtvrtého biologika

a 29 ustekinumabem. Průměrné PASI celého souboru před zahájením biologické léčby bylo 22,2 (od 10 do 56), koncem září 2015 bylo průměrné PASI 1,5 (od 0 do 25).

Kombinovaná léčba

U 33 pacientů (28,2 %) byla biologická léčba vedena v kombinaci s metotrexátem, čtyři pacienti měli kombinovanou léčbu biologika s cyklosporinem. U všech pacientů s kombinovanou léčbou byla indikací psoriatická artritida, z tohoto důvodu nebyla žádná kombinace biologika s acitretinem, který na psoriatickou artritidu nemá efekt.

Ukončení biologické léčby

Biologická terapie byla ukončena celkem 102krát (tzn. u některých pacientů opakovaně, např. při ztrátě účinnosti), v 78 případech (76,5 %) to bylo z důvodu nedostatečné účinnosti, v deseti případech (9,8 %) z důvodu ukončení léčby ze strany pacienta, neboť se na další kontrolu již nedostavil, sedm pacientů (6,9 %) bylo převedeno na jiné biologikum po ukončení registrace efalizumabu, v pěti případech (4,9 %) z jiných důvodů (gravidita, zhoršení kardiologického nálezu – NYHA III, nemožnost i. v. kanylace). U těchto pacientů byla léčba buď pozastavena, nebo byli pacienti převedeni na jiný preparát. U jedné pacientky (0,98 %) byla biologická léčba ukončena pro diagnostikovaný oligodendrogliom mozku. Při selhávání biologické léčby jsme nezvyšovali dávky ani nezkracovali intervaly mezi jednotlivými aplikacemi. Také jsme nevyšetřovali hladiny protilátek proti jednotlivým léčivům.

DISKUSE

První hodnocení efektu biologickými léky v ČR, dohledatelné v mezinárodních databázích, publikovali v roce 2012 Tichý

a Zapletalová. Popsali zkušenosti s léčbou 66 nemocných s těžkou psoriázou, léčebných systémovou terapií klasickou i cílenou, hodnocení prováděli za 12 a 24 týdnů.⁽³¹⁾ PASI 75 dosáhlo za tři měsíce od zahájení terapie 27,6 % pacientů léčených etanerceptem, 55,6 % pacientů léčených adalimumabem, 75,0 % pacientů, u kterých byla užitá kombinace infliximabu a metotrexátu a 100 % pacientů léčených ustekinumabem. Autoři v závěru konstatovali, že všechny biologické léky byly účinnější než klasické systémové preparáty (acitretin, metotrexát či cyklosporin).

Druhá publikace, dostupná jen v národním písemnictví, je souborem psoriatických pacientů léčených biologickou léčbou ve FN Hradec Králové mezi lety 2006 a 2011.⁽³²⁾ V tomto souboru 115 pacientů nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v účinnosti léčby mezi jednotlivými biologickými preparáty, pokud byl efekt hodnocen za tři měsíce od zahájení terapie. Důvodem ukončení biologické léčby byly nejčastěji ztráta účinnosti (57,3 %), non-compliance pacienta, ukončení registrace léku nebo chirurgický zákrok (16,8 %). Průběh léčby cílenými preparáty byl komplikován vznikem maligního nádoru u dvou nemocných (1,5 %), a to karcinomem děložního hrdla a seminomem.

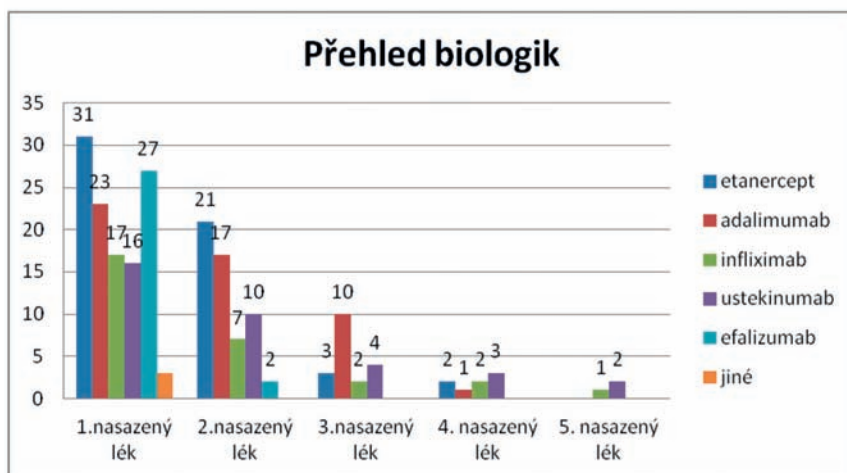
Žádnou další studii českých pacientů léčených biologickými léky jsme v mezinárodních databázích ani našem písemnictví nenašli. Vždy se je jednalo jen o výstupy z klinických multicentrických studií nebo o kazuistiky, včetně naší kazuistiky úspěšné léčby generalizované pustulózní psoriázy u dítěte.^(33, 34) Tato retrospektivní studie je v porovnání se zahraničními soubory pacientů relativně malá, ale v ČR dosud žádná podobná data zpracována

nebyla. Naše studie je největším dosud publikovaným souborem českých nemocných léčených cílenou (biologickou) léčbou v indikaci těžké, chronicky stacionární psoriázy.

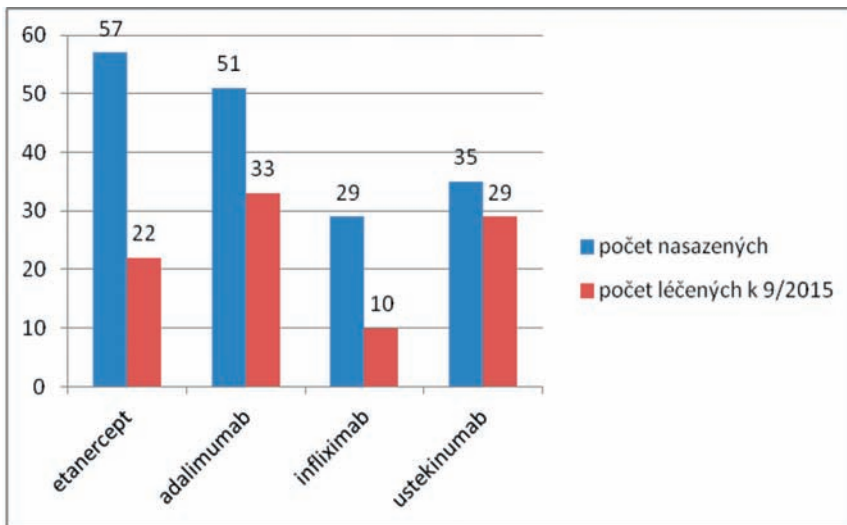
Z našeho souboru pacientů vyplývá řada nových dat, např. výskyt psoriázy v rodině nemocných u jedné třetiny, výskyt psoriatické artritidy více u žen než u mužů (60 % vs. 46 %), postižení nehtů častější u mužů (54 % vs. 42 %), přítomnost lupénky ve křtici u 70 % pacientů a současný výskyt nehtové psoriázy a psoriázy kloubů u 30 % nemocných. Před zahájením systémovou biologickou léčenou jsou ženy častěji léčeny fototerapií a cyklosporinem, zatímco muži acitretinem. Soubor tvořili ze 63 % muži, léčili jsme i šest dětí do 19 let.

Volba druhu cíleného léku se měnila podle toho, která léčiva jsme měli k dispozici – zpočátku byli všichni nemocní léčeni efalizumabem, ale po jeho stažení z trhu byl tento nahrazen novými, a to jak inhibitory TNF α , tak fúzním proteinem. Proto byl jako první biologický preparát nejčastější etanercept, jako druhý nejčastější adalimumab a poté další dvě léčiva. PASI 75 bylo dosaženo nejdříve při použití ustekinumabu (dva měsíce), adalimumabu (tři měsíce), etanerceptu (čtyři měsíce) a infliximabu (šest měsíců). Průměrná doba setrvání na prvním biologiku byla nejdelší u ustekinumabu (50,8 měsíce), přestože byl tento lék zařazen jako poslední. Nejdéle byl jeden pacient léčen jedním preparátem po dobu deseti let a sedm měsíců, a to etanerceptem.

Hodnota PASI pacientů našeho souboru byla před zahájením cílené terapie 22,2, v současnosti je to 1,5. Lze tedy jednoznačně říci, že biologika jsou u těžkých forem psoriasis vulgaris velmi účinná léčiva. Za zmínku stojí i fakt, že pokud bylo třeba použít kombinovanou léčbu, bylo tomu vždy v případě psoriatické artritidy. Další zkoumání si jistě zaslouží i fakt, že v 76 % případů byla biologická léčba přerušena pro malou účinnost a konkrétní léčivo bylo vyměněno za jiný biologický lék. Samostatnou publikací si vyžadují nežádoucí vedlejší účinky biologické léky, zejména vznik oligodendrogliomu mozku u jedné naší pacientky a rozvoj NYHA III u dalšího nemocného. Je totiž dobré připomenout nedávný výsledek studie Kromera a kol., kteří publikovali data o spokojenosti a preferencích skupiny 200 německých pacientů léčených biologiky. Z této studie vyplynulo, že pro pacienty s těžkou a středně těžkou psoriázou jsou nejdůležitější zejména bezpečnost a na druhém místě účinnost léčby. Rozdíly v preferencích se ale lišily



Obr. 6 Pořadí biologických preparátů



Obř. 7 Srovnání počtu pacientů léčených biologiky a počtu léčených v září 2015

podle socioekonomického statusu a profese.⁽³⁵⁾

I přesto, že je biologická léčba nákladná, může finanční prostředky ušetřit. Díky úspěšné léčbě těžké psoriázy jako kožního a systémového onemocnění se snižují v čase náklady na zdravotní péči, klesá počet nutných hospitalizací (či se zkracuje jejich délka), klesá spotřeba systémových i lokálních léčivých přípravků a klesá počet pacientů zcela závislých na zdravotním a sociálním systému.⁽³⁶⁾

ZÁVĚR

Těžká chronicky stacionární (plaková) psoriáza představuje významný fyzický i sociální handicap a snižuje zásadně kvalitu života pacientů. Biologická léčba je velmi účinnou u pacientů jak s těžkými formami lupénky, tak s psoriatickou artritidou. Vedlejší nežádoucí účinky se mohou v průběhu terapie biologiky vyskytnout, ale pokud léčbu řídí specialista se zkušeností s touto terapií, lze nežádoucím reakcím do určité míry pečlivým vyšetřováním nemocných předejít. Otázkou do budoucna zůstává, zda bude mít cílená léčba vliv i na komorbidity spojené s psoriázou a na průměrný věk dožití, což ukáží až klinické studie a zkušenosti v budoucnosti. Již nyní však lze konstatovat, že pacienti léčení biologickými preparáty jsou pravidelně sledováni a vyšetřováni, a tak jsou díky ošetřujícímu lékaři-dermatologovi závčas odesláni k zahájení adekvátní terapie případných asociovaných nemocí (cukrovky, hyperlipidémie, hypertenze atd.). Nejdůležitější je ale fakt, že se úspěšnou terapií výrazně zvyšuje kvalita života těchto pacientů, kteří se mohou vrátit nejen do

běžného osobního, ale i pracovního života. Bylo by vhodné, aby byly publikovány výstupy z české databáze, ve které není naše klinika přítomna. Další data našich pacientů budou následovat.

Pozn.: Pacienti Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a NNB nejsou zařazeni v registru biologické léčby BIOREP.

Prohlášení: autoři se v posledních 12 měsících zúčastnili klinických studií firem Novartis, Janssen-Cilag, AbbVie, Pfizer, MSD.

Literatura

- HERCOGOVÁ, J. *Psoriasis*. Čes Dermatoven, 2011, 1, s. 8–26.
- 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 Repub, 2014, 58, p. 288–294.
- JUZLOVA, K., VOTRUBOVA, J., DZAMBOVA, M., GOPFERTOVA, D., HERCOGOVA, J., SMERHOVSKY, Z. *Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriasis in the Czech Republic: The results of 189 patients with psoriasis and 378 controls*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2015, Oct 21. doi: 10.5507/bp.2015.048. [Epub ahead of print]
- 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. 119–122.
- MARIA DE FATIMA SANTOS PAIM DE OLIVIERA. *Psoriasis: classical and emerging comorbidities*, An Bras Dermatol, 2015, 90, p. 9–20.
- GELFAND, JM., TROXEL, AB., LEWIS, JD. *The risk of mortality in patients with psoriasis: results*

from a population-based study. Arch Dermatol, 2007, 143, p. 1493–1499.

7. WANG, C., LIN, A. *Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis*, J Cutan Med Surg, 2014, 18, p. 8–14.

8. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, Update 2015, EDF in cooperation with EADV and IPC, <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous>, ze dne 24/11/2015.

9. FIALOVÁ, J., HERCOGOVÁ, J. *Psoriáza*. Postgrad Med, 2010, 12, s. 435–444.

10. JUZLOVA, K., BOHÁČ, P., HERCOGOVÁ, J. *Léčba psoriázy u dětí*. Čes Dermatoven, 2015, 5, s. 159–166.

11. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0025566&tab=prices>, ze dne 1/12/2015.

12. BREZINKSI, EA., ARMSTRONG, AE. *Off label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy*. PLoS One, 2012, 7, e33486.

13. SWINDELL, WR., JOHNSTON, A., XING, X., et al. *Modulation of epidermal transcription circuits in psoriasis: New links between inflammation and hyperproliferation*. PLoS One, 2013, 8, e79253.

14. MUSSI A., BONIFATI, C., CARDUCCI, M., et al. *Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis*. J Biol Regul Homeost Agents, 1997, 11, p. 115–118.

15. PAPPA, S., HATZISTILIANOU, M., KOVATSI, A. et al. *Tumour necrosis factor gene polymorphisms and migraine in Greek children*. Arch Med Sci, 2010, 6, p. 430–437.

16. WANG, J., WANG, YMC., AHN, HY. *Biological products for the treatment of psoriasis: Therapeutic targets, pharmacodynamics and disease-drug-drug interaction implications*. AAPS J, 2014, 16, p. 938–947.

17. LIS, K., KUZAWINSKA, O., BALKOWIEC-ISKRA, E. *Tumor necrosis factor inhibitors – state of knowledge*. Arch Med Sci, 2014, 10, p. 1175–1185.

18. XIONG, HZ., GU, JY., HE, ZG., et al. *Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Int J Clin Exp Med, 2015, 8, p. 3156–3172.

19. KYRIAKOU, A., PATSATSI, A., VYZANTIADIS, TA., et al. *Serum levels of TNF-α, IL-12/23 p40, and IL-17 in psoriatic patients with and without nail psoriasis: a cross-sectional study*. ScientificWorldJournal, 2014, 2014, 508178.

20. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.

21. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.

22. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.

23. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf.



24. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf
25. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0149395&tab=prices> ze dne 1/12/2015.
26. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027283&tab=prices> ze dne 1/12/2015.
27. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0167600&tab=prices> ze dne 1/12/2015
28. Rozhodnutí Č. j. suk1202819/2015, dostupné na: <http://www.sukl.cz/leciva/informace-o-spravnic-h-rizenich>.
29. **SOLOVIČ, I.** Latentná tuberkulózná infekcia a biologická liečba, *Čes-slov Derm*, 2015, 90, s. 93–140.
30. Doporučení sekce pro tuberkulózu při ČPFS pro biologickou léčbu preparáty blokujícími účinek TNF α , leden 2013, www.pneumologie.cz/guidelines/.
31. **TICHY, M., ZAPLETALOVA, J.** Experience with the systemic treatment of severe forms of psoriasis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2012, 156, p. 29–40.
32. **ETTLER, J., ETTLER, K.** Analýza biologické léčby psoriázy ve FN Hradec Králové v letech 2006–2011. *Čes-slov Derm*, 2014, 89, s. 128–132.
33. **VOJÁČKOVÁ, N., FIALOVÁ, J., VAŇOUSOVÁ, D., HERCOGOVÁ, J.** Pemphigus vulgaris treated with adalimumab: case study. *Dermatol Ther*, 2012, 25, p. 95–97.
34. **FIALOVÁ, J., VOJÁČKOVÁ, N., VAŇOUSOVÁ, D., HERCOGOVÁ, J.** Juvenile generalized pustular psoriasis treated with etanercept. *Dermatol Ther*, 2014, 27, p. 105–108.
35. **KROMER, C., et al.** Patient Preferences for Treatment of Psoriasis with Biologicals: A Discrete Choice Experiment. *PLoS One*, 2015, 10, e0129120.
36. **CHI, C. C., WANG, S.** Efficacy and Cost-Efficacy of Biologic Therapies for Moderate to Severe Psoriasis: A Meta-Analysis and Cost-Efficacy Analysis Using the Intention-to-Treat Principle. *Biomed Res Int*, 2014, 862851.

MUDr. Petr Boháč, MUDr. Kateřina Jůzlová, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

e-mail: petr.bohac@bulovka.cz

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika, Centrum léčby psoriázy



ADALIMUMAB
Pacientka před zahájením terapie adalimumabem



Pacientka 1,5 měsíce po zahájení terapie adalimumabem



INFLIXIMAB
Pacient před zahájením terapie infliximabem



Pacient po dvou měsíční terapii infliximabem



ETANERCEPT
Pacientka před zahájením terapie etanerceptem



Pacientka po čtyřměsíční terapii etanerceptem



Pacientka po 12měsíční terapii etanerceptem



ETANERCEPT + ADALIMUMAB
Pacient po 5,5 roku trvající terapii etanerceptem, ztráta účinnosti



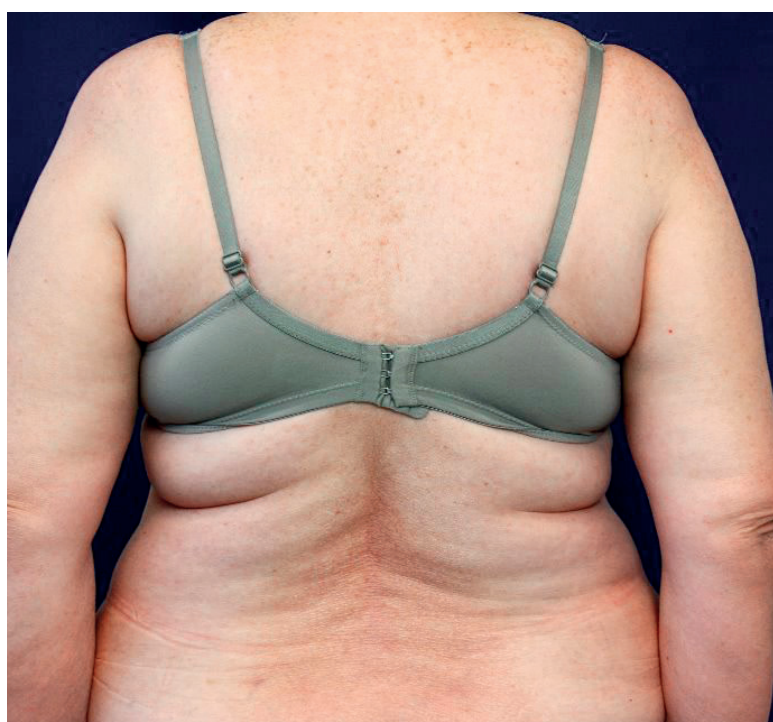
Pacient dva měsíce po převedení na adalimumab



Pacient šest měsíců po převedení na adalimumab



USTEKINUMAB
Pacientka před zahájením terapie ustekikumabem



Pacientka po pěti měsíční terapii ustekinumabem



Pacientka před zahájením terapie ustekinumabem



Pacientka po měsíční terapii ustekinumabem

Foto: archiv Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce.



Mycosis fungoides – kazuistika

Langerová E.

Vašků V., Veselý K.

SOUHRN

Mycosis fungoides je primárně kožní T-buněčný non-hodgkinský lymfom. Klinický obraz tohoto onemocnění je velmi pestrý, s čímž souvisí i většinou dlouhá diagnostická latence. Terapie je kombinovaná a multioborová. Jedná se o poměrně indolentní variantu kožního lymfomu v závislosti na stadiu a rozsahu onemocnění. V této kazuistice bude popsán případ mladého muže s dlouhou dobu přesně neurčenou diagnózou a následně úspěšně léčeného kombinovanou terapií.

KLÍČOVÁ SLOVA

mycosis fungoides • kožní T-buněčný lymfom • non-hodgkinský lymfom • kombinovaná terapie

SUMMARY

Langerova, E., Vasku, V., Vesely, K. Mycosis fungoides – case report

Mycosis fungoides is a primary cutaneous non-hodgkin T-cell lymphoma. The spectrum of a clinical picture is very broad, which is the main problem to set the right diagnose for a long period of time. Therapy of this disease is combined and is based on multidisciplinary cooperation. It is quite an indolent form of cutaneous lymphoma according to its extent and stage. In this case report is described a case of young man for a long period of time misdiagnosed and then successfully treated by combined therapy.

KEY WORDS

mycosis fungoides • cutaneous T-cell lymphoma • non-hodgkin lymphoma • combined therapy

Mycosis fungoides (MF) patří do skupiny primárních kožních T-buněčných lymfomů (cutaneous T-cell lymphoma – CTCL). Je nejčastějším typem ze všech primárních kožních lymfomů, tvoří 44–60 % z primár-

ních kožních T-buněčných lymfomů.^(1, 2, 3) Primární lymfomy kůže jsou definovány jako lymfomy, u nichž je v době stanovení diagnózy postižena pouze kůže, bez průkazu extrakutánního šíření. Jedná se o non-hodgkinské lymfomy (NHL), přičemž kůže je po trávícím ústrojí druhým místem nejčastěji postiženým mimouzlinovým NHL. Podle typu buněčné linie je dělíme do tří základních skupin: T-, B- a NK-buněčné.^(4, 5) Primární kožní lymfomy jsou heterogenní skupinou onemocnění a první ucelený klasifikační systém vznikl v roce 2005 ve spolupráci Světové zdravotnické organizace (World Health Organization – WHO) a Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC).⁽⁴⁾

Etiopatogeneze mycosis fungoides je nejasná, předpokládá se vliv chronické antigenní stimulace, vlivy zevního prostředí a imunosuprese. Incidence je 1–2 případy na 100 000 osob za rok. Průměrný věk v době manifestace je 45–55 let, ve vyšším věku nad 60 let se vyskytují agresivnější formy mycosis fungoides, tumorózní a erythrodermické formy. Častěji jsou postiženi muži, vyšší je výskyt u černoské rasy.^(2, 4)

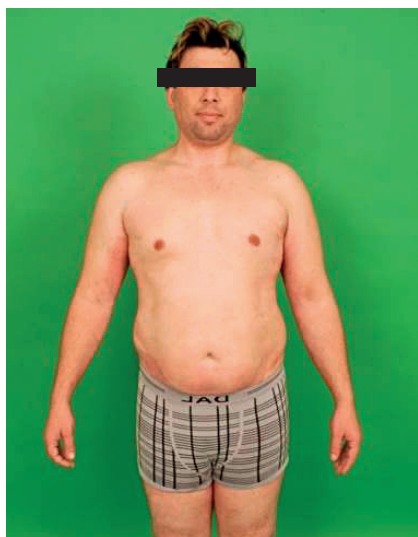
Klinický obraz je ve většině případů nespecifický, vyhraněné kožní změny nacházíme pouze u 17 % pacientů. Mezi tyto projevy patří například mnohočetná infiltrovaná ložiska, solitární tuhé noduly, tumory a erythrodermie. Podle klinického obrazu se mycosis fungoides dělí do tří stadií: 1. ekzémové, 2. infiltrativní – stadium plaků, 3. tumorózní stadium.^(2, 3, 5)

V diagnostice tohoto onemocnění je základem důkladné klinické vyšetření včetně palpace dostupných lymfatických uzlin. K potvrzení diagnózy je nezbytná histologická verifikace, vyšetření vzorku kůže zkušeným dermatohistopatologem. Probatorní excize by měla být provedena lépe ze dvou míst a často jsou nutné reexcize. Pro histologický náleze je typický epidermotropismus (tzv. homing T-lymfocytů do epidermis), tvorba Pautrierových mikroabscesů (shluky atypických lymfocytů

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 4, s. 255–258

v epidermis) a lymfocytární pruhovitý infiltrát subepidermálně. Neméně důležité jsou imunohistochemické vyšetření vzorku kůže (CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-, CD7-, CD30-) a průkaz klonality pomocí PCR. Dalším důležitým diagnostickým kritériem je flowcytometrické vyšetření séra ke stanovení zastoupení jednotlivých povrchových antigenů, pro mycosis fungoides je typický panel CD3+, CD4+, CD7-, CD 8- T-lymfocytů a stanovuje se imunoregulační index CD4/CD8. Ke stanovení rozsahu onemocnění jsou nutná vyšetření pomocí zobrazovacích metod (rentgen srdce a plic – rtg S + P, sonografická vyšetření, CT, PET/CT). Podle výsledků připadá v úvahu i vyšetření kostní dřeně. K rozdělení pacientů podle tíže onemocnění se užívá ISCL (International Society for Cutaneous Lymphomas, Mezinárodní společnost pro kožní lymfomy)/EORTC klasifikace: TNMB (T – skin, kůže, N – nodes, uzliny, B – blood, krev, M – metastases, metastázy). Podle této klasifikace jsou následně pacienti stratifikováni do čtyř stadií.^(5, 6) Diagnostika MF je mnohdy nelehká. Průměrná doba do stanovení diagnózy je 4–6 let a pro její určení jsou většinou nezbytné opakované probatorní excize z různých projevů na těle. Důležitým vodítkem k podezření na možný kožní lymfom je zejména selhávání konvenční terapie a postižení neosluněných částí těla. Diferenciální diagnostika je široká, od ekzémových onemocnění přes lupénku, lékové exantémy, syfilitický exantém až po jiné tumory kůže, popřípadě metastázy do kůže v rámci sekundárního kožního lymfomu.⁽²⁾

Terapie mycosis fungoides je kombinovaná a je založena na multioborové spolupráci. Cílem terapie je dosažení co nejdelší remise – tzv. „disease free interval“. Léčbu můžeme rozdělit do tří základních skupin: 1. léčba cílená na kůži (tzv. SDT – „skin directed therapy“), 2. celková léčba a 3. nové možnosti terapie. Terapie cílená na kůži v našich podmínkách zahrnuje aplikaci lokálních kortikosteroidů III. a IV. třídy, metody fototerapie a fotochemoterapie a ve



Obr. 1 Před zahájením terapie



Obr. 2 Před zahájením terapie



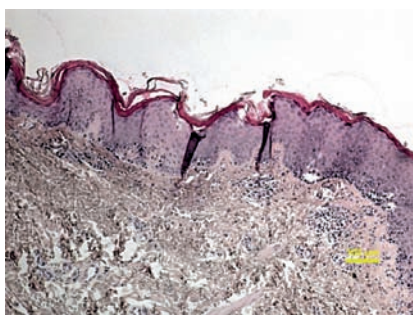
Obr. 3 Před zahájením terapie

spolupráci s klinikami radiační onkologie lokalizované nebo celotělové ozáření kůže pacienta. V celkové léčbě mycosis fungoides se používají retinoidy, interferon alfa, dále v rámci center rexinoidy a ve spolupráci s hematologem paliativně chemoterapie. Cíleně lze jednotlivá ložiska na kůži ozářit fotodynamickou terapií, s využitím excimerového laseru. Mezi novinky v léčbě patří monoklonální protilátky, denileukin diftotox, inhibitory histondeacetylázy a dihydrofolátreduktázy.^(6, 7)

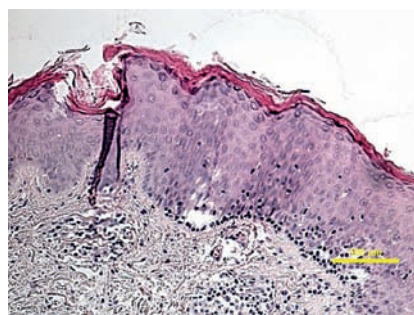
Průběh tohoto onemocnění je chronický, relabující – remitující. Průměrné desetileté přežití je při malém postižení kůže do 10 % BSA (= body surface area, celkového povrchu těla) 84–100 %, při generalizovaném postižení 45–67 % a při tvorbě tumorů 20–39 %.^(1, 4)

KLINICKÝ PŘÍPAD

Pacient je 39letý muž, váha 99 kg, jehož otec měl karcinom plic, jinak je jeho rodinná anamnéza bezvýznamná. Sám pacient je léčen pro tenzní bolesti hlavy po prodělané meningitidě v roce 1990, sledován pro cholecystolitíazu, nefrolitiázu, lehkou hepatopatii, chronickou rinosinusitidu s následnou operací podle Caldwell-Luca v roce 2004. Pacient nekouří a dříve pil alkohol pouze příležitostně. Byl léčen dlouhodobě, od 13 let věku, pro atopický ekzém. Pro ten byl v letech 1997 a 1999 i opakovaně hospitalizován včetně provedení epikutánních testů, které byly negativní. Vzhledem k progresi onemocnění bez odezvy na standardní terapii byla zvažována i diagnóza kožního lymfomu, proto



Obr. 4 Histologie



Obr. 5 Histologie



Obr. 6 Po čtyřech měsících terapie acitretinem



Obr. 7 Po čtyřech měsících terapie acitretinem



Obr. 8 Po devíti měsících terapie Neotigasonem a po čtyřech měsících terapie Intron A



Obr. 9 Po devíti měsících terapie Neotigasonem a po čtyřech měsících terapie Intron A



Obr. 10 Po devíti měsících terapie Neotigasonem a po čtyřech měsících t erapie Intron A



Obr. 11 Bezprostředně po posledním ozáření



Obr. 12 Bezprostředně po posledním ozáření



Obr. 13 Bezprostředně po posledním ozáření

byly v letech 2006, 2009 a 2012 opakovaně provedeny probatorní excize z různých míst se závěrem chronická až subakutní ekzémdermatitida.

Následně byl pacient v roce 2012 odeslán na naši kliniku, kde byl hospitalizován. Lokální nález při první hospitalizaci měl charakter generalizovaného numulárního ekzému, ložiska byla různého stáří, ostře ohraničená, s atrofickým povrchem, růžového až erytémového zbarvení, o velikosti až do 20 cm, místy splývající. Maximum postižení bylo na mediálních stranách paží, v oblasti třísel, boků, hýždí a zadní strany stehen (Obr. 1, 2, 3). Pacient byl za hospitalizace celkově přešetřen, byl proveden rtg snímek srdce a plic, sonografické vyšetření břicha, CT břicha. Veškerá vyšetření byla bez patologického nálezu, byla rovněž zopakována probatorní excize. Histologicky byla tato excize popsána: kožní excize s epidermis krytou silnější hyperortokeratotickou lamelou fokálně s nenápadnými ložisky parakeratózy, místy lehce expandovanou granulární



Obr. 14 Remise na terapii acitretinem



Obr. 15 Remise na terapii acitretinem



Obr. 16 Remise na terapii acitretinem



vrstvou; v bazální vrstvě často lineárně řazené lymfoidní elementy s mírně nepravidelnými jádry, hrubším jaderným chromatinem, perinukleárním světlým halo, někdy s izolovanou přítomností ve vyšších vrstvách; epidermis bez patrné spongiózy; v horní dermis nepřilíš denzní perivaskulárně akcentované lymfoidní infiltráty, střední a dolní retikulární dermis bez alterací; morfologický obraz je konzistentní s diagnózou parapsoriáza velkých plaků (prim. MUDr. K. Veselý, Ph.D., I. patologicko-anatomický ústav FN u sv. Anny v Brně) (Obr. 4, 5). Příklad byl odeslán ke konzultaci doc. Feitovi, Ústav patologické anatomie FN Brno, se závěrem „nález odpovídá (ve shodě s předchozí diagnózou) počátečním stadiím mycosis fungoides (vzhledem k nízké hustotě infiltrátu je epidermotropismus výrazný, lymfocyty se řadí v oblasti bazální vrstvy epidermis a pronikají výše); klonalita T: negativní; negativní průkaz klonality TCR gamma diagnózu MF nevyklučuje“. Byla odebrána krev na flowcytometrické vyšetření: CD 3+, CD 4+, CD7- tvoří 7,8 %, index CD4/CD8 1,03. Podle vstupního stagingu byl pacient zařazen do T2a, N0, M0, B0, tj. stadia 1B.

Následně byla po předchozím laboratorním a očním vyšetření, která vyloučila kontraindikace k započetí této terapie, zahájena celková terapie retinoidy, acitretinem, v úvodní dávce 50 mg denně (podle hmotnosti pacienta). Acitretin byl po šesti týdnech terapie snížen na 40 mg denně pro mírnou progresi hepatopatie (Obr. 6, 7). Do medikace byl po předchozím interním vyšetření pro progresi lokálního nálezu doplněn interferon alfa v úvodní dávce 3 MIU s. c. Po první aplikaci došlo

k výraznému flu-like syndromu s myalgemií, zimnicí a febriliemi s maximem 38,6 °C. Proto byl interferon alfa snížen na 1,5 MIU s následným opětovným navýšením až na 6 MIU (Obr. 8, 9, 10). Po necelých šesti měsících terapie byl interferon pro progredující flu-like syndrom vysazen a byla ponechána monoterapie pouze retinody v dávce 40 mg denně. Příklad byl konzultován s Klinikou radiační onkologie při Masarykově onkologickém ústavu v Brně a bylo rozhodnuto o započetí celotělového ozáření (Obr. 11, 12, 13). Po ozáření došlo velmi rychle k navození remise, ve které byl pacient necelých 18 měsíců, po kterých došlo k opětovné progresi. Bylo provedeno ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření, které bylo bez detekce maligní tkáně; dále kontrolní flowcytometrické vyšetření: CD3+, CD4+, CD7- tvoří 13,24 %, imunoregulační index CD4/CD8 1,491. Pro progresi onemocnění byla zvažována záměna retinoidu za rexinoid a za hospitalizace byl nasazen bezaroten v úvodní dávce 8 cps denně podle rozsahu povrchu těla pacienta. Po nasazení bezarotenu došlo k nauze, zvracení a bolestem hlavy, pro které musela být nově zavedená terapie ukončena a do medikace byl navrácen zpět retinoid, acitretin, v úvodní dávce 40 a 50 mg střídavě obden. Touto terapií je pacient léčen doposud, dochází k postupné regresi lokálního nálezu (Obr. 14, 15, 16).

DISKUSE

Mycosis fungoides je nejen obtížně diagnostikovatelné, ale i obtížně léčitelné onemocnění. Terapie vyžaduje kombinované terapeutické přístupy a multiborovou spolupráci s hematologem a

radiačními onkology. Samotná terapie s sebou přináší nejen nežádoucí účinky, ale i různá omezení v běžných aktivitách. Proto i přes relativní neagresivní chování tohoto typu lymfomu zůstává otázkou kvalita života léčených pacientů.

Obr. 4, 5 - MUDr. Karel Veselý, Ph.D., ostatní archiv I. dermatovenerologické kliniky FNUSA.

Tato kazuistika byla prezentována ve formě posteru na 21. národním dermatologickém kongresu v Brně 13-14. 11. 2015.

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

Zdroje

1. ZACKHEIM, HS. *Cutaneous T-cell Lymphoma - Mycosis Fungoides and Sezary Syndrom*. CRC Press, 2004, p. 1-43.
2. MACHOVCOVÁ, A. *Kožní lymfomy*. Praha : Czechopress agency, 2009, s. 3-18 (reprint).
3. LEBOIT, PE., et al. *WHO Classification of Tumours: Skin Tumours*. Lyon : IARC Press, 2000, p. 165-199.
4. WILLEMZE, R., JAFFE, ES., et al. *WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas*. Blood, 2005, 105, p. 3768-3785
5. KEMPF, W., SANDER, CHA. *Classification of cutaneous lymphomas - an update*. Histopathology, 2010, 56 (1), p. 57-70.
6. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas version 2.2015*, p. 101-114, dostupný z: NCCN.org.
7. WILLEMZE, R., HODAK, E., ZINZANI, PL., et al. *Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2013, 24, p. 149-154.

¹MUDr. Eliška Langerová, ¹prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., ²MUDr. Karel Veselý, Ph.D.
e-mail: eliska.langerova@gmail.com

¹Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny, I. dermatovenerologická klinika

²Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny, I. patologicko-anatomický ústav

Předplatte si ČESKOU DERMATOVENEROLOGII



a získáte dárek

BIODERMA ABCDerm Hydratant

v hodnotě 369 Kč, 200 ml.

Ochranné hydratační tělové mléko
určené na každodenní péči.

**Neváhejte! Tato nabídka platí jen
do 23. 2. 2016**

**Předplatné časopisu na rok
za 399 Kč**

Nejste členy České akademie dermatovenerologie, a přesto byste chtěli časopis dostávat?
Nyní máte jedinečnou příležitost si jej předplatit a získat hodnotný dárek.



**Předplatte
si bezpečně e-mailem**

na e-mailovou schránku
mladafronta@predplatne.cz, uveďte své
jméno a doručovací adresu. Do předmětu
napište kód **MF CDV0415**.
Předplatit si můžete také **on-line**
na našich stránkách **www.mf.cz**



**Volejte zdarma
800 248 248**

Jednoduše zavolejte své
osobní údaje a informaci
o požadovaném
předplatném a periodiku.
Uveďte kód **MF CDV0415**



**Pošlete SMS
na číslo 900 09 06**

ve tvaru **MF CDV jmeno, prijmeni,
adresa, lekarska specializace**
předplatitele. Cena SMS je 6 Kč včetně DPH.
Službu provozuje goNET s. r. o.
Technicky zajišťuje MobilBonus s. r. o.
Help line 777 717 535, po-pá 9.00-17.00

Tato akce je určena pouze pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. V případě vyčerpání zásob si vydavatel vyhrazuje právo na zaslání náhradního dárku. Dárky jsou rozesílány do 6 týdnů od obdržení platby za předplatné. Předplatitel svojí objednávkou odborného titulu potvrzuje, že je lékař/odborný pracovník ve zdravotnictví. Předplatitel bere na vědomí, že předplatné s dárkem nebo slevou nelze po dobu jednoho roku ode dne provedení objednávky vypovědět. Předplatitel dále bere na vědomí, že předplatné se automaticky prodlužuje na další období v délce jednoho roku, pokud předplatitel svým písemným oznámením adresovaným společnosti Mladá fronta a. s. nesdělí, že trvá na jeho ukončení. Svojí objednávkou předplatitel potvrzuje, že s těmito dodacími podmínkami souhlasí a zavazuje se jimi řídit. Svojí objednávkou dále dává předplatitel souhlas se zařazením všech jim vyplněných osobních údajů (dále jen údaje) do databáze společnosti Mladá fronta a. s., se sídlem Mezi Vodami 1952/9, Praha 4, jakožto správce, a s jejich následným zpracováním pro účely nabízení výrobků a služeb a pro účely zaslání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tištěných prostředků dle zákona č. 480/2004 Sb., o některých službách informační společnosti, a to na dobu neurčitou, tj. do odvolání souhlasu. Předplatitel rovněž uděluje souhlas k tomu, aby poskytnuté osobní údaje byly zpracovány i prostřednictvím třetích osob pověřených správcem. Bere na vědomí, že má práva dle § 11, 21 zák. č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, tj. zejména že poskytnutí údajů je dobrovolné, že svůj souhlas může bezplatně kdykoli na adrese správce odvolat, že má právo přístupu k osobním údajům a právo na opravu těchto osobních údajů, blokování nesprávných osobních údajů, jejich likvidaci atd. V případě pochybností o dodržování práv správcem se může na správce obrátit a případně se s podnětem může obrátit i přímo na Úřad pro ochranu osobních údajů. Více informací a všeobecné dodací podmínky naleznete na **www.mf.cz**



Již dvacátý první Národní dermatologický kongres ČADV konaný v Brně ve dnech 13.–14. listopadu 2015

Vašků V.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 4, s. 260–261

Ve dnech 13.–14. 11. 2015 proběhl již potřetí v hotelu International v Brně Národní dermatologický kongres České akademie dermatovenerologie (ČADV), tentokrát pod záštitou JUDr. Michala Haška, hejtmána Jihomoravského kraje, doc. PhDr. Mikuláše Beka, Ph.D., rektora Masarykovy univerzity v Brně, a MUDr. Martina Pavlíka, Ph.D., DESA, EDIC, ředitele Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Odborným garantem kongresu byl prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., přednosta I. DVK ve FN u sv. Anny v Brně a LF MU, předseda ČADV.

ČADV je dynamicky se rozvíjející odborná společnost, recentně se 660 členy. Národní kongresy v tomto kontextu poskytují obraz reálného stavu oboru v ČR i všeobecných trendů ve světě.

Program dvou dnů kongresu byl jako obvykle hutný. Začínali rezidenti, kteří ve své sekci prezentovali klinické zkušenosti i schopnost vědecky pracovat. Zazněly velmi zajímavé kazuistiky, např. popisující bulózní formu Sweetova syndromu autorů dr. Štrnálové a dr. Nečase či kritický pohled

na význam prediktorů maligního melanomu v české populaci od dr. Rajske a kol.

Ústředním tématem kongresu byly novinky v patofyziologii dermatóz a jejich klinický dopad. A toto zaměření se opravdu neslo celým kongresem. V současné době vidíme výjimečný pokrok v oblasti poznání základních dějů u kožních chorob – Jak chápat zánět u psoriázy? (prof. Krejsek), Jak se mění pohled na patogenezi Kaposiho sarkomu? (prof. Tschachler). Světem medicíny hýbe molekulární biologie a vzhled do problematiky mikroRNA jako biomarkerů i terapeutických cílů v dermatologii nastínil doc. Slabý z CEITEC, Brno. Srovnání genomického působení nejdůležitějších lékových skupin v dermatologii přednesl prof. Vašků; rýzí patofyziologie. O moderním pohledu na patofyziologii rosacey přednášel doc. Kircik. Část genetického zadání u klinicky odlišných chorob (psoriáza, CTCL, atopická dermatitida) se v rámci genetické variability může shodovat (přednášel prof. V. Vašků). U kožních karcinomů existuje složitá a často

zmatečná terminologie a dosud je nejasný vztah HPV indukovaných karcinomů kůže a genitální oblasti zvláště. O jejich novém dělení hovořil prof. Michal. O atypických mykobaktériích v dermatologii přednášel přední odborník v této oblasti dr. Tomecki. Velmi přínosná byla přednáška prof. Hercogové o infekčních komplikacích léčby biologiky. Kromě toho zaznělo v obou dnech mnoho dalších zajímavých témat – prostě náplň byla bohatá. Poprvé jsme na Národním kongresu v Brně realizovali posterovou sekci a souběžně se v pátek úspěšně konalo Sympozium zdravotních sester. Na kongresu bylo prezentováno 77 příspěvků, z toho 15 posterů. Přednášeli naši a slovenští špičkoví odborníci, přední evropští a američtí dermatologové. Je nutné zdůraznit, že v řadě přednášek byly prezentovány původní výsledky systematické vědecké práce autorů – od molekulární biologie až po velmi reprezentativní soubory z oblasti dermatoonkologie apod. Na kongresu bylo uděleno čestné členství ČADV prof. Tschachlerovi, dr. Štiletovi



Napínavý program sekce rezidentů



Moravské žesťe při zahájení kongresu



a doc. Buchvaldovi, cena Antonína Trýba pro mladé, publikačně úspěšné dermatology dr. Jirákové, cena prof. Janovského za celoživotní zásluhy o náš obor prof. Semrádové a prof. Novotnému.

Konala se plenární schůze ČADV a byl zvolen nový výbor.

Večerní Sympozium a setkání přátel v reprezentativních prostorách rekonstruo-

vané středověké kaple na hradě Špilberku proběhlo v milé atmosféře a byla zde příležitost opravdu neformálně projednat záležitosti obecného zájmu dermatologické obce v ČR i ve světě.

Často se setkáváme s obratem „Všechno je o lidech, případně všechno je v lidech“. ČADV pořádá své kongresy pro dermatovenerology, členy i nečleny akademie,

specialisty jiných profesí, zdravotní sestry, studenty LF MU, kteří projeví zájem, a pro zástupce patientských organizací. Tentokrát bylo účastníků kongresu 485. Brno se nachází příhodně ve středu Evropy, mnoho cest se tu kříží. A 21. národní dermatologický kongres opět, myslím, splnil naše očekávání a dostal poslání ČADV.



Prof. Tschachler, dr. Tomeckí, doc. Kircik, Evropa i zámoří



Prostředí kaple hradu Špilberk



Dermatologie v pohybu
Zleva prof. Vašků, dr. Tomeckí, doc. Salavec, doc. Buchvald, prof. Švecová



Prof. Hercogová

Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

e-mail: vladimir.vasku@fnusa.cz

Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta a fakultní nemocnice u sv. Anny, Dermatovenerologická klinika



Profesor Vašků zvolen do American Dermatological Association

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 4, s. 262

Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., byl recentně zvolen čestným členem do American Medical Association (ADA). Je prvním takto poctěným českým dermatologem.

ADA je vysoce prestižní organizací s dlouhou historií. Její počátky sahají až do roku 1876, kdy byl prezidentem Spojených států Ulysses S. Grant a ve Filadelfii proběhl kongres American Medical Association, v jehož rámci vznikla národní společnost lékařů se speciálním zaměřením na dermatologii. Od svého vzniku ADA přijímá za členy akademické učitele, vědce a vůdčí americké dermatology.

ADA stála u zrodu dalších organizací - např. pro základní výzkum v dermatologii, na čemž měl zásadní podíl Dr. Marion Sulzberger. Dále byl v roce 1957 založen American Dermatological Association Research and Educational Fund, Inc (ADARE). Noví členové ADA včetně zahraničních čestných členů jsou voleni a jejich počet je limitován. Prof. Vašků byl zvolen pro přínos dermatologii v rámci základního výzkumu a léčby kožních T-buněčných lymfomů. Je to také velké ocenění české dermatovenerologie. Blahopřejeme!

red



*Radostně prožítí vánočních svátků a mnoho osobních i pracovních úspěchů
v novém roce Vám přeji*

Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
ČADV

Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.
ČADV



24th EADV Congress, 7.-11. 10. 2015, Kodaň, Dánsko

Rajská L.

Zelenková D., Sečnicková Z., Krásová M., Jiráková A., Rob F.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 4, s. 263–265

Letošní 24. kongres pořádaný společností European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) se konal v zemi malé mořské víly, tedy v dánské Kodani, v termínu 7.-11. 10. 2015.

Kongres probíhal v rozlehlém kongresovém centru a zúčastnilo se ho téměř 10 000 účastníků z více než 100 zemí. Po celou dobu byla připravena a otevřena výstava firem, které se zúčastnilo 168 vystavovatelů z 23 zemí. Zde bylo možno se seznámit s novinkami v dermatologii a kosmetice.

Program kongresu byl opravdu bohatý. Každý den od 8. hodiny ránní bylo mož-

né se paralelně v mnoha sálech zúčastnit plenárních lekcí, sympózií, workshopů a kurzů, kde si účastník mohl vybrat téma, které ho zajímá – témata byla koncipována napříč všemi dermatologickými specializacemi.

Denně také byla otevřená posterová sekce, o kterou byl velký zájem. Všechny přijaté poster byly k dispozici v elektronické formě na připravených počítačích, kde si je účastník mohl libovolně prohlédnout.

Velký úspěch měly tentokrát také orální prezentace posterů, kterých se z naší kliniky zúčastnila například MUDr. Anna

Jiráková, Ph.D. Prezentovala svůj poster s názvem „Influence of the topical treatment on the quality of life of patients with atopic dermatitis. Proved by confocal reflectance microscopy.“, jenž hodnotil pilotní výsledky z aktuálně probíhající studie na Dermatovenerologické klinice 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce (NNB). Studie se zaměřuje na hodnocení vlivu lokálních kortikosteroidů a inhibitorů kalcineurinu na epidermis u pacientů s atopickou dermatidou konfokálním mikroskopem.

Dalším posterem, který byl k prezentaci přijat, byl poster MUDr. Lucie Rajské s názvem

Inzerce A151001716



Život s akné je vězení.
Zineryt obsahuje jedinečnou kombinaci,
která je klíčem ke svobodě.

KOMBINACE ZINKU A ERYTROMYCINU K LOKÁLNÍ LÉČBĚ VŠECH FOREM AKNÉ

Zineryt®

4% erytromycin/1,2% octan zinečnatý

Reference: 1) SPC Zineryt®, Astellas Pharma s.r.o., 2014

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ZINERYT®

SLOŽENÍ: Erythromycinum 40 mg, Zinci acetat dihydricus 12 mg v 1 ml roztoku připraveného k použití. LÉKOVÁ FORMA: Kožní roztok (prášek a rozpouštědlo pro přípravu roztoku). INDIKACE: Místní léčba všech forem akné. DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB UŽÍVÁNÍ: ZINERYT® se aplikuje 2x denně na ložiska či postiženou pokožku obvykle po dobu 10 – 12 týdnů, volně na celou pokožku obličeje nebo jiná postižená místa, nejednom na samotné léze, aby byla pokryta celá plocha. Aplikuje se potíráním pokožky aplikátorem za mírného tlaku. KONTRAINDIKACE: Přípravek je kontraindikován u jedinců přecitlivělých na erytromycin nebo jiná antibiotika ze skupiny makrolidových ATB nebo na pomocné látky. SPECIÁLNÍ UPOZORNĚNÍ: Přípravek je určen pouze pro lokální léčbu kůže a neměl by přijít do styku s okem, sliznicí nosu a úst. INTERAKCE: Dossud nebyly zaznamenány. Může se vyvinout zkřížená rezistence na jiná antibiotika ze skupiny makrolidů a linkomycinem nebo klindamycinem. TĚHOTENSTVÍ LAKTACE: Zineryt® nemá být během těhotenství užíván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu právě erytromycinem. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY: Pruritus, erytém, podráždění kůže, pálení kůže, suchá kůže, šupinatění kůže. Tyto nežádoucí příznaky jsou přechodné a klinicky málo významné. UCHOVÁNÍ: Přípravek se skladuje při teplotě 15 – 25 °C. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ: Přípravek v originálním balení uchovávejte při teplotě do 25 °C. Použitelnost čerstvé přípravy nebo roztoku je 7 týdnů. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: Astellas Pharma s.r.o., Sokolovská 100/94, 186 00 Praha 8, Česká republika. ČÍSLO REGISTRACE: 46/202/89-C. POSLEDNÍ REVIZE TEXTU: 11. 6. 2014. ZPŮSOB VÝDEJE A HRAZENÍ: Výdej je vázán na lékařský předpis nebo specializaci a je částečně hrazen z prostředků veřejného ZP. Úplný souhrn údajů o přípravku lze získat na vyžádání na adrese: Astellas Pharma s.r.o., Sokolovská 100/94, Praha 8. POZNÁMKA: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si úplnou informaci o přípravku.

Získejte důvěru jedné generace



„Malignant melanoma risk factors - Europe vs. Czech Republic“, kde byly diskutovány a srovnávány rizikové faktory pro vznik maligního melanomu v evropských zemích a v České republice. Dále byly zmíněny výsledky melanomové studie aktuálně probíhající také na naší klinice, která si dala za cíl identifikaci rizikových faktorů pro vznik maligního melanomu a jejich aplikaci do primární prevence české populace.

Za zmínku stojí rovněž další přijaté postery od zástupců naší kliniky. Jedná se o postery MUDr. Martiny Krásové s názvem „Skin malignancies in patients after kidney transplantation - a single center experience in the Czech Republic“, MUDr. Filipa Roba „Differences in sexual behavior of long-term heterosexual couples in women with clinical manifestations of low risk and high risk HPV infection“ a MUDr. Zuzany Sečnickové, Ph.D., „Spectrum and risk of cancer following heart transplantation in the Czech Republic“.

V bloku zabývající se tématem kožních infekcí prezentoval MUDr. Filip Rob rozdíl v klinickém spektru a etiologii erysipelu a celulitidy.

Největším přínosem však - nejen pro nás, mladé dermatology - byly přednášky předních světových a evropských kapacit.

Velmi osobitá byla živá prezentace Dr. Johna Paoliho (Gothenburg, Švédsko), který prakticky demonstroval nervové bloky v obličejí a ve kčtici. Dr. Judith Ulla Ostertag (Maastricht, Holandsko) do detailu probrala Mohsovu chirurgii; přednáška byla provázena perfektními živými ukázkami. Tento blok velmi názorně demonstroval metodu mikroskopicky řízené excize, v tomto případě kožního nádoru, kdy se provede totální excize projevu v podobě kruhu (koláče). Následně se zakreslí, odkud byl projev vyříznut, a vzorek se následně zpracuje a histopatologicky vyhodnotí. Výsledek bývá obvykle znám do hodiny. Je tedy ihned možné provést další úpravu, tedy odstraní se další části kožního nádoru, které zasahovaly do okrajů či spodiny. Až poté se rána uzavře. Největší využití Mohsovy metody bývá nejčastěji k excizím tumorů v obličejí.

Zůstaneme-li v dermatoonkologické problematice, nesmíme vynechat sekci „Non-Melanom Skin Cancer (NMSC): Diagnosis, medical and surgical therapy“, kde byla nejzajímavějším přednášejícím Dr. Edit Olsz (Milwaukee, USA) se svou přednáškou věnovanou léčbě keratóz 5-fluorouracilem wrap technikou. „Chemo-wrap technique“ spočívá v aplikaci 5-fluorouracilu a následném překrytí igelitovou fólií. Dr. Alexander Stratigos (Athény, Řecko) se ve své prezentaci zaměřil na využití re-

tinoidů (acitretinu a izotretinoinu) jako prevence aktinických keratóz a spinocelulárního karcinomu.

V bloku věnovaném dermatoskopii prof. Bianca Maria Piraccini (Boloňa, Itálie) připomněla důležitost této metody při vyšetřování nehtů. Zdůraznila, že většina onemocnění nehtů je dobře rozpoznatelná ručním nebo digitálním dermatoskopem, přičemž větší efektivitu diagnostiky lze docílit správným pohybem čočky při vyšetřování.

Význam dermatoskopického vyšetření podtrhl ve své přednášce zabývající se časnou diagnostikou melanomu taktéž Dr. Amilios Lallas (Soluň, Řecko). ABCD kritéria, které jsou dobře popsána a používána již několik desetiletí, lze uplatnit při lézích větších než 6 mm v průměru. Je nepochybné, že melanom se v těchto lézích vyvíjí mnohem dříve a právě pomocí digitální dermatoskopie může být velmi rychle a včas odhalen.

Konfokální mikroskopii a její využití v časně diagnostice nemelanomových kožních nádorů připomněl prof. Giovanni Pellacani (Modena, Itálie). Výhoda této zobrazovací metody spočívá zejména v možnosti detekce hloubky karcinomu, tudíž lze lépe predikovat efekt neinvazivních terapeutických metod.

V sekci dětské dermatologie byla zmíněna metoda wet-wrap treatment (WWT) jako efektivní terapie u dětských pacientů s těžkou formou atopické dermatitidy. Princip této metody spočívá v aplikaci emoliencií anebo lokálních kortikosteroidů a následně dvou vrstev obvazů na pokožku pacienta s těžšími formami ekzému. Vnitřní obvaz musí být vlhký a teplý, nikoli mokrý s odkapávající vodou. Následně se na tuto spodní vrstvu obvazu přidá druhá vrstva suchého obvazu. Dr. Kristine Ibler (Kodaň, Dánsko) zmínila výsledky své studie, která se zabývá srovnáním právě terapie WWT za použití lokálních kortikosteroidů ve srovnání s terapií WWT s použitím emoliencií v období čtyř týdnů. Z prozatímních výsledků vyplynulo, že efekt při WWT terapii s použitím lokálních kortikoidů byl významně vyšší než při použití emoliencií. Nejlepších výsledků bylo dosaženo u dětí ve věkové skupině 0-3 roky a 6-9 let.

Prof. Knud Kragballe (Dánsko) v tématu věnovaném psoriáze u dětí zmínil nejčastější komorbidity u této diagnózy. Jedná se o hyperlipidémie, obezitu, diabetes mellitus a Crohnovu chorobu. Ve své přednášce kladl akcent zejména na terapii obezity u dětí s diagnózou psoriázy. Také uvedl nejčastější postupy lokální terapie u dětských pacientů s lupénkou. Jedná se zejména o terapii kortikosteroidy, kalcineurinovými inhibitory,

analogy vitamínu D, ze systémové léčby padá volba na acitretin, metotrexát, cyklosporin, z biologické léčby pak na etanercept, infliximab, adalimumab a ustekinumab. Z dalších zajímavostí tohoto bloku stojí za zmínku případy těžkých forem erythema multiforme u malých dětí v souvislosti s infekcí *Mycoplasma pneumoniae*. Pokud má dítě Stevensův-Johnsonův syndrom a k tomu masivní projev v dutině ústní a kolem rtů, masivní postižení očí, vysokou sedimentaci, CRP a pneumonii, měli bychom myslet na možnou mykoplazmovou infekci, která vyžaduje terapii antibiotiky.

Samostatné přednáškové bloky byly věnovány problematické atopické dermatitidy. Dr. Carlo Gelmetti (Miláno, Itálie) ve své přednášce „Is food allergy relevant?“ poukázal na dietní vlivy při diagnóze atopické dermatitidy. Lehce vyvrátil jednoznačně negativní vliv burských oříšků na zhoršení atopického ekzému. Nicméně další studie na toto téma jsou nutné, neboť i lékaři různých specializací mají na problematiku často diametrálně rozdílný pohled. Dr. Kristina Sophie Ibler (Bagsværd, Dánsko) se věnovala lokální terapii atopické dermatitidy a vyzdvihla antiseptické účinky kokosového oleje, který působí velmi účinně na projev ekzému nejen u dětských pacientů. Autorka odůvodňuje výsledky panenského kokosového oleje jeho dobrou penetrací do kůže a také významným protizánětlivým a antioxidačním efektem.

V sekci zabývající se kožními infekcemi měkkých tkání byla diskutována rozdílná názvosloví týkající se hlavně erysipelu a celulitidy v různých částech světa. Důležitost správného dělení těchto infekcí byla demonstrována rozdílným bakteriálním spektrem, které tyto dvě infekce způsobuje. Problematika zvyšujícího se počtu infekcí způsobených *Staphylococcus aureus* byla demonstrována na recentních studiích. Lékaři by si měli být vědomi tohoto trendu a v případě infekcí progredujících na běžné penicilinové léčbě vždy zvážit právě možnost stafylokokové etiologie. Na studiích z USA byl patrný výrazný nárůst kožních infekcí měkkých tkání způsobených komunitně získaným methicilin rezistentním zlatým stafylokokem (*community acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus*). Důležitost kožní bariéry a jejího udržování byla prezentována na zvýšené incidenci podokínózy v některých chudých afrických regionech. Celosvětově v nejchudších oblastech tímto onemocněním trpí statisíce pacientů. Jedná se o jedince, kteří nemají prostředky ani na nákup obuvi a často tak celý život chodí bosí. To v kombinaci s nízkou nebo spíše neexistující hygienou vede k chronickým nevratným změnám,



které vedou ke vzniku často invalidizujícího lymfedému.

V blocích týkajících se pohlavně přenosných onemocnění byly převážně zastoupeny přehledové přednášky. Krátce byl zmíněn zvyšující se počet LGV (lymphogranuloma venereum) infekcí ve východoevropských zemích, kde dochází k záchytu prvních případů. Problematice rezistentních mykoplazmových infekcí v urogenitální oblasti se věnovala Dr. Alba Catala (Barcelona, Španělsko).

Také Česká republika měla v přednáškových sálech své zástupce. Sekce Facial dermatoses se se svojí přednáškou „Acne fulminans: Diagnosis and treatment“ zúčastnila MUDr. Zuzana Nevořalová, Ph.D., sekce Melanoma doc. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D., s přednáškou „Special dermoscopy of melanoma and naevi“, ve stejnojmenném bloku vystoupil prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, s přednáškou „Staging and treatment approach to non-metastatic melanoma“, v sekci Photomedicine uvedl svou přednášku „Photosensitivity diseases“ doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.; dále prof. MUDr. Dmitry Kazakov, CSc., přednesl přednášku „Peculiarities in infants and small children“ v bloku Clinicopathological correlation a MUDr. Miroslav Nečas, Ph.D., představil kazuistiku v sekci Clinical cases from around Europe. Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., přednesla dvě přednášky. První byla uvedena v bloku Non-STI skin infections s názvem „Borreliosis“ a druhá v bloku The dermatologist, nurse and patient: How to share perspectives s názvem „Dermatologists, nurses and patients: Does it take 3 to tango?“ Jak již bylo zmíněno,



MUDr. Filip Rob se zúčastnil se svojí prezentací „Erysipelas and cellulitis: Definition and clinical spectrum“ sekce Infectious diseases.

Čeští zástupci se zúčastnili taktéž workshopů. PhDr. Tomáš Mertin a Mgr. Lukáš Rumlena z pražského Centra dohody vedli Workshop on presentation and communication skills.

Byli jsme velmi rádi, že jsme mohli prezentovat i výsledky naší práce a reprezentovat českou dermatologii na tak prestižním kongresu, jakým 24th EADV Congress byl.

Většina lékařů z naší kliniky se mohla kongresu zúčastnit díky grantovým

projektům, které v současné době na Dermatovenerologické klinice 2. LF UK a NNB probíhají. Jedná se především o granty podporované Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví České republiky (IGA MZ ČR) NT 12401, NT 13465-4, NT 14203 a Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (GAUK) 480713. Nejbližší událost pořádaná společností EADV se uskuteční příští rok v květnu, kdy bude pořádáno jarní sympózium v Athénách, a následně výroční kongres konaný na podzim ve Vídni, kdy se opět můžeme těšit na kvalitní program a možnost navázání nových kontaktů.

MUDr. Lucie Rajská, MUDr. Darina Zelenková, MUDr. Zuzana Sečnicková, Ph.D., MUDr. Martina Krásová, MUDr. Anna Jiráková, Ph.D., MUDr. Filip Rob
e-mail: lucie.rajaska@gmail.com

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



Münster Atopy School

Koblová K.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 4, s. 266

Ve dnech 23.-24. října 2015 se v podzimním německém Münsteru konala akce věnovaná atopické dermatitidě (dále AD) – Münster Atopy School.

Cílem setkání odborníků byla inovace jejich vědomostí o tomto chronickém onemocnění. Zastoupení národností bylo široké – přítomni byli zástupci Jižní Afriky, Libanonu, Irska, Ruska, Maďarska, Itálie, Španělska a další. Hlavním pořadatelem byl profesor Luger z Kliniky dermatovenerologie univerzity v Münsteru. V historické budově kožního oddělení a výzkumných laboratoří se konaly dva přednáškové bloky zabývající se novinkami v patofyziologii, diagnostice a léčbě atopického ekzému.

V patofyziologii vyvstává otázka, zda k atopické dermatitidě přistupovat jako k autoimunitnímu onemocnění – v souvislosti s tím, že v zánětlivé odpovědi hraje nově objevený mediátor IL-4 velkou roli. Okamžitou odpovědí na tento výzkumný objev je vývoj biologické (cílené) terapie v podobě tzv. dupilimumabu, který slibuje revoluci v léčbě. Studie o rozdílném mikrobiomu kůže u zdravých osob a u pacientů s atopickým ekzémem mají dobré výsledky. Bylo zjištěno, že kůže u pacientů s AD je – na rozdíl od fyziologické kůže, kde je kolonizace pestřejší a dominují Actinobacteria a ze stafylokoků *Staphylococcus epidermidis* – osídlena stafylokoky (především *Staphylococcus aureus*).



Byla představena i nová diagnostická metoda, tzv. 5D multifotonová tomografie, která dokáže znázornit nejen anatomii kůže až po dermis, ale i její metabolické změny s využitím fluorescence.

Představeny byly i nové indikace kalcineurinových inhibitorů, mezi něž patří kortikosteroidy vyvolaná rosacea, papulopustulózní erupce při terapii EGFR inhibitory, seboroická dermatitida, periorální dermatitida, inverzní forma psoriázy a nehtová psoriáza; dále byl potvrzen parciální efekt

na orální lichen planus a na diskoidní lupus erythematoses.

U dětských pacientů byly testovány i vedlejší projevy kalcineurinových inhibitorů ve srovnání s topickými kortikosteroidy. V pětileté multicentrické randomizované studii s názvem Petite u 2439 dětí nebyl prokázán vývoj kožního lymfomu. Pimekrolimus je indikován od 3. měsíce věku dítěte.

Toto setkání bylo završeno zajímavými kazuistickými případy a přátelským rozloučením všech zúčastněných.

MUDr. Karolína Koblová
e-mail: koblova.k@volny.cz

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



Kalendář vzdělávacích akcí

2016

8.-12. 2. 2016

**KURZ PŘEDATESTAČNÍ
TÝDENNÍ STÁŽ NA KLINICE A PŘEDNÁŠKY**

MÍSTO KONÁNÍ: Praha, Nemocnice Na Bulovce

POŘADATEL: Dermatovenerologická klinika
2. LF UK a NNB

KONTAKT: dermatology@bulovka.cz,
www.bulovka.cz

29. 2.-4. 3. 2016

**KURZ PŘEDATESTAČNÍ (OPAKOVÁNÍ)
TÝDENNÍ STÁŽ NA KLINICE A PŘEDNÁŠKY**

MÍSTO KONÁNÍ: Praha, Nemocnice Na Bulovce

POŘADATEL: Dermatovenerologická klinika
2. LF UK a NNB

KONTAKT: dermatology@bulovka.cz,
www.bulovka.cz

18. – 19. 3. 2016 (18. 3. OD 16:00)

JARNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE

MÍSTO KONÁNÍ: Plzeň

POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Bioptická laboratoř s. r. o.

KONTAKT: dermatology@bulovka.cz,
www.dermetnet.eu

22.-23. 4. 2016

22. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

MÍSTO KONÁNÍ: Praha

POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB

KONTAKT: dermatology@bulovka.cz,
www.dermetnet.eu, www.dermasympozium.cz

9. 5. 2016

**16. EVROPSKÝ DEN MELANOMU
V ČESKÉ REPUBLICE**

MÍSTO KONÁNÍ: ambulance dermatovenerologů
v ČR

POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB

KONTAKT: dermatology@bulovka.cz,
www.dermetnet.eu

19.-22. 5. 2016

EADV SPRING SYMPOSIUM

MÍSTO KONÁNÍ: Athens (Řecko)

POŘADATEL: European Academy of Dermatology and Venereology

KONTAKT: www.eadv.org

24.-26. 5. 2016

ATESTACE Z DERMATOVENEROLOGIE

MÍSTO KONÁNÍ: Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Praha

KONTAKT: dermatology@bulovka.cz,
www.lf2.cuni.cz

26.-28. 5. 2016

**13TH ESPD CONGRESS (EUROPEAN SOCIETY
OF PEDIATRIC DERMATOLOGY)**

MÍSTO KONÁNÍ: Paříž (Francie)

POŘADATEL: European Society of Pediatric Dermatology

KONTAKT: www.espd2016.com

3.-4. 6. 2016

**3. KONGRES SPOLEČNOSTI LASEROVÉ
A ESTETICKÉ MEDICÍNY**

MÍSTO KONÁNÍ: Praha

POŘADATEL: Společnost laserové a estetické medicíny ČLS JEP

KONTAKT: info@slem.cz



17.–18. 6. 2016 (17. 6. OD 16:00)

LETNÍ ŠKOLA

MÍSTO KONÁNÍ: Nové Zámky, okr. Nymburk
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz,
www.dermanet.eu

24. 6. 2016

KDYŽ SE CHCEŠ OPALOVAT, MUSÍŠ SE CHRÁNIT (11:00–16:00)

MÍSTO KONÁNÍ: Chomutov, Kamencové jezero
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie
KONTAKT: radkaneumann@seznam.cz

23.–24. 9. 2016

1. KONGRES VENEROLOGIE

MÍSTO KONÁNÍ: Praha, Nemocnice Na Bulovce
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz,
www.dermanet.eu

28. 9.–2. 10. 2016

24TH EADV CONGRESS (EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY)

MÍSTO KONÁNÍ: Vídeň (Rakousko)
POŘADATEL: European Academy of Dermatology and Venereology
KONTAKT: www.eadv.org

2016 – BUDE UPŘESNĚNO

XLI. FLEBOLOGICKÉ DNY

MÍSTO KONÁNÍ: bude upřesněno
POŘADATEL: Česká flebologická společnost ČLS JEP
KONTAKT: www.flebologie.cz

21.–22. 10. 2016 (21. 10. OD 16:00)

PODZIMNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE

MÍSTO KONÁNÍ: Plzeň
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Bioptická laboratoř s.r.o.
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz,
www.dermanet.eu

22.–24. 11. 2016

ATESTACE Z DERMATOVENEROLOGIE

MÍSTO KONÁNÍ: Dermatovenerologická klinika MU a NUSA, Brno
KONTAKT: vladimir.vasku@fnusa.cz

5. 11. 2016

5. BRNĚNSKÝ DERMATOLOGICKÝ DEN ANTONÍNA TRÝBA

MÍSTO KONÁNÍ: hotel Voroněž, Brno
KONTAKT: vladimir.vasku@fnusa.cz

30. 11. 2016 (14:00)

PRAŽSKÝ KAZUISTICKÝ SEMINÁŘ

MÍSTO KONÁNÍ: Praha, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz

2017

23.–25. 3. 2017
SCOPE

MÍSTO KONÁNÍ: Praha
POŘADATEL: SCOPE (Skin Care in Organ Transplant Patients)
KONTAKT: www.scope.org

(akce pořádané nebo podporované Českou akademií dermatovenerologie)

Žádosti o stipendia na uvedené akce při aktivní účasti zašlete: dermatology@bulovka.cz nebo k rukám As. MUDr. M. Nečase, Ph.D.: miroslav.necas@fnusa.cz

Portál moderní dermatologie pro laickou veřejnost:

WWW.DERMANET.CZ

Portál pro odbornou veřejnost:

WWW.DERMANET.EU



Otázky k tématu lymfedém

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

- 1. Mezi lymfatické cévy nepatří:**
 - a) prelymfatické intercelulární štěrbině,
 - b) Cockettovy perforátory,
 - c) ductus lymphaticus dexter.
 - d) ductus thoracicus.
- 2. Míza (lymf):**
 - a) vzniká extravazací z krevních kapilár a postkapilárních venul,
 - b) obsahuje vodu, makromolekulární látky, soli, elektrolyty, odpadní produkty,
 - c) denně se jí vytvoří 5–10 litrů,
 - d) obsahuje 80–200 g proteinů.
- 3. Fyziologický tok lymfy je:**
 - a) z hlubokých mízních cév směrem k povrchovým mízním cévám,
 - b) z povrchových mízních cév směrem k hlubokým mízním cévám,
 - c) stejný jako u žilního systému,
 - d) opačný než má žilní systém.
- 4. Lymfedém není způsoben:**
 - a) nahromaděním vysokomolekulárních látek a volné tekutiny v intersticiu,
 - b) sníženou arteriální perfúzí tkání,
 - c) dysfunkcí lymfatického systému,
 - d) neadekvátní proteolýzou.
- 5. Nejčastější příčinou lymfedému v tropických a subtropických oblastech je:**
 - a) mykobakterióza,
 - b) donovanóza,
 - c) erysipel,
 - d) filarióza.
- 6. Ve vyspělých zemích je nejčastějším typem lymfedému:**
 - a) maligní,
 - b) arteficiální,
 - c) posttraumatický,
 - d) iatrogenní.
- 7. Lymphoedema praecox se objevuje:**
 - a) při narození,
 - b) po porodu a mezi 35. rokem života,
 - c) po 35. roce života,
 - d) až v seniu.
- 8. Milroyova choroba je způsobena mutací genu:**
 - a) VEGFR3,
 - b) FOXC2,
 - c) GATA2,
 - d) KIF11.
- 9. Maligní lymfedém je:**
 - a) způsoben blokadou toku lymfy nádorem,
 - b) typicky nebolestivý,
 - c) absolutní kontraindikací lymfodrenážní terapie,
 - d) rychle progredující typ primárního lymfedému.
- 10. Mezi hyperosmolární otoky patří:**
 - a) lipedém,
 - b) flebedém,
 - c) lymfedém,
 - d) kardiální edém.
- 11. Latentní lymfedém (stadium 0):**
 - a) není klinicky zjevný,
 - b) může být zpočátku bolestivý,
 - c) lze prokázat pouze lymfoscintigrafií,
 - d) lze prokázat pouze pomocí NMR.
- 12. Stemmerovo znamení:**
 - a) je nemožné vytvořit důlek v oblasti postižené lymfedémem,
 - b) je nemožné vytvořit kožní řasu na dorzální ploše 2. prstu,
 - c) není nikdy falešně pozitivní,
 - d) může být v případě lymfedému falešně negativní.
- 13. Stewartův-Trevesův syndrom je:**
 - a) jiný název pro karcinom prsu,
 - b) vznik lymfangiosarkomu v oblasti chronického lymfedému,
 - c) možné léčit antibiotiky,
 - d) léčen chirurgicky, radioterapií, chemoterapií.
- 14. Charakteristickým znakem lymfedému je:**
 - a) erytém,
 - b) bolestivost,
 - c) časté infekční komplikace,
 - d) možná invalidizace při rozvoji onemocnění.
- 15. Pro stanovení diagnózy lymfedému je nejdůležitější:**
 - a) anamnéza,
 - b) klinické vyšetření inspekcí a palpací,
 - c) genetické vyšetření,
 - d) NMR, CT.
- 16. Lymfangioscintigrafie (LAS) je:**
 - a) indikována v případě nejasné diagnózy otoku,
 - b) řazena mezi invazivní vyšetřovací metody,
 - c) neproveditelná u dětských pacientů,
 - d) kontraindikována u kojících žen.
- 17. Komplexní dekongestivní terapie (CDT) zahrnuje:**
 - a) manuální a přístrojovou lymfodrenáž,
 - b) zevní kompresi,
 - c) dekongestivní cvičení,
 - d) péči o kůži a úpravu životního režimu.

**18. Mezi absolutní kontraindikace lymfodrenážní léčby nepatří:**

- a) pacienti starší 60 let,
- b) nedoléčená nebo recidivující onkologická onemocnění,
- c) akutní zánětlivé onemocnění žilního systému,
- d) léčená hypertyreóza.

19. Mezi doplňující léčebné postupy u lymfedému je řazena:

- a) farmakoterapie,
- b) chirurgická léčba,
- c) lymfo-taping,
- d) intermitentní přístrojová presoterapie.

20. Chirurgická léčba lymfedému:

- a) se provádí zhruba u 10 % pacientů,
- b) zahrnuje výkony kauzální a symptomatické,
- c) je kombinována s CDT,
- d) nemá žádné kontraindikace.

Řešení testu 3/2015

1a, 2b, 3a, 4d, 5d, 6a, 7c, 8c, 9c, 10b, 11d, 12a, 13b, 14c, 15a, 16b, 17c, 18c, 19 b, 20a.

Vážení kolegové,

své odpovědi zasílejte nejpozději do 31. 1. 2016 na adresu dermatology@bulovka.cz.
Tři nejrychlejší řešitelé obdrží registraci na 22. národní dermatologický kongres v Praze – 22.-23. 4. 2016.

Výherce oznámíme v následujícím čísle.

Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 4/2015

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.



Picato[®]
(ingenol mebutate) gel
150 µg/g

Průlom v rychlosti léčby aktinické keratózy

Pouze 3 dny aplikace¹

Název přípravku: Picato 150 mikrogramů/g gel. **Složení:** Jeden gram gelu obsahuje ingenol mebutas 150 µg. Jedna tuba obsahuje ingenol mebutas 70 µg v 0,47 g gelu. **Indikace:** Přípravek Picato je indikován k topické léčbě nehyperkeratotické, nehypertrofičké solární (aktinické) keratózy u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Jedna tuba přípravku Picato 150 µg/g gel (obsahující 70 µg ingenol-mebutátu) má být aplikována na postižené místo jednou denně po dobu tří po sobě jdoucích dnů. Obsah jedné tuby ošetří postižené místo o rozměru 25 cm². Návod k použití viz plná verze SPC. Na ošetřené místo se nemá přikládat okluzivní obvaz. Po aplikaci přípravku je třeba si umýt ruce (s výjimkou ošetřených míst) vodou a mýdlem. Optimální léčebný účinek lze posoudit přibližně za osm týdnů po léčbě. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vyhněte se kontaktu s očima. Při náhodném zasažení je třeba ihned vypláchnout oči velkým množstvím vody a co nejdříve vyhledejte lékařské ošetření. Nesmí dojít k požití přípravku Picato. Při náhodném požití musí pacient vypít velké množství vody a vyhledat lékařskou pomoc. Aplikace přípravku Picato se nedoporučuje, dokud nedojde ke zhojení kůže po léčbě jakýmkoli předchozími léčivými přípravky nebo po chirurgickém zákroku, přípravek nemá být aplikován na otevřené rány nebo poškozenou kůži, kde došlo k narušení kožní bariéry. Přípravek Picato nesmí být aplikován kolem očí, do nosních dírek, do uší nebo na rty. Po aplikaci přípravku by se měl očekávat výskyt lokálních kožních reakcí, jako jsou erytém, odlupování/šupinatění kůže a tvorba krust. Tyto reakce jsou přechodné. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Interakce se systémově absorbovanými léčivými přípravky jsou považovány za nepravděpodobné, protože u přípravku Picato nedochází k systémové absorpci. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání ingenol-mebutátu těhotným ženám jsou omezené a jako preventivní opatření se použití přípravku Picato v těhotenství nedoporučuje. Účinky na kojené novorozence/děti se neočekávají. Kojenec se 6 hodin po aplikaci nesmí dostat do kontaktu s léčeným místem. **Hlavní nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí reakce patří lokální kožní reakce včetně erytému, odlupování/šupinatění kůže, tvorby krust, otoků, tvorba vezikul a pustul a eroze/ulcerace v místě aplikace gelu. Po aplikaci ingenol-mebutátu došlo u většiny pacientů (>95 %) ke vzniku jedné či více lokálních kožních reakcí. Během léčby obličej a vlasové pokožky byly hlášeny infekce v místě aplikace. Úplný výčet nežádoucích účinků, včetně četnosti výskytu, viz plná verze SPC. **Zvláštní opatření při uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Po prvním otevření mají být tuby zlikvidovány. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Velikost balení:** Krabice obsahující tři tuby, přičemž jedna tuba obsahuje 0,47 g gelu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/796/002 **Datum poslední revize textu:** 21.11.2013. **Způsob výdeje a hrazení:** Výdej je vázán na lékařský předpis. Není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku.

Reference:

1. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. N Engl J Med. 2012 Mar 15; 366(11): 1010–1019.

LEO[®]

LeoPharma s.r.o., Gemini building, Na Pankráci 129/1724, 143 00 Praha 4



Účinnost u indikací v dermatologii¹

 **HUMIRA**[®]
adalimumab
destination you™



Ložisková psoriáza¹

Psoriatická artritida¹

Účinná také u ložiskové
psoriázy rukou
a/nebo chodidel^{1,2}

Ložisková
psoriáza u dětí
a dospívajících
od 4 let¹

Aktivní
středně těžká
až těžká hidradenitis
suppurativa*
(acne inversa)¹

*Při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS

Humira Adalimumab. Zkrácená informace o léčivém přípravku. • **Složení:** 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu. **Indikace:** Autoimunní onemocnění u pacientů, u nichž odpověď na konvenční léčbu nebyla dostatečná, kteří ji netolerují, nebo je u nich z jiných příčin kontraindikována. **Revmatoidní artritida:** středně těžká až těžká aktivní RA dospělých, jestliže odpověď na DMARDs včetně methotrexátu není dostatečná a u těch, kteří nebyli v minulosti methotrexátem léčeni. Přípravek je možné podávat v monoterapii. **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** léčba aktivní juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 let. **Entezopatická artritida:** léčba aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu, nebo u nichž léčba nebyla tolerována. **Axiální spondylartritida:** Ankylozující spondylitida: léčba dospělých s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou. **Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS:** léčba dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (zvýšená CRP a/nebo známky na MRI). **Psoriatická artritida:** aktivní a progresivní psoriatická artritida dospělých. U přípravku Humira bylo prokázáno snížení rychlosti progresu poškození periferních kloubů a zlepšení fyzických funkcí. **Psoriáza:** středně těžká až těžká chronická ložisková psoriáza. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů:** Přípravek Humira je indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapii nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty. **Hidradenitis suppurativa (HS):** Přípravek Humira je indikován k léčbě aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých pacientů při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS. **Crohnova choroba:** 1) **dospělí pacienti:** středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba. 2) **pediatrickí pacienti:** léčba těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na konvenční léčbu, včetně nutriční léčby, kortikosteroidů nebo imunosupresiv nebyla dostatečná, nebo ji netolerují či je u nich tato léčba kontraindikována. **Ulcerózní kolitida:** středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida u dospělých pacientů. **Dávkování: Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** U dětí od 2 do 12 let se doporučuje dávka 24 mg/m² tělesného povrchu až do maxima 20 mg (u dětí ve věku 2 až < 4 roky) a 40 mg (u dětí od 4 do 12 let věku), podávaná každé dva týdny subkutánní injekcí. Dávka se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. Děti od 13 let užívají dávku 40 mg každý druhý týden bez ohledu na tělesný povrch. **Entezopatická artritida:** Doporučená dávka Humiry u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let je 24 mg/m² tělesného povrchu až do maximální jednotlivé dávky 40 mg adalimumabu podávané každé dva týdny subkutánní injekcí. Objem injekce se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů:** Doporučená dávka Humiry je 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti (do maximální jednotlivé dávky 40 mg) podávaná jednou touto dávkou a následně každé dva týdny subkutánní injekcí. Pokračování terapie déle než 16 týdnů by mělo být pečlivě zvaženo u pacientů, kteří během této doby na léčbu neodpovídají. Je-li léčba přípravkem Humira indikována opětovně, měl by být dodržen výše uvedený postup dávkování a trvání léčby. Použití přípravku Humira u dětí mladších než 4 roky není v této indikaci relevantní. Dávky Humiry v ml podle tělesné hmotnosti u psoriázy viz SPC. **Hidradenitis suppurativa:** Doporučená počáteční dávka u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa (HS) je 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 (podaná jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně. Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Humira pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Humira doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézí. Pokračování léčby nad 12 týdnů by mělo být pečlivě zvaženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení. Pokud je třeba léčbu přerušit, lze ji znovu zahájit dávkou přípravku Humira 40 mg jednou týdně (viz bod 5.1). Přínos a rizika nepřetržité dlouhodobé léčby mají být pravidelně přehodnocovány (viz bod 5.1). Bezpečnost a účinnost přípravku Humira u dětí ve věku 12 – 17 let nebyla v indikaci hidradenitis suppurativa hodnocena. Zároveň údaje nejsou k dispozici. Použití přípravku Humira v této indikaci u dětí mladších než 12 let není relevantní. **Crohnova choroba: Děti do 40 kg hmotnosti:** počáteční dávka 40 mg, dále pak 20 mg subkutánně každý druhý týden. Při nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi je možno podat 80 mg v týdně 0 a 40 mg v týdně 2, dále 20 mg každý druhý týden. **Děti nad 40 kg hmotnosti a dospělí pacienti:** počáteční dávka 80 mg, dále pak 40 mg subkutánně každý druhý týden. Při nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi je možno podat 160 mg v týdně 0 a 80 mg v týdně 2, dále 40 mg každý druhý týden. **Ulcerózní kolitida:** počáteční dávka 160 mg v týdně 0, poté 80 mg v týdně 2 a dále se pokračuje dávkou 40 mg každý druhý týden. **Psoriáza:** Úvodní dávka 80 mg, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. U pacientů, u kterých nedošlo při léčbě déle než 16 týdnů k adekvátní odpovědi, může být prospěšné zvýšení frekvence dávkování na 40 mg jednou týdně. Přínos a rizika pokračování léčby přípravkem Humira jednou týdně by měly být pečlivě zvaženy u pacientů, u kterých nedošlo po zvýšení frekvence dávkování k adekvátní odpovědi (viz bod 5.1). V případě dosažení adekvátní odpovědi při zvýšené frekvenci dávkování může být dávka následně snížena na 40 mg každý druhý týden. **Ostatní indikace:** 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocné látky, aktivní tuberkulóza, jiné závažné infekce, středně těžké až těžké srdeční selhání. **Těhotenství a kojení:** podávání adalimumabu v těhotenství se nedoporučuje. Během léčby a 5 měsíců po jejím ukončení nesmí ženy kojit. **Zvláštní upozornění:** Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být přesně zaznamenán název a číslo šarže podaného přípravku. Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy u pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu může dojít k její reaktivaci. Léčba přípravkem Humira může vést ke tvorbě autoimunních protilátek. V případě diagnózy latentní TBC musí být antibiologická léčba započata před zahájením léčby přípravkem Humira. TNF antagonisté, včetně přípravku Humira, ovlivňují imunitní systém a tím mohou ovlivňovat obranyschopnost organismu vůči infekci a rakovinovému bujení. U přípravku Humira byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (sepsa, oportunní infekce, TBC). Byly také hlášeny závažné hematologické (pancytopenie), neurologické a autoimunní reakce (lupus erythematosus). U pacientů s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a polyartikulární JIA byl pozorován prudký pokles hladin CRP a snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tustém střevě, včetně TNF α . Endoskopické zkoumání střevní sliznice prokázalo hojení sliznice u pacientů léčených adalimumabem. V souvislosti s podáváním antagonistů TNF se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerbace symptomů demyelinizačního onemocnění, včetně roztroušené sklerózy, optické neuritidy a Guillain-Barré syndromu. **Interakce:** Protože byly při současném podání anakinry a etanerceptu pozorovány závažné infekce, nedoporučuje se podávat anakinru s antagonisty TNF. Není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo kolorektálního karcinomu. Pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž riziko dysplázie nebo karcinomu existuje, mají být na tuto možnost vyšetřeni. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější reakce v místě vpichu, infekce horních cest dýchacích, kůže a urogenitální, leukopenie, hypertenze, zvýšení jaterních enzymů, bolesti břicha, nevolnost, průjmiv, únava, bolesti hlavy, zvýšení lipidů, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba u pediatrických pacientů a juvenilní idiopatická artritida. **Registrační číslo:** per: EU/1/03/256/008, stříkačka: EU/1/03/256/003, injekční lahvička: EU/1/03/256/001. **Poslední revize textu:** 11/2015. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je určen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění pro indikace revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba u pediatrických pacientů a juvenilní idiopatická artritida.
*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.* AbbVie, s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6, Tel. 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

Reference: 1. Humira SPC, poslední revize textu 11/2015. 2. Leonardi C, et al. Adalimumab for Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis of the Hands and Feet. Arch Dermatol. 2011;147(4):429-436.

AbbVie s.r.o., Hadovka Office Park
Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6
Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

CZHU150206a

abbvie