

# Česká dermato- venerologie



2016/3

TÉMA  
ČÍSLA

Kožní melanom

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ  
Fototerapie

str. 153

Sarkoidóza

str. 161

DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY

Kožní změny  
v graviditě

str. 167

VĚDOMOSTNÍ TEST

hodnocený  
dvěma kredity  
České lékařské komory

str. 201

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



SUPERFICIÁLNÍ MELANOM –  
HISTOLOGICKÝ A KLINICKÝ OBRAZ

PARTNEREM TOHOTO VYDÁNÍ JE:





# Účinnost u indikací v dermatologii<sup>1</sup>

**HUMIRA**<sup>®</sup>  
adalimumab  
destination you™



**Středně těžká až těžká  
chronická ložisková psoriáza<sup>†</sup>  
Aktivní a progresivní psoriatická  
artritida<sup>‡</sup>  
Účinná také u ložiskové  
psoriázy rukou a/nebo  
chodidel<sup>1,2</sup>**

**Aktivní  
středně těžká  
až těžká hidradenitis  
suppurativa\*  
(acne inversa)<sup>1</sup>**

**Těžká chronická  
ložisková ložisková  
psoriáza u dětí  
a dospívajících  
od 4 let<sup>§</sup>**

<sup>†</sup> u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu

<sup>‡</sup> u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatickými přípravky nebyla dostatečná. U přípravku Humira bylo prokázáno snížení rychlosti progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno pomocí RTG u pacientů se symetrickými polyartikulárními subtypem onemocnění (viz bod 5.1) a zlepšení fyzických funkcí.

<sup>§</sup> u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty

\* u dospělých pacientů při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS.

**Humira Adalimumab. Zkrácená informace o léčivém přípravku.** • **Složení:** předplněná injekční stříkačka, předplněné pero: 0,4 ml (léková forma neobsahuje citrát sodný) nebo 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu; injekční lahvička: 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu. **Indikace:** Autoimunitní onemocnění u pacientů, u nichž odpověď na konvenční léčbu nebyla dostatečná, kteří již netolerují, nebo je u nich z jiných příčin kontraindikována. **Rhevmatoidní artritida:** středně těžká až těžká aktivní RA dospělých, jestliže odpověď na DMARDs včetně methotrexátu není dostatečná. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů:** Přípravek Humira je indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů:** Přípravek Humira je indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty. **Hidradenitis suppurativa (HS):** Přípravek Humira je indikován k léčbě 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 "středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na konvenční léčbu, včetně nutriční léčby a kortikosteroidů a/nebo imunosupresiv nebyla dostatečná, nebo již netolerují či je u nich tato léčba kontraindikována. **Ulcerozní kolitida:** středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida u dospělých pacientů. **Uveitida:** Přípravek Humira je indikován k léčbě neinfekční intermedieální a zadní uveitidy u dospělých pacientů, u kterých reakce na terapii kortikosteroidy nebyla dostatečná, u pacientů vyžadujících kortikosteroidy šetrící terapii, nebo u pacientů, pro něž terapie kortikosteroidy není vhodná. **Dávkování: Rhevmatoidní artritida:** 40 mg každý druhý týden. Pokud u některých pacientů na monoterapii adalimumabem dojde ke snížení odpovědi na léčbu, lze zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně. Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi na léčbu je dosaženo obvykle během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné zvážit její pokračování. **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** U dětí od 2 do 12 let se doporučuje dávka 24 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 týdně u prvních dvou dávek a následně každé dva týdny subkutánní injekcí. Pokračování terapie děle 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 pediatrických pacientů s psoriázou 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 (podanou 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 denní 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. 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 rychlého nástupu odpovědi je možno podat 80 mg v týdnů 0 a 40 mg v týdnů 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 rychlého nástupu odpovědi je možno podat 160 mg v týdnů 0 a 80 mg v týdnů 2, dále 40 mg každý druhý týden. Některé pacienty, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu, mohou profitovat ze zvýšení frekvence podávání na 40 mg každý týden. **Ulcerozní kolitida:** počáteční dávka 160 mg v týdnů 0, poté 80 mg v týdnů 2 a dále se pokračuje dávkou 40 mg každý druhý týden. Pacienti, u nichž není odpověď na léčbu adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení frekvence podávání na 40 mg každý týden. V průběhu udržovací léčby lze snižovat dávky kortikosteroidů. **Psoriáza:** Úvodní dávka 80 mg, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít kdykoliv po 16. týdnu léčby přínos ze 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. **Uveitida:** Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Humira před zahájením zkonkultovat s příslušným odborným lékařem. Doporučená úvodní dávka přípravku Humira u dospělých pacientů s uveitidou je 80 mg následovaná jeden týden po úvodní dávce dávkou 40 mg podávanou jednou za dva týdny. Zkušenosti se zahájením léčby samotným přípravkem Humira jsou omezené. Terapii přípravkem Humira lze zahájit v kombinaci s kortikosteroidy a/nebo jinými nebiologickými imunomodulačními látkami. Dávka současně podávaných kortikosteroidů je možno v souladu s klinickou praxí začít snižovat dva týdny po zahájení terapie přípravkem Humira. Doporučuje se jednou ročně posoudit přínos a rizika pokračující dlouhodobé léčby. Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Humira u dětí ve věku 2–17 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. **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 zaznamenány název a číslo sárže 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 autoimunitních protilátek. V případě diagnózy latentní TBC musí být antituberkulózní 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 autoimunitní 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 krevním séru. Endoskopické zkoumání střevní sliznice prokázalo hojení sliznice u pacientů léčených adalimumabem. V souvislosti s podáváním přípravku Humira se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerbace symptomů demyelinizačního onemocnění, včetně rozrušené sklérozy, optické neuritidy a Guillain-Barré syndromu; pokud se některá z uvedených poruch objeví, je třeba zvážit vysazení přípravku Humira. Je známo, že existuje splošné měřítko intermedieální uveitidy a demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému. U pacientů s neinfekční intermedieální uveitidou je třeba před zahájením terapie přípravkem Humira a pravidelně během léčby provádět neurologické vyšetření k posouzení preexistujících nebo vyvíjejících se demyelinizačních poruch centrálního nervového systému. **Interakce:** Protože byly při současném podání anakinry a etanerceptu pozorovány závažné reakce, 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, bolest břicha, nevolnost, průjem, únava, bolest hlavy, zvýšení lipidů, kožní vyrážka a bolest svalů. Sporadicky byla hlášena neuropatie a závažné jaterní reakce, včetně autoimunitní hepatitidy. U dospělých pacientů léčených současně azathioprinem/merkaptopurinem byla pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi. **Hidradenitis suppurativa:** Bezpečnostní profil u pacientů s hidradenitis suppurativa léčených přípravkem Humira jednou týdně byl srovnán se známým bezpečnostním profilem přípravku Humira. **Uchovávaní:** v chladničce (2–8 °C), injekční stříkačka a předplněné pero lze také uchovávat při teplotě do maxima 25 °C po dobu až 14 dní. Chraňte před mrazem. Balení: **pero:** 2 předplněná pera, 2 tampóny napuštěné alkoholem, v blistru. **stříkačka:** 2 předplněné injekční stříkačky, 2 tampóny napuštěné alkoholem, v blistru. **injekční lahvička:** 1 balení obsahuje 2 krabičky, každá obsahuje 1 inj. lahvičku, 1 inj. stříkačku, 1 injekční hubičku, 1 adaptér k lahvičce, 2 tampóny napuštěné alkoholem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Ltd., Maidenhead, Velká Británie. **Registrační číslo:** pero: EU/1/03/256/008, stříkačka: EU/1/03/256/003, injekční lahvička: EU/1/03/256/001. **Poslední revize textu:** 06/2016. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění pro indikace rhevmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba u pediatrických pacientů a juvenilní idiopatická artritida. \* Všechně št. prosím, zveřejněte v informacích o léčivém přípravku. **Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.**

**Reference:** 1. Humira SPC, poslední revize textu 06/2016. 2. Leonard 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.,** Metronom Business Center,  
Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5  
Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

CZHU0160170

**abbvie**



Milí kolegové,

tak nám tento týden skončilo léto, vracíme se z dovolených a pomalu se chystáme na nevládní podzimní dny. I proto doufám, že uvítáte nové číslo našeho časopisu, kterým vstupujeme do 6. ročníku jeho vydávání. Začal totiž vycházet právě v září 2011, před pěti lety. Také vám to připadá jako včera? Doba utíká tak rychle, že často zapomínáme na to, co nás v minulosti trápilo nebo co zůstalo nezdopovězeno. Pamatujeme si našťastí jen ty pozitivní momenty.

Už jsem téměř zapoměla, že jsem kdysi nedostala podporu výboru ČDS ČLS JEP k tomu, abych kandidovala na místo prezidenta EADV. A i přes negativní hlasy z vlastní země (jak typické pro českou kotlinu) jsem tuto pozici, navíc zatím s historicky největším počtem hlasujících členů EADV, získala. Mé šestileté funkční období (dva roky jako President-Elect, dva roky jako President a dva roky jako Past-President) pro mne symbolicky ve Vídni za týden skončí. Vídeň, kde jsme měla možnost díky nadaci Therese Schwarzenbergové pracovat na klinice profesora Wolffa, totiž před 24 lety nainstalovala moji odbornou i mezinárodní kariéru. Už se opravdu těším na setkání se svými bývalými vídeňskými kolegy, prof. Klausem Wolffem, jehož považuji za svého opravdového učitele dermatologie, a prof. Petrem Petzelbauerem, nově jmenovaným přednostou kliniky po prof.

Pehambergerovi. V době, kdy jsem na vídeňské klinice pracovala, byly kliniky dvě, jejich rivalita byla dobře známá. Např. lékaři jedné kliniky nemohli chodit na semináře kliniky druhé. Pokud vám to něco připomíná, bude to asi podobnou historií habsburské monarchie.

V každém případě se nyní těším na 29. 9., kdy můj mandát prezidentky EADV končí. Snažila jsem se po celou dobu o to, aby naše země byla vidět, aby všichni, kdo nemají tolik možností, dostali šanci. Bojovala jsem za nás jak nejlépe jsem mohla a odcházím s čistým štítem. Nebylo to lehké být prvním prezidentem z bývalého východního bloku a první ženou v historii v této pozici. Řada věcí se podařila prosadit, např. snížení členských poplatků pro rezidenty do 35 let na 50 eur, jeden den kongresu EADV věnovaný rezidentům, nové země z bývalého východního bloku ve výboru EADV, omezení funkčního období členů výkonného výboru EADV na 12 let, recentně i zařazení Prahy mezi jen několik destinací budoucích EADV kongresů. Ale je to málo, protože nyní, podle nového návrhu Statutu EADV, bude rozhodovací role posunuta od členů EADV k výboru EADV a od výboru EADV k výkonnému výboru EADV. Tedy do rukou sedmi osob, které mohou samy kooptovat další dva členy do vrcholného orgánu a ten bude mít prakticky neomezené možnosti. Proč o tom píši, když se to nikoho z vás zdánlivě netýká? Jde o koncentraci moci, která se podle mne neslučuje s demokratickými principy a která mi připomíná časy jedné vládnoucí strany. Proto s tímto návrhem nového Statutu nesouhlasím.

Vám všem bych chtěla ještě jednou poděkovat za podporu, kterou jsem po celou dobu svého prezidentského období od vás měla. Nyní se budu více věnovat naší Akademii. A ta si to opravdu zaslouží. Víte, že je členů ČADV „úředně“ více než členů ČDS? ILDS mi omylem poslala fakturu na neuhrazené členské poplatky. Ty má ale ČADV dávno uhrazené, toto byla faktura pro ČDS. Víte, že podle této faktury Česká dermatologická společnost nahlásila pouze 357 svých členů z 859 deklarovaných na webových stránkách ČLS JEP? Jen pro srovnání, naše Česká akademie dermatovenerologie má nyní 683 členů, z toho je 442, kteří platí příspěvky a jsou dermatovenerology. Neměli bychom tedy mít možnost zastupovat české dermatovenerology na všech relevantních jednáních? Nedávno jsme byla např. požádána o názor, co si myslím o nových návrzích ČDS na spojení vyšetření dermatologem a venerologem v jedno a o zařazení dermatovenerologie mezi obory s minutovou režii jako infekční

lékařství. Každý z nás je zodpovědný za to, co doporučuje a dělá, ale to nemusí být vždy shodné s tím, za koho mluvíme a co je dobré pro náš obor.

Nakonec mi dovoluňte poděkovat všem, kdo odpověděli na otázky týkající se hlášených případů venerologických pacientů v minulých letech. Víte, že za týden pořádáme 1. národní venerologický kongres, který měl být upozorněním na to, že se této problematice Na Bulovce věnujeme, že tam máme nejvíce specialistů nejen na klasické STD, ale též na HIV. Plánovaný malý kongres pro maximálně 90 účastníků (více míst v konferenční místnosti Bulovka nemá) se změnil ve velkou akci s účastí téměř 300 kolegů z řad nejen dermatovenerologů, ale též gynekologů, urologů, mikrobiologů, epidemiologů a dalších. Protože se všeobecně tvrdí, že pohlavním nemocem se všichni dermatovenerologové nevěnují, oslovila jsem vás všechny s dotazem, zda máte nasmlouvané venerologické kódy a zda děláte prakticky venerologii. Sedmáct procent ambulantních kolegů odpovědělo, že nikoli. A protože nám v posledních letech chybí údaje ÚZIS o výskytu pohlavně přenášených infekcí, poprosila jsem o konkrétní počty pacientů léčených v letech 2013–2015 všechny dermatovenerologické kliniky, všechna lůžková dermatovenerologická oddělení a všechny pražské dermatovenerology, kteří jsou zapsáni v seznamu těch, co se věnují nemocným s STI. Ráda bych poděkovala vám všem za odpovědi, které jsou neuvěřitelně zajímavé – můžete hádat jen jednou, kdo mi neodpověděl, asi se problematice STI nevěnuje. Ze získaných čísel mohu již nyní sdělit, že nejvíce pacientů s STI má Praha a v Praze bylo nejvíce nemocných s STI léčeno na naší klinice v Nemocnici Na Bulovce, dále na Dermatovenerologické klinice 1. LF UK ve VFN a v Medicentru na Praze 5 vedeném MUDr. Procházkou. Jiná pracoviště mají jen několik málo případů, neboť se mi podařilo nakonec získat data z hlášení ÚZIS za minulý rok a čísla porovnat. Dovoluji si vás pozvat na všechny další vzdělávací akce ČADV, na další aktivity pro rezidenty a nespomeňte, že termíny národních dermatologických kongresů jsou známy již do roku 2020. Poznamenejte si data kongresů do svých kalendářů a zůstaňte s námi!

*Jana Hecogová*

V úctě,

**Jana Hecogová**

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





## OBSAH

<b>SUCCUS</b>	141
<b>CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ</b>	
Zelenková, D., Sečnicková, Z., Drbohlavová, T., Fridrichová, M. Kožní melanom	143
<b>POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ</b>	
Sečnicková, Z. Fototerapie	153
Jůzlová, K. Sarkoidóza	161
Langerová, E., Vašků, V. Syndrom ruka-noha-ústa (Hand, Foot, and Mouth Disease – HFMD)	164
<b>DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY</b>	
Rob, F., Hercogová, J. Kožní změny v graviditě	167
<b>PŮVODNÍ PRÁCE</b>	
Rajská, L., Göpfertová, D., Šmerhovský, Z., Jiráková, A., Hercogová, J. Distribuce rizikových faktorů pro vznik maligního melanomu v české populaci a jejich aplikace do primární prevence	177
<b>LÉKAŘSKÉ PRÁVO</b>	
Bánský, M. Problematický pacient očima právníka	186
<b>ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE</b>	
Česká akademie dermatovenerologie – výroční zpráva	192
<b>ZE SVĚTA DERMATOVENEROLOGIE</b>	
22. národní dermatologický kongres	194
22. národní dermatologický kongres – abstrakta (1. část)	195
<b>VĚDOMOSTNÍ TEST</b>	201

## CONTENTS

<b>SUCCUS</b>	141
<b>CONTINUOUS EDUCATION</b>	
Zelenkova, D., Secnikova, Z., Drbohlavova, T., Fridrichova, M. Melanoma	143
<b>POSTGRADUATE EDUCATION</b>	
Secnikova, Z. Phototherapy	153
Juzlova, K. Sarcoidosis	162
Langerova, E., Vašků, V. Hand, Foot, and Mouth Disease (HFMD)	164
<b>DERMATOLOGY AND OTHER FIELDS</b>	
Rob, F., Hercogova, J. Skin changes in pregnancy	167
<b>ORIGINAL PAPER</b>	
Rajska, L., Gopfertova, D., Smerhovsky, Z., Jirakova, A., Hercogova, J. Distribution of risk factors for malignant melanoma in the Czech population, and their application in primary prevention	178
<b>MEDICAL LAW</b>	
Bansky, M. Problematic patient from the perspective of a lawyer	186
<b>CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY</b>	
Annual Report of the Czech Academy of Dermatovenerology	192
<b>FROM THE WORLD OF DERMATOVENEROLOGY</b>	
22 <sup>th</sup> National Congress of Dermatology	194
22 <sup>th</sup> National Congress of Dermatology – abstracts (part I)	195
<b>TEST</b>	201



## Česká dermato- venerologie

**PŘEDSEDKYNĚ REDAKČNÍ RADY**  
Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSC.

**ŠÉFREDAKTORKA** MUDr. Michaela Lizlerová

**EDITORKA** PhDr. Editta 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. Gjorgij 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 Stilet, 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), Milan Kubička, Petr Novák,  
Martin Šprunk

**MARKETING A DISTRIBUCE**

ředitel marketingu a distribuce: David Švanda  
Brand Manager: Petra Trojanová  
manažerka výroby a distribuce: Lucie Bittnerová

**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 využívá: 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

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

**Tisk** Triangl, a. s.

Časopis vychází 30. 9. 2016  
číslo 3/2016, ročník 6  
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze  
se souhlasem vydavatele.





## STUDIE ATOPICKÉHO POCHODU: VÝVOJ ATOPICKÝCH KOMORBIDIT

Atopická dermatitida je obvykle prvním symptomem tzv. atopického pochodu, vedoucího ke vzniku astmatu a alergické rinitidy. Proto se předpokládá, že pokud by se podařilo tento atopický pochod léčbou přerušit, mohla by se snížit pravděpodobnost vývoje astmatu. Autoři se rozhodli ověřit, zda léčba 1% pimekrolimem může vést k tomuto cíli a zda je bezpečná a účinná. Jednalo se o tříletou, randomizovanou, dvojité zaslepenou studii, která pokračovala jako otevřená studie s pimekrolimem. Studie probíhala mezi lety 2003–2008. Bylo do ní zařazeno celkem 1195 pacientů, 1095 bylo randomizováno do dvou skupin – v první byli pacienti léčeni 1% pimekrolimem a ve druhé pouze vehikulem, tj. placebem. Atopická dermatitida byla diagnostikována na základě kritérií konsenzuální konference AAD, musela trvat nejméně tři



měsíce. Věk sledovaných dětí byl 3–18 měsíců, doba sledování byla v průměru 2,8 roku. Během této doby nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v počtu pacientů léčených pimekrolimem nebo placebem, u kterých se vyvinuly příznaky astmatu (10,7 %) nebo jiných alergických stavů – alergické rinitidy (22,4 %), potravinové alergie (15,9 %), alergické konjunktivitidy (14,1 %), jakékoli alergické komorbidity (37 %). Vývoj alergických komorbidity, rinitidy a potravinové alergie (nikoli samotného astmatu nebo samotné konjunktivitidy) byl signifikantně častější u dětí s těžší atopickou dermatitidou. Pimekrolimus byl účinnější než placebo ve 14. týdnu léčby za výskytu podobných nežádoucích reakcí v obou skupinách nemocných. Problémem studie bylo neočekávaně vysoké procento pacientů, kteří studii přerušili (48 %), což snížilo váhu této studie.

SCHNEIDER L., HANIFIN J., BOGUNIEWICZ M., et al. *Study of atopic march: development of atopic comorbidities.* *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(4), p. 388–398.

## KONTAKTNÍ PŘECITLIVĚLOST U DĚTÍ: RETROSPEKTIVNÍ STUDIE 2614 DĚTÍ V JEDNOM CENTRU

Předpokládá se, že kontaktní přecitlivělost je u dětí častější, než se původně myslelo. Ale je jen málo velkých studií, navíc se jedná o většinou o multicentrické, které nemusejí mít stejnou metodiku a hodnocení. Proto se autoři rozhodli provést retrospektivní studii, která zhodnotila data pediatrického kožního oddělení Padovské univerzity. Během let 2002–2013 bylo epikutánními testy vyšetřeno celkem 2614 dětí ve věku 1–10 let, odeslaných k vyšetření s podezřením na kontaktní alergický ekzém. Epikutánní testy byly vybrány na základě evropské sady alergenů.

Skupina pacientů byla rozdělena do tří věkových podskupin: a) do tří let (409 dětí), b) 2–5 let (1049 dětí) a c) 6–10 let (1156 dětí). Odečet byl prováděn 2. a 4. den od aplikace testů. Při testování nikdo z pacientů neměl známky dermatitidy, neužíval celkové kortikosteroidy ani nepoužíval topické kortikosteroidy v posledním týdnu před testy. **Výsledky:** 1220 dětí (46,7 %) mělo alespoň jednu pozitivní reakci, z toho bylo relevantních 606 (49,7 %). Nejčastějšími alergeny byly sulfát niklu (22,7 %), kobalt chlorid (11,1 %), dichromát draslíku (9,9 %), neomycin sulfát (5,2 %), thimerosal (4,2 %). Prevalence kontaktní přecitlivělosti byla podobná u dětí s atopickou dermatitidou (47,3 %) a bez ní (46,1 %). Děti s atopickou dermatitidou měly vyšší prevalence pozitivních reakcí na dichromát draslíku, směs extraktů složnokvětých rostlin a disperzní modř. Autoři v diskusi uvádějí, že vysoká prevalence kontaktní přecitlivělosti na nikl nemusí souviset jen s bižuterií, knoflíky, hračkami, ale také s novými přístroji – počítači, telefony apod. Přecitlivělost na kobalt je vysvětlována nejen jako přidružená k alergii na nikl, ale vyskytuje se častěji u dermatitidy nohou. Lokalizace



dermatitidy proto může pomoci klinikovi odhalit možný alergen. V této studii korelovaly dermatitida na hlavě s kontaktní přecitlivělostí na nikl, kobalt nebo neomycin a dermatitida na nohou s přecitlivělostí na nikl, chrom nebo kobalt.

Autoři studie konstatují, že kontaktní přecitlivělost u malých dětí je častá a epikutánní testy jsou standardem ke stavení diagnózy kontaktní alergické dermatitidy. Mají být provedeny vždy, pokud je na tuto diagnózu podezření nebo pokud dermatitida neodpovídá na konvenční terapii. Testování doporučují i u dětských pacientů s atopickou dermatitidou, která je refrakterní k léčbě.

BELLONI FORTINA A., FONTANA E., PESERICO A.

*Contact sensitization in children: A retrospective study of 2.614 children from a single center.* *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(4), p. 399–404.

## VLIV ALELY HLA-B\*58:01 A RENÁLNÍHO POŠKOZENÍ NA KOŽNÍ NEŽÁDOUCÍ REAKCE INDUKOVANÉ ALOPURINOLEM

Alopurinol je běžně předepisován jako lék první volby u pacientů s dnovou artritidou, urátovou nefropatií a poškozením ledvin. Jeho podávání je ale spojováno s výskytem kožních nežádoucích reakcí, které mohou mít různou klinickou manifestaci – od makulopapulózního exantému až po těžké, život ohrožující reakce, které zahrnují DRESS (lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky), Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu. Autoři studovali 146 pacientů s nežádoucími kožními reakcemi na alopurinol (těžké reakce se vyskytly ve 106 případech a makulopapulózní exantém ve 40 případech) a porovnali je s kontrolní skupinou 285 nemocných, kteří alopurinol tolerovali. Ve skupině nemocných s výskytem těžkých nežádoucích reakcí byla významně statisticky přítomna alela HLA-B\*58:01. Společný výskyt alely HLA-B\*58:01 a ledvinového selhání znamenal vyšší přesnost odhadu vzniku nežádoucích kožních lékových reakcí. Proto se autoři studie domnívají, že nemocní s přítomností alely HLA-B\*58:01, kteří mají sníženou funkci ledvin (zejména při snížení glomerulární filtrace pod 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), by neměli alopurinol užívat. Pozn. Je otázkou, zda vyšetření této alely je v ČR dostupné.

CHAU Y. N., YU-TING, Y., CHUANG-WEI W., et al.

*Impact of the HLA-B\*58:01 allele and renal impairment on allopurinol-induced cutaneous adverse reactions.* *J Invest Dermatol*, 2016, 136, p. 1373–1381.

## NEŽÁDOUCÍ REAKCE U HYPOTROFICKÝCH A NEDONOŠENÝCH DĚTÍ LÉČENÝCH TOPICKÝM TIMOLOLEM PRO INFANTILNÍ HEMANGIOM

Hemangiomy jsou nejčastějšími nádory u dětí, postihují asi 4 % z nich. Asi u 12 % hemangiomů se vyskytují komplikace, které je nutné léčit. Patří mezi ně vznik ulcerací, krvácení, poruchy zraku, obstrukce dýchacích cest a trvalé následky v podobě jizev až znetvoření. V léčbě hemangiomů se využívají kortikosteroidy, interferon alfa, vinka alkaloidy a od roku 2008 betablokátory. Dnes je systémově podáván propranolol považován za lék první volby. Léčba celkovým propranololem může být komplikována vznikem nežádoucích účinků v podobě bradykardie, hypotenze, hypoglykémie a bronchospazmu, což omezuje jeho využití u méně závažných případů hemangiomů nebo u nedonošených a hypotrofických dětí.

Topický propranolon není komerčně dostupný, ale existují oční kapky – timolol, který je povolen FDA v indikaci glaukomu u dětí. Podle průzkumu provedeného Society for Pediatric Dermatology bylo dosud léčeno topickým timololem na 7500 dětí. Timolol je neselektivní inhibitor beta-adrenergického receptoru, schválený již roku 1978 pro nitrooční podání u dospělých s glaukomem. Autoři studie udávají,



že začali používat topický timolol v 0,5 % koncentraci v roztoku pro superficiální hemangiomy *off-label* v indikaci hemangiomů od roku 2008. Cílem studie bylo prokázat, zda topický timolol je bezpečný a zda je Holterovo monitorování vhodné k posouzení systémového vstřebání léku. Celkem bylo v období let 2008–2013 léčeno 103 dětí s komplikovaným hemangiomem. Jeden pacient byl léčen za hospitalizace, ostatní ambulantně. Za komplikovaný hemangiom byl považován takový, který byl ve funkčně nebezpečné lokalizaci, byl ulcerovaný nebo bylo velké riziko znetvoření. Dvacet dva dětí bylo považováno za vysoce rizikové pacienty. Jednalo se o nedonošené děti, které se narodily dříve než ve 44. postmenstruačním týdnu (tj. součet týdnů gestačních a chronologických po narození) a dostávaly více než dvě kapky timololu denně, nebo byl lék aplikován na místa s vysokým rizikem celkového vstřebání (sliznice, ulcerovaný heman-

giom, aplikace v okluzi). Tyto děti byly monitorovány pomocí holtera.

**Výsledky.** Čtyři děti měly epizody bradykardie, dvě z nich byly donošené, vážily nad 3000 g a měly krátké asymptomatické epizody bradykardie bez vztahu k době aplikace timololu. Další dvě děti měly symptomatickou bradykardii při podání timololu a současně to byly jediné dvě děti s hmotností pod 2500 g v době začátku terapie. Obě byly zároveň nedonošené, léčba byla zahájena v 34., resp. 37. postmenstruačním týdnu. Navíc byla dávka timololu vyšší než v průměru u ostatních dětí.

Autoři na základě vlastního pozorování konstatují, že léčba infantilních hemangiomů topickým timololem u rizikových nedonošených dětí v denní dávce do 0,2 mg/kg je bezpečná, ale děti nedonošené a hypotrofické (mladší než 44 postmenstruačních týdnů a o hmotnosti do 2500 g) mohou mít nežádoucí reakce v podobě bradykardie, hypotenze, apnoe a hypotermie. Doporučují proto u nedonošených a hypotrofických dětí monitorovat tělesnou teplotu, krevní tlak a tepovou frekvenci.

**FROMMELT P., JUERN A., SIEGEL D., et al.** *Adverse events in young and preterm infants receiving topical timolol for infantile hemangioma.* *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(4), p. 404–414.

**Výběr a překlad**  
**prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.**





# Kožní melanom

Zelenková D.

Sečnicková Z., Drbohlavová T., Fridrichová M.

Čes. Dermatovenerol., 2016, 6, č. 3, s. 143–152

## SOUHRN

Melanom je nádorem s nejvyšší mortalitou a ze všech maligních nádorů vykazuje nejrychleji stoupající incidenci. Čím dříve je melanom správně diagnostikován a dříve je zahájena adekvátní léčba, tím větší je pravděpodobnost příznivého průběhu onemocnění. Melanom je nádor s vysokým metastatickým potenciálem a zejména v případě nodulárního melanomu může metastazovat již v průběhu několika měsíců od vzniku primárního tumoru.

## KLÍČOVÁ SLOVA

melanom • UV záření • fotoprotekce • dermatoskopické vyšetření

## SUMMARY

Zelenkova D., Sečnickova Z., Drbohlavova T., Fridrichova, M. Melanoma

Melanoma is a high mortality tumour and from all malignant tumours, it has the fastest rising incidence. The sooner melanoma is properly diagnosed and the sooner adequate treatment is administered, the greater the chance of positively influencing the course of the disease. Melanoma is a tumour with high metastatic potential and especially in cases of nodular melanoma, metastases can occur within a few months of formation of the original tumour.

## KEY WORDS

melanoma • UV rays • photoprotection • dermatoscopic examination

## SYNONYMA

maligní melanom

angl. melanoma, malignant melanoma

něm. Melanom

z řečtiny melas = tmavý, oma = nádor

## DEFINICE

Melanom je maligní nádor, který pochází z melanocytů a primárně postihuje kůži. Kromě kůže se může vyskytovat ve struk-

turách oka (spojivka, sítnice, duhovka, ciliární aparát), na sliznicích nebo meningách.

## HISTORIE

Přibližně v 5. století před našim letopočtem Hippokrates jako první popisuje tmavý kožní nádor, od něj pochází pravděpodobně i název nemoci (viz výše). Existují archeologické důkazy přítomnosti melanomu v nálezech koster mumií objevených v Peru pocházejících ze 4. století před našim letopočtem. První muž, který úspěšně excidoval melanom u pacienta, byl John Hunter v roce 1787. V té době nevěděl přesně, o jaký nádor se jedná, a nález popsal jako „houbovitý rakovinový výrůstek“. Až později, v roce 1968, se při zkoumání zakonzervovaných vzorků tkáně přišlo na to, že se jednalo pravděpodobně o metastazující melanom. V roce 1820 William Norris jako první popsal heterogenní povahu některých typů melanomů. Poprvé byl termín melanom představen odborné veřejnosti v roce 1838 sirem Robertem Carswellem.

## EPIDEMIOLOGIE

Melanom tvoří přibližně 4 % všech kožních nádorů, ale je nádorem s nejvyšší mortalitou. Ze všech maligních nádorů vykazuje melanom nejrychleji stoupající incidenci, což je určité do jisté míry způsobeno jeho časnější a přesnější diagnostikou v posledních letech. V České republice byla v roce 2013 incidence melanomu přibližně 22/100 000 obyvatel, o něco málo častěji se vyskytuje u mužů. Celosvětově se uvádí dva vrcholy incidence melanomu v závislosti na věku – mezi 30.–40. rokem a mezi 55.–70. rokem života. Nejvyšší incidence v ČR je podle údajů ÚZIS ČR mezi 60.–70. rokem života, čím dál častěji se ale melanom objevuje u mladších jedinců. Melanom u dětí mladších 14 let je velmi vzácný. Mírně rostoucí trend má incidence melanomu u dětí starších 15 let, o něco vyšší je incidence u dívek. Bílá populace má přibližně 10násobně vyšší riziko kožního melanomu ve srovnání s afroamerickou rasou. Přežívají rozdíly mezi muži a ženami v anatomické lokalizaci melanomu.

U mužů je nejčastější lokalizací trup (záda), u žen se vyskytuje častěji v oblasti dolních končetin. Mortalita pro melanom u žen je pod 3/100 000, u mužů je vyšší, 4/100 000, což je vysvětlováno tím, že muži přijdou k vyšetření pozdě s prognosticky nepříznivým nádorem.<sup>(1, 2)</sup>

## ETIOPATOGENEZE

Melanom vzniká z melanocytů, buněk pocházejících z neurální lišty migrujících během intrauterinního života do epidermis, uvey, mening a sliznic. Přibližně 5–10 % melanomů se objevuje u nemocných, kteří mají mezi přímými příbuznými alespoň jednoho jedince s melanomem. První případ **familiárního melanomu** popsal Norris v roce 1857. Hereditární melanom je geneticky velmi heterogenní s předpokládanou polygenní dědičností. Melanom může jinak vzniknout v preexistujícím pigmentovém névu nebo na zcela zdravé kůži, tzv. *de novo*, většina nově vzniklých nádorů je indukovaných **UV zářením**. Nicméně melanom se může objevit i na neoslušených částech těla, například v oblasti plosek nohou nebo na perineu. Některé pigmentové útvary jsou považovány za rizikové pro vznik melanomu. Patří sem zejména **dysplastické a kongenitální névy**. Otazný je počet dysplastických névů. Některé studie uvádí, že přítomnost již jednoho dysplastického névu zvyšuje riziko melanomu u pacienta 1,6násobně, zatímco pět a více dysplastických névů zvyšuje toto riziko 10násobně. Kongenitální névy se taktéž považují za rizikový faktor melanomu, chybí však přesná definice velikosti névu, od které se stává rizikovým. Za jeden z nejlépe zdokumentovaných rizikových faktorů se považuje UV záření, přičemž v případě melanomu se jedná zejména o intermitentní UV expozici. UV záření působí přes řadu mechanismů – imunosupresivní účinek, potenciace tvorby volných radikálů, poškození DNA melanocytů, indukce buněčné proliferace a další. Je zajímavé, že melanom pravděpodobně nemá vztah ke kumulativní dávce UV záření, častěji se vyskytuje u pacientů pracujících v uzavřených prostorách než u pracujících venku. V etiopatogenezi melanomu se uplatňu-



Tab. 1

Histopatologické charakteristiky jednotlivých typů melanomů

Typ melanomu	Histopatologické charakteristiky
lentigo maligna melanom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nepravdělné lentiginózní šíření atypických melanocytů na dermoepidermální junkci (DEJ)</li> <li>• transepidermální migrace melanocytů</li> <li>• nepravdělná distribuce hnízd na úrovni DEJ</li> <li>• nápadné cytologické atypie</li> <li>• asymetrická distribuce pigmentu</li> <li>• přítomnost mitóz na spodině léze</li> <li>• perilezionálně známky solární elastózy</li> </ul>
superficiálně se šířící melanom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nepravdělné pagetoidní šíření melanocytů nad DEJ</li> <li>• transepidermální migrace melanocytů</li> <li>• nepravdělná distribuce hnízd na úrovni DEJ</li> <li>• různá velikost hnízd, splývání sousedních hnízd</li> <li>• variabilní cytologické atypie</li> <li>• asymetrická distribuce pigmentu</li> </ul>
nodulární melanom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nápadné cytologické atypie</li> <li>• obvykle <i>in situ</i> komponenta nepřesahuje 3 rete ridges</li> </ul>
akrolentiginózní melanom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lentiginózní šíření melanocytů v bazální vrstvě epidermis</li> <li>• nepravdělná melanocytární hnízda</li> <li>• nepravdělné střídání hnízd s jednotlivými melanocyty v oblasti DEJ</li> <li>• větvenovitý tvar nádorových buněk v dermis</li> </ul>

je i řada **genů** – CDKN2A, CDK4, Rb1 nebo PTEN. CDKN2A se zdá být obzvláště důležitý v obou případech sporadického i dědičného melanomu. Za další rizikové faktory se považuje celkový počet **pigmentových neví** větší než 50, mírně zvýšené riziko (2–8násobně) je u pacientů na **imunopresivní léčbě**.<sup>(3, 4, 25, 26)</sup>

## KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz melanomu závisí na jeho histologickém typu. V současnosti se rozlišuje několik variant melanomu, přičemž existují čtyři základní a nejčastější typy a dále rozlišujeme méně časté formy tohoto nádoru (viz níže). Každý typ melanomu má svůj charakteristický klinický vzhled. **Superficiálně se šířící melanom** se projevuje jako postupně rostoucí hnědá makula až plak, obvykle větší než 6 mm v průměru. Může mít různý stupeň intenzity pigmentace, často je pigmentace heterogenní. Bývá ostře ohraničený, může obsahovat hypopigmentované nebo narůžovělé okrsky, které jsou známkou regrese. V rámci primární makuly se může objevovat nodulus, který je známkou vertikální fáze růstu a je vždy sekundární (**sekundárně nodulární superficiálně se šířící melanom**). **Nodulární melanom** je primárně hnědý až hnědočerný uzol různé velikosti. Na povrchu bývá hladký, někdy se může olupovat, na povrchu

se může nacházet ulcerace, může krváčet. **Lentigo maligna (melanoma in situ)** je obvykle heterogenně pigmentovaná, nepřesně ohraničená hnědá makula. Častější je u osob vyššího věku, typicky v solární lokalitě (obličej, dekol). Po řadě let plošného šíření může dojít k vertikální fázi růstu, což se klinicky projeví vyvýšením léze a vznikem uzlu. Právě tento jev je označován za klíčový v přechodu lentigo maligna do **lentigo maligna melanomu**. **Akrolentiginózní melanom** postihuje nejčastěji dlaně, plosky nebo se vyskytuje subungválně. Na kůži se prezentuje jako pigmentovaná, nepravdělně ohraničená makula nebo plak, v pozdní fázi se může objevit nodulus. V případě subungvální lokalizace imituje hemoragii nebo onychomykózu. Typické je hnědé až šedo hnědé zbarvení nehtové ploténky, poměrně ostře ohraničené, důležitá je pátrat po přechodu pigmentace na přilehlý subungvální val (Hutchinsonovo znamení). **Desmoplastický melanom** postihuje zejména starší pacienty (nad 60 let), často imituje nemelanomové kožní nádory. Z toho důvodu bývá prodleva v diagnostice a s tím spojené vyšší riziko invazivního růstu až perineurálního šíření. **Amelanotický melanom** se jeví jako světle pigmentovaný nebo narůžovělý uzol různé velikosti. Pro svůj nespecifický vzhled může taktéž způsobovat pozdní diagnostiku a horší prognózu pro pacienta. Další typy melanomů jsou

spíše než podle klinického obrazu rozlišitelné histopatologickým vyšetřením.<sup>(1, 2, 5)</sup>

## HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Histopatologická charakteristika melanomu vychází z jednotlivých typů melanomů a je uvedena v Tab. 1.

## KLASIFIKACE A VARIANTY

Melanom lze klasifikovat na několik typů. Klasifikaci podle klinického, histopatologického a molekulárněbiologického vyšetření znázorňuje Tab. 2.

## PRŮBĚH

Průběh onemocnění závisí na typu melanomu a časnosti jeho diagnostiky. Čím dříve je melanom správně diagnostikován a čím dříve je zahájena adekvátní léčba, tím větší je pravděpodobnost příznivého průběhu onemocnění. Melanom je nádor s vysokým metastatickým potenciálem, a zejména v případě nodulárního melanomu může metastazovat již v průběhu několika měsíců od vzniku primárního tumoru.

## VYŠETŘENÍ

Klinické stanovení diagnózy melanomu je obvykle založeno na kritériích ABCDE,





Tab. 2

Klasifikace melanomu podle klinického, histopatologického a molekulárněbiologického vyšetření

Klinickopatologická klasifikace – základní typy	
superficiálně se šířící melanom	60–70 %, makula → plak, iniciálně intraepidermální růst, horizontálně/radiální šíření, nodulus je sekundární
nodulární melanom	15–30 %, nodulus je primární, sekundární krvácení/ulcerace, agresivní vertikální fáze růstu s minimální/žádnou horizontální fází
lentigo maligna melanom	vznik po mnoha letech z lentigo maligna (melanoma in situ), solární lokalizace, starší pacienti
akrolentiginózní melanom	2–10 %, palmoplantární/subungvální, v intraepidermální fázi typická nepravidelná pigmentace, nodulus v pozdní fázi
Klinickopatologická klasifikace – vzácné typy (< 5 %)	
desmoplastický	věk 60–65, solární lokalizace, imponuje jako NMSC, prodlení v dg., perineurální šíření, lokální recidivy
amelanotický	bez pigmentu, imituje NMSC
névoidní	tvořen malými névocyty, podobnost s benigním névem
spitzoidní	ostré ohraničení, symetrie léze jako u névu Spitzové, ale obsahuje mitózy, atypie, intraepidermální šíření
polypoidní	exofytický růst
osteoidní	subungvální lokalizace, dále plosky a dlaně
animal type	obsahuje silně pigmentované melanofágy
melanom měkkých tkání	mladší věk, postihuje šlachy a aponeurózy končetin
melanom z modrého névu	sakrální oblast a kštic
melanom z balonových buněk	
myxoidní melanom	
melanom z buněk pečetního prstenu	
Molekulárněbiologická klasifikace	
mutace BRAF	melanom na trupu a končetinách na podkladě intermitentní UV expozice
mutace NRAS	melanom na hlavě a krku, chronická UV expozice
mutace c-KIT	neexponované části těla, akrální části, sliznice

TNMSC – nemelanomové nádory kůže

jejichž využití je především v diagnostice časného stadia plošně se šířících melanomů.<sup>(1)</sup> Nedílnou součástí diagnostického procesu je využití dermatoskopického vyšetření.<sup>(6–9)</sup> Jedná se o neinvazivní vyšetřovací metodu, která umožňuje přesnější a rychlou diagnostiku jednotlivých rysů charakteristických pro melanom. *In vivo* lze u pacienta hodnotit změny barvy a mikrostrukturu léze v úrovni epidermis, oblasti junkce až papilární dermis. K dispozici máme ruční nebo digitální přístroje, které jsou nepostradatelné zejména v případech vyšetřování malých lézí s velikostí pod 3 mm. Mezi základní dermatoskopické rysy melanomu patří: ostré ukončená pigmentová síť na periférii, pseudopodie, radiální proužkování, excentrická regrese pigmentace nebo šedomodrý závoj (Tab. 3).<sup>(10, 11)</sup> Využití konfokální mikroskopie není v ČR pro diagnostiku melanomu

rozšířené v takové míře jako dermatoskopie. Nicméně tato metoda má svoje výhody vzhledem k dobré rozlišovací schopnosti melanocytů a keratinocytů. Vyžaduje ale stejně tak jako dermatoskopie určitou klinickou praxi. V naprosté většině případů musí být suspektní excidovaná léze podrobena histopatologickému vyšetření. V současné době by měl histopatologický závěr obsahovat všechna kritéria požadovaná AJCC.<sup>(1, 3)</sup> Jedná se o tloušťku nádoru v milimetrech (Breslowovo skóre), přítomnost ulcerace, počet mitóz na milimetr čtvereční, vzdálenost nádoru od okrajů řezu a spodiny. V současnosti je k dispozici několik typů histologických barvení, kromě S100 proteinu se využívá taktéž Melan A nebo HMB-45, což jsou markery melanocytární povahy nádorů. Hloubka invaze podle Clarka má podle současných poznatků význam pouze pro nádory tenčí než

1 mm. Mezi doplňková histopatologická kritéria dále patří typ růstové aktivity (horizontální/vertikální), přítomnost zánětlivého infiltrátu, intenzita pigmentace, intravaskulární/intralymfatická invaze, marker proliferace MIB-1.<sup>(3, 6, 7)</sup> Důležité je taktéž stanovení přítomnosti některých typů mutací (např. BRAF), které mohou mít vztah k následné terapii. Důležitou součástí vyšetřovacího procesu se vztahem ke stagingu a prognóze je v případě melanomu vyšetření sentinelové uzliny.<sup>(1, 3, 12)</sup> Sentinelová uzlina je první uzlina, která drénuje oblast, v níž se vyskytuje nádor, tudíž je hlavním místem potenciálních metastáz. Není palpovatelná. Identifikuje se předoperační scintigrafií, při které se nalezené uzliny označí barvou na kůži. Při následném chirurgickém výkonu se peroperačně za použití ruční gama-kamery uzliny identifikují, odstraní



Tab. 3

Základní dermatoskopické charakteristiky pigmentových névů a melanomu

Dermatoskopické rysy	Pigmentový névus	Melanom
pigmentová síť	jemná, pravidelná, tenčící se do periferie	akcentovaná, nepravidelná, náhle ukončená
pseudopodie	chybí	časté, asymetrické
radiální proužkování	chybí	časté, asymetrické
hnědé globule	pravidelný tvar a distribuce	nepravidelný tvar a distribuce
šedomodrý závoj	chybí	častý
difúzní pigmentace	homogenní se zesvětlením na periférii	nepravidelná
depigmentace	symetrická, v centru	excentrická

Tab. 4

Diferenciální diagnostika melanomu

Typ melanomu	Diferenciální diagnóza
	dysplastický névus bazaliom s pigmentem seboroická veruka
superficiálně se šířící melanom	solární keratóza m. Bowen melanóza rtu/genitálu modrý névus névus Spitzové hemangiom seboroická veruka bazaliom
nodulární melanom	dermatofibrom spinocelulární karcinom Kaposiho sarkom trichoepiteliom angiokeratom onychomykóza
akrolentiginózní melanom	subunguální hemoragie subunguální névus bazaliom
amelanotický melanom	spinocelulární karcinom pyogenní granulom Kaposiho sarkom

a odešlou na histopatologické vyšetření. Indikacemi k vyšetření sentinelové uzliny je Breslowovo skóre nad 1 mm, přítomnost ulcerace nebo počet mitóz nad 6/mm<sup>2</sup>. Kontraindikací k vyšetření sentinelové uzliny je stav po radikální excizi např. s posunem kůže, kdy může dojít ke změně lymfatické drenáže. Pozitivní sentinelová uzlina je indikací k regionální lymfadenektomii, která sice podle studií neprodlužuje dobu přežití, ale prodlužuje dobu bez relapsu. Palpatelná lymfatická

uzlina je vždy indikací k radikální exstirpaci lymfatických uzlin.<sup>(1, 3, 12, 13)</sup> V rámci stagingu lze doplnit taktéž rtg vyšetření hrudníku, USC břicha a spádových lymfatických uzlin a laboratorní vyšetření. V indikovaných případech provádíme CT vyšetření mozku, hrudníku, břicha a pánve, ev. celotělové PET/CT. Z laboratorních parametrů není žádný marker specifický pro melanom, běžně se vyšetřují zejména renální a jaterní parametry, LDH (nespecifický marker rozpadu buněk), KO + dife-

renciál. V poslední době se objevují práce o hodnotách CRP, kdy jeho zvýšení (> 10 mg/l) koreluje s horší prognózou onemocnění ve všech stadiích a jeho zvýšení v průběhu onemocnění bývá spojeno s progresí onemocnění.<sup>(19)</sup> Také sérový S-100 protein, MIA (melanoma-inhibiting activity) nebo tyrosináza mohou být prediktivními faktory metastatického procesu, rutinně zatím ale nejsou v praxi rozšířeny.<sup>(14)</sup>

#### DIAGNOSTIKA V BODECH

1. Klinické vyšetření
2. Dermatoskopie/konfokální mikroskopie
3. Histopatologické vyšetření
4. Staging (vyšetření sentinelové uzliny + laboratorní vyšetření + zobrazovací metody)

#### DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostiku melanomu podle jednotlivých typů znázorňuje Tab. 4.

#### TERAPIE

##### 1. LÉČBA OPERABILNÍHO, LOKÁLNĚ NEPOKROČILÉHO ONEMOCNĚNÍ

Radikální léčba melanomu je vždy **chirurgická**. Základním léčebným postupem v případech, kdy není klinická diagnóza jasná, je prostá neširoká excize. Biopsie před samotnou excizí se běžně nedoporučuje. Lze ji ovšem zvážit v případech rozsáhlých suspektních lézí, například při velkých lentigo maligna v obličeji. V tom případě by měla být biopsie provedena z nejvíce suspektního místa. Při potvrzení melanomu je indikována totální excize s lemem zdravé tkáně, jehož šířka se řídí tloušťkou nádoru (Tab. 5). **Adjuvantní** léčba je indikována v případech po operaci melanomu u pacientů, u kterých nejsou metastázy jednoznačně prokazatelné, ale lze je s vysokou pravděpodobností předpokládat. Jedná se o stadia IIB, IIC, IIIA-C.




**Tab. 5** Doporučené šířky ochranných lemů v závislosti na Breslowově skóre

Breslowovo skóre (mm)	Lem zdravé tkáně (cm)
MM in situ	0,5
≤ 1,0	1,0
1,0–2,0	1,0–2,0
≥ 2,0	2,0

**Tab. 6** Nejčastější výskyt metastáz melanomu

Oblast metastáz	Frekvence výskytu %
kůže	35–55
lymfatické uzliny	30–60
plic	35–47
játra	25–35
CNS	35–37
kosti	15–20

Adjuvantní léčbu je vhodné zahájit co nejdříve po operaci. V současnosti je jediným přípravkem schváleným FDA pro adjuvantní léčbu interferon-alfa (IFN-alfa). Jeho benefit je vzhledem k četným nežádoucím účinkům hraniční, ale přesto se používá. Prodlužuje dobu do relapsu, neprodlužuje však celkovou dobu přežití pacientů. V roce 2011 byl schválen k použití tzv. pegylovaný IFN-alfa. Pegylace je proces konjugace IFN-alfa s polyetylglykolem, přičemž tato forma je pomaleji absorbována a méně imunogenní. Výhodou je zejména aplikace léčiva 1krát týdně.<sup>(1, 15, 16)</sup> Adjuvantní chemoterapie se v současnosti v léčbě melanomu nepoužívá. Radioterapie v kurativní indikaci se pro radiorezistenci onemocnění nevyužívá, lze na ni pomýšlet ojediněle v případě drobných lézí při kontraindikaci chirurgického řešení. Kontaktní rtg terapie má své místo v léčbě lentigo maligna u starších pacientů.<sup>(20)</sup>

**2. LÉČBA LOKÁLNĚ POKROČILÉHO (INOPERABILNÍHO) A METASTAZUJÍCÍHO MELANOMU**  
Velký posun v léčbě zaznamenal v posledních letech metastazující melanom. Jedná se o velice agresivní nádor, často rezistentní ke klasické chemoterapii. Standardem terapie je v dnešní době cílená léčba (vemurafenib, dabrafenib, trametinib a cobimetinib u nemocných s mutací BRAF V600) a imunoterapie (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab).<sup>(5, 21)</sup> V roce 2011 schválila FDA pro léčbu metastazujícího melanomu nový lék – **ipilimumab**. Jedná

se o první lék, který byl schopen prodloužit přežívání nemocných s metastazujícím melanomem. Ipilimumab je monoklonální protilátka proti CTLA-4, což je důležitá molekula na T-lymfocytech negativně regulující imunitní reakci v protinádorové imunitní odpovědi. Při inhibici CTLA-4 navázáním ipilimumabu dochází ke zvýšení a prodloužení imunitní odpovědi namířené proti nádorovým buňkám. Jeho účinek není okamžitý, lze ho očekávat za přibližně čtyři měsíce. Nejdříve totiž musí dojít k aktivaci T-lymfocytů, posléze k jejich proliferaci a infiltraci nádorových ložisek. To vysvětluje i fakt, že v průběhu léčby může dokonce dojít k přechodnému zvětšování nádorových ložisek (pseudoprogrese). Léčebnou odpověď lze očekávat asi u 30–35 % pacientů. Lék se aplikuje

ve formě infúzí, v dávce 3 mg/kg à 3 týdny, celkem čtyři dávky. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří kožní exantémy, hepatotoxicita, autoimunitně vyvolané endokrinopatie nebo gastrointestinální toxicita. Druhým lékem, který byl schopen prodloužit celkové přežívání pacientů s metastazujícím melanomem, je **vemurafenib**.<sup>(1, 3, 5, 17)</sup> Vemurafenib je tzv. inhibitor BRAF. BRAF je serin/threonin kináza, která je součástí MAPK signální dráhy ovlivňující buněčnou proliferaci a invazi melanomu. Mutace BRAF je prokazatelná asi u 50 % kožních melanomů, v 90 % se jedná o mutaci V600 E. Přítomnost mutace BRAF je možné stanovit z nádorové tkáně, buď z primárního melanomu, nebo z metastázy. Kromě mutace V600E, která je nejčastější, můžeme detekovat taktéž mutace V 600 K nebo V600 R. Indikací léčby vemurafenibem je v současnosti neresekovatelný nebo metastazující melanom dospělých s pozitivní mutací V 600 genu BRAF. Podává se perorálně, terapeutický účinek se na rozdíl od ipilimumabu dostavuje velice rychle od zahájení léčby, již v prvních měsících. Léčba je ale na druhou stranu spojena s vysokým rizikem rezistence, která se objevuje přibližně po 7–12 měsících terapie. Vysvětluje se reaktivací MAPK signální dráhy jinou cestou nebo mutací MEK proteinu, který je taktéž součástí této signální kaskády. Dalším preparátem této skupiny (inhibitor BRAF) je dabrafenib, taktéž podávaný perorálně. K dispozici je také trametinib a cobimetinib (inhibitory MEK).<sup>(18)</sup> Jejich uplatnění je zejména v kombinované léčbě s inhibitory BRAF, kde snižují riziko vzniku rezistence k léčbě, a tím je kombinace inhibitory BRAF a inhibitory MEK účinnější než monoterapie inhibitory BRAF. Samostatně se inhibitory MEK využívají pouze tehdy, pokud je medicínská kontraindikace podání inhibitory BRAF.<sup>(21)</sup>

**Tab. 7** Doporučené intervaly a spektrum vyšetření v rámci dispenzarizace pacientů s melanomem podle AJC

Stadium melanomu	Typ vyšetření
<b>melanoma in situ</b> <b>stadium IA a s Breslowovým skóre 0,5–1,0</b>	klinické vyšetření kůže k vyloučení duplicity 1× ročně klinické vyšetření kůže k vyloučení duplicity 1–2× ročně
<b>stadium II</b>	klinické vyšetření kůže a spádových LU při každém vyšetření, rtg plic 1× ročně
<b>stadium III</b>	klinické vyšetření kůže a spádových LU při každém vyšetření, sonografie LU, jater, CT, PET/CT 1× za 6–12 měsíců další vyšetření podle symptomatologie

LU – lymfatické uzliny



Tab. 8

Staging melanomu

Stadium	Charakteristiky
IA	tumor ≤ 1 mm bez ulcerace, bez postižení LU, bez vzdálených metastáz
IB	tumor ≤ 1 mm s ulcerací, tumor 1–2 mm bez ulcerace, bez postižení LU, bez vzdálených metastáz
IIA	tumor 1–2 mm s ulcerací, tumor 2–4 mm bez ulcerace, bez postižení LU, bez vzdálených metastáz
IIB	tumor 2–4 mm s ulcerací, tumor > 4 mm bez ulcerace, bez postižení LU, bez vzdálených metastáz
IIC	tumor > 4 mm s ulcerací, bez postižení LU, bez vzdálených metastáz
IIIA	tumor jakékoliv tloušťky bez ulcerace, 1–3 pozitivní LU
IIIB	tumor jakékoliv tloušťky bez ulcerace, 1–3 pozitivní LU, makrometastázy tumor jakékoliv tloušťky s ulcerací, 1–3 pozitivní LU, mikrometastázy tumor jakékoliv tloušťky s ulcerací, 2–3 pozitivní LU, bez metastáz
IIIC	tumor jakékoliv tloušťky s ulcerací, 1–3 pozitivní LU, makrometastázy tumor jakékoliv tloušťky s ulcerací, ≥ 4 pozitivní LU
IV	tumor jakékoliv tloušťky, s postižením/bez postižení LU, vzdálené metastázy

LU – lymfatické uzliny

Mezi nejčastější nežádoucí účinky inhibitorů BRAF patří fototoxicita a s tím spojený častější výskyt spinocelulárních karcinomů (10–20 % nemocných). Vznik této komplikace není důvodem k přerušení léčby. Cílenou léčbu s inhibitory BRAF (vemurafenib a dabrafenib) nelze indikovat u pacientů bez mutace V600 genu BRAF a imunoterapii s ipilimumabem nelze podat pacientům s vážným autoimunitním onemocněním (např. roztroušená skleróza, Crohnova choroba, systémový lupus erythematoses), vážnou infekcí (např. aktivní žloutenka typu B a C, HIV infekce) nebo pacientům na chronické imunosupresivní léčbě (např. po transplantacích). V současné době nelze podat v ČR cílenou léčbu ani imunoterapii pacientům se symptomatickými mozgovými metastázami.<sup>(5)</sup>

Novým příslibem moderní imunoterapie jsou **nivolumab a pembrolizumab**, což je plně humánní IgG4 monoklonální protilátka, která inhibuje PD-1, jeden z kontrolních bodů protinádorové imunitní reakce. Léčba anti-PD-1 protilátkami má menší procento léčebných odpovědí (~ 33 % pro pembrolizumab) oproti inhibitorům BRAF, nicméně

pokud k ní dojde, je velmi často dlouhodobá. Nivolumab i pembrolizumab jsou poměrně dobře snášeny, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří únava, pruritus a nauzea.<sup>(21)</sup> Mezi novější preparáty cílené terapie melanomu patří i **inhibitory c-kit**. Nejznámějším zástupcem inhibitorů c-kit je imatinib mesylát, k dalším patří nilotinib, masitinib a dasatinib. Četnost léčebných odpovědí ze studií II. fáze se pohybuje mezi 16–23 %.

V případech, kdy pacient není vhodným kandidátem pro cílenou léčbu nebo imunoterapii, zůstává možností konvenční chemoterapie nejčastěji dakarbazinem, temozolomidem, vysokodávkovaným IL-2 a paklitaxelem samostatně nebo v kombinaci s cislplatinou či karboplatinou. Na rozdíl od výše uvedených nových preparátů neprodlužuje chemoterapie celkové přežití a i odpověď na léčbu je velmi omezená.

### Léčba metastáz

Melanom je agresivně rostoucí nádor s vysokým metastatickým potenciálem. Nejčastější výskyt metastáz melanomu uvádí Tab. 6. Metodou volby v případech kožních metastáz melanomu je chirurgická excize. Pokud není například vzhledem k jejich rozsahu chirurgické řešení možné, ke zvažování jsou krytalizace, fotodynamická léčba, imiquimod, laserové ošetření nebo systémová terapie. U mnohočetných lézí na končetinách lze využít hypertermickou perfúzi s melfanem (lokální chemoterapie), kterou indikuje onkolog.<sup>(1, 3, 15, 24)</sup> V případech vzdálených metastáz je opět metodou volby chirurgická excize a v případech, kdy není možná, přichází v úvahu paliativní radioterapie. Ozařování nůž

zmírnit obtíže způsobené nádorem, využívá se v léčbě mnohočetných mozkových metastáz, kostních metastáz, krvácejících lézí, inoperabilních uzlinových metastáz, při míšní kompresi apod. V případě oligometastatického postižení CNS je vhodná radiochirurgie (Leksellův gama-nůž).<sup>(20)</sup>

### PROFYLAXE

V případě melanomu není známá.

### PREVENČE A DISPENZARIZACE PACIENTŮ

Pacienti s melanomem mají vyšší riziko vzniku dalších kožních nádorů, proto každý pacient s maligním melanomem v osobní anamnéze by měl být informován o významu fotoprotekce a důležitosti samovyšetření kůže.<sup>(27, 28)</sup> Cílem dispenzarizace nemocných je především časná diagnostika recidivy onemocnění a jeho adekvátní léčba. Dispenzarizace by měla probíhat v tzv. melanomových poradnách nebo melanomových centrech, kde s dermatologem spolupracují také chirurg a onkolog.<sup>(29, 30)</sup> Výhodou mezioborové spolupráce je komplexní zhodnocení stavu pacienta a zkrácení celkové doby do adekvátní chirurgické nebo onkologické terapie. Pouze pacienti s melanomy *in situ* s téměř nulovým rizikem metastazování mohou být sledováni u praktických lékařů, dermatologů nebo onkologů v místě bydliště. V rámci dispenzárních kontrol se provádějí vždy klinická vyšetření pacienta, dále podle typu nádoru další laboratorní a zobrazovací vyšetření. Jednotný doporučený interval kontrol nebyl dosud zce-

Tab. 9

Pravděpodobnost pětiletého přežití v závislosti na stadiu onemocnění

Stadium	5leté přežití
IA, IB	téměř 100 % pro obě pohlaví
IIA–IIC	muži 80 %, ženy 90 %
IIIA–IIIC	50 % pro obě pohlaví
IV	muži 10 %, ženy 25 %



la jednoznačně stanoven. Většina center se řídí vnitřními pravidly, která vychází z evropských a amerických doporučení.<sup>(2)</sup> Přehled doporučených vyšetření v závislosti na stadiu onemocnění podle současných doporučení AJCC uvádí Tab. 7.

## PROGNÓZA

Ke stanovení prognózy se používá podrobná TNM klasifikace a nově celosvětově akceptovaný americký stagingový systém (AJCC, Tab. 8), který přesněji stratifikuje pacienty podle rizika. Kromě klinického hodnocení vychází především ze stanovení maximální tloušťky nádoru podle Breslowa, přítomnosti ulcerace a postižení sentinelové uzliny. K nezávislým prediktivním ukazatelům kromě tloušťky nádoru a jeho eventuální ulcerace patří např. i pohlaví – s lepší prognózou u žen. Naopak horší prognózu znamená věk nad 50 let, zvláště u mužů, lokalizace v horních partiích trupu, na krku a ve kčtici. Existuje lineární závislost mezi vertikální tloušťkou tumoru a přežíváním nemocných. Dnes se dokonce zvýšila relativně bezpečná horní hranice (z původních 0,75 mm) na 1 mm s 5letým přežitím ve více než 90 % v kontrastu s 45% přežitím u melanomu s tloušťkou nad 4 mm. Na druhé straně i u velmi tenkých maligních melanomů jsou zaznamenány časně metastázy a rychlá progresse, a proto jsou stále hledány nové prognostické parametry, které objektivně zhodnotí riziko minimální reziduální choroby. Kromě postižení sentinelové uzliny mají významnou výpovědní hodnotu např. stanovení mitotického indexu nádorových buněk, zhodnocení angiolymfatické invaze a tumor infiltrujících lymfocytů či známky regrese, z imunohistochemických markerů lze v buňkách i v séru detekovat např. protein S100, jehož hladina koreluje s progresí choroby obdobně jako protein MIA (melanoma inhibitory activity). Pravděpodobnost 5letého přežití v závislosti na stadiu onemocnění je znázorněna v Tab. 9.

## LEGISLATIVA

Melanom podléhá povinnému onkologickému hlášení do Národního onkologického registru ČR.

## Literatura

1. KRAJSOVÁ, I. Kožní melanom: diagnostika, léčba a pooperační sledování. *Čes-slov Derm*, 87, 2012, s. 163–174.
2. VOJÁČKOVÁ, N., KRUŽICOVÁ, Z., VRBOVÁ, L., SEČNÍKOVÁ, Z. Maligní melanom. *Ces dermatovenerol*, 2012, 2, s. 76–84.

3. [www.euroderm.org](http://www.euroderm.org)

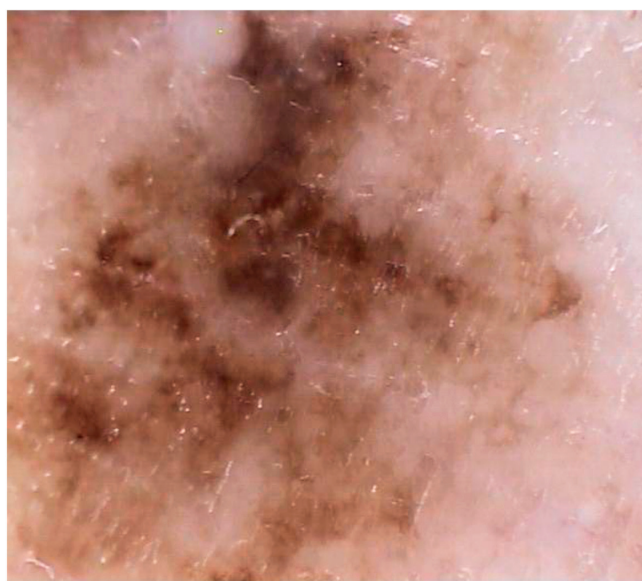
4. DITRICHOVÁ, D., TICHÝ, M. Maligní melanom – nejzobuhnější kožní nádor. *Interní Med*, 2006, 7, s. 352–354.
5. <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>=Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP, 22.aktualizace, 2016. Brno: Masarykův onkologický ústav. S. 75–81
6. GARBE, C., PERIS, K., HAUSCHILD, A., et al. *Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline*. *Eur J Cancer*, 2010, 46, p. 270–283.
7. MARSDEN, JR., NEWTON-BISHOP, JA., BURROWS, L., et al. *Revised U. K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010*. *Br J Dermatol*, 2010, 163, p. 238–256.
8. BISHOP, JN., HARLAND, M., RANDERSON-MOOR, J., BISHOP, DT. *Management of familial melanoma*. *Lancet Oncol*, 2007, 8, p. 46–54.
9. WHITEMAN, DC., PAVAN, WJ., BASTIAN, BC. *The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin*. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2011, 24, p. 879–897.
10. KITTLER, H., PEHAMBERGER, H., WOLFF, K., BINDER, M. *Diagnostic accuracy of dermoscopy*. *Lancet Oncol*, 2002, 3, p. 159–165.
11. ARGENZIANO, G., LONGO, C., CAMERON, A., et al. *Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma*. *Br J Dermatol*, 2011, 165, p. 1251–1255.
12. MORTON, DL., THOMPSON, JF., COCHRAN, AJ., et al. *Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma*. *N Engl J Med*, 2006, 355, p. 1307–1317.
13. MORTON, DL., THOMPSON, JF., COCHRAN, AJ., et al. *Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma*. *N Engl J Med*, 2006, 355, p. 1307–1317.
14. SCHLAGENHAUFF, B., SCHITTEK, B., ELLWANGER, U., et al. *Significance of serum protein S100 levels in screening for melanoma metastasis: does protein S100 enable early detection of melanoma recurrence?* *Melanoma Res*, 2000, 10, p. 451–459.
15. OVERGAARD, J., GONZALEZ GONZALEZ, D., HULSHOF, MC., et al. *Hyperthermia as adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology*. *Int J Hyperthermia*, 2009, 25, p. 323–334.
16. LAWSON, DH. *Choices in adjuvant therapy of melanoma*. *Cancer Control*, 2005, 12, p. 236–241.
17. CHAPMAN, PB., HAUSCHILD, A., ROBERT, C., et al. *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation*. *N Engl J Med*, 2011, 364, p. 2507–2516.
17. FLAHERTY, KT., ROBERT, C., HERSEY, P., et al. *Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF Mutated Melanoma*. *N Engl J Med*, 2012, Jun 4.
19. C-Reactive Protein As a Marker of Melanoma Progression. <http://jco.ascpubs.org/content/early/2015/03/16/JCO.2014.58.0209.full>
20. ŠLAMPÁ, P. *Radiační onkologie v praxi*, 4. aktualizované vydání, Masarykův onkologický ústav, 2014, s. 138–139.

21. DUMMER, R., HAUSCHILD, A., LINDENBLATT, N., PENTHEROUAKIS, G., KEILHOLZ, U., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*, 26(Suppl. 5), v126–v132, 2015, doi:10.1093/annonc/mdv297.
22. VOJÁČKOVÁ, N., HEJCMANOVÁ, I., SCHMIEDBERGEROVÁ, R., et al. *Výskyt druhé primární malignity v souboru nemocných s maligním melanomem sledovaných na Dermatovenerologické Klinice 2. LF UK a FN Na Bulovce. Retrospektivní analýza*. *Čes-slov Derm*, 2005, 80, s. 169–172.
23. VOJÁČKOVÁ, N., HEJCMANOVÁ, I., KONKOLOVÁ, R., et al. *Druhá primární malignita u pacientů s kožním melanomem hlášených v České republice v letech 1991–2000. Retrospektivní analýza souboru*. *Čes-slov Derm*, 2006, 81, s. 271–276.
24. VOJÁČKOVÁ, N., ŠEBKOVÁ, M., KNOTOVÁ, N., KUBEŠ, J., SCHMIEDBERGEROVÁ, R., HERCOGOVÁ, J. *Metastazující kožní melanom léčený chirurgicky a radioterapií s hypertermií*. *Čes-slov Derm*, 2006, 81, s. 88–90.
25. DŽAMBOVÁ, M., SEČNÍKOVÁ, Z., JIRÁKOVÁ, A., et al. *Malignant melanoma in organ transplant recipients: incidence, outcomes, and management strategies: a review of literature*. *Dermatol Ther*, 2016, 29, p. 64–68. doi: 10.1111/dth.12276. Epub 2015 Oct 13. Review.
26. SECNIKOVA, Z., GOPPERTOVA, D., HOSKOVA, L., et al. *Significantly higher incidence of skin cancer than other malignancies in patients after heart transplantation. A retrospective cohort study in the Czech Republic*. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015, 159, p. 648–651. doi: 10.5507/bp.2015.011. Epub 2015 Mar 26.
27. KONKOLOVA, R., PROVAZNIKOVA, DH., JIRAKOVA, A., et al. *Can melanoma therapy change attitudes toward prevention and tanning?* *Dermatol Ther*, 2014, 27, p. 156–158. doi: 10.1111/dth.12100. Epub 2013 Oct 23.
28. LOTTI, T., BRUSCINO, N., HERCOGOVA, J., et al. *Controversial issues on melanoma*. *Dermatol Ther*, 2012, 25, p. 458–462. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01524.x.
29. STRATIGOS, AJ., FORSEA, AM., VAN DER LEEST, RJ., et al. *Euromelanoma: a dermatology-led European campaign against nonmelanoma skin cancer and cutaneous melanoma. Past, present and future*. *Br J Dermatol*, 2012, 167(Suppl 2), p. 99–104. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11092.x. Review.
30. VAN DER LEEST, RJ., DE VRIES, E., BULLIARD, JL., et al. *The Euromelanoma skin cancer prevention campaign in Europe: characteristics and results of 2009 and 2010*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25, p. 1455–1465. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04228.x. Epub 2011 Sep 23.
31. GNIADACKA, M., PHILIPSEN, PA., SIGURDSSON, S., et al. *Melanoma diagnosis by Raman spectroscopy and neural networks: structure alterations in proteins and lipids in intact cancer tissue*. *J Invest Dermatol*, 2004, 122, p. 443–449.

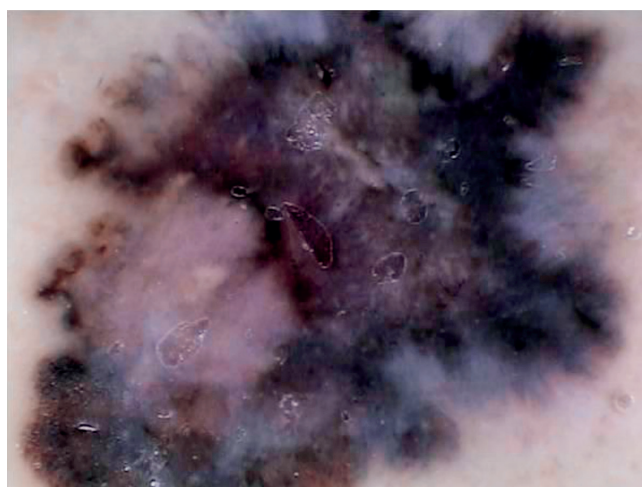




Lentigo maligna melanom



Superficiální melanom

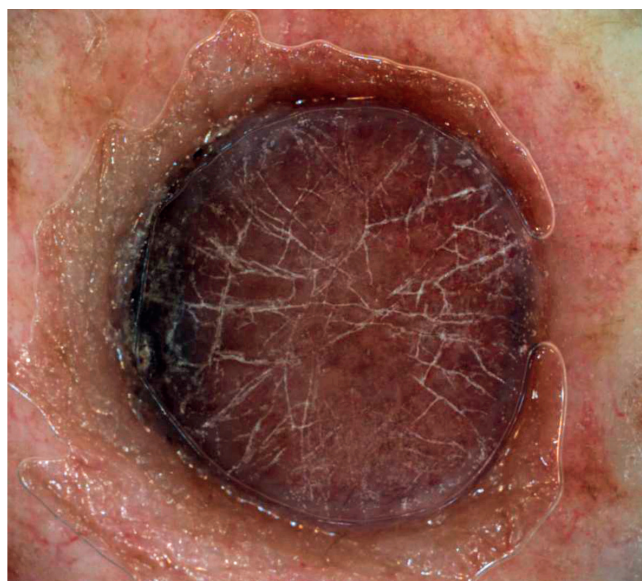


Superficiální melanom





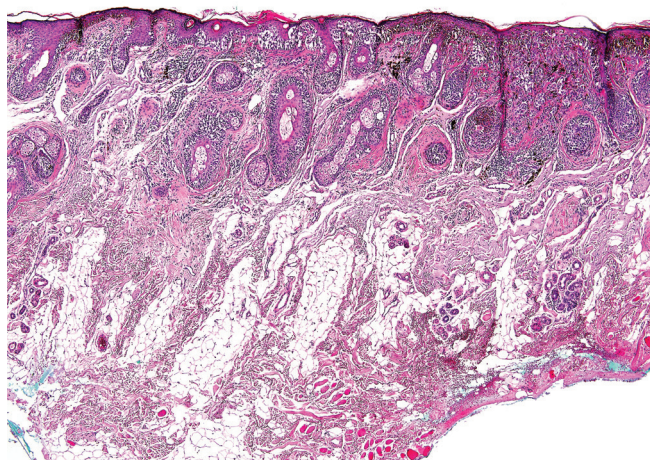
Nodulární melanom



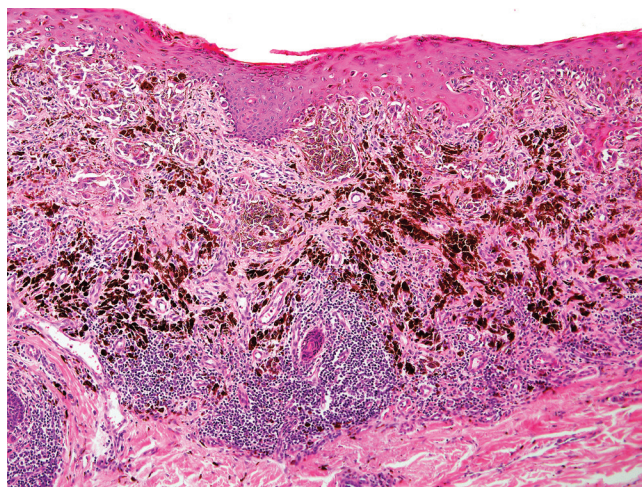
Akrolentiginózní melanom



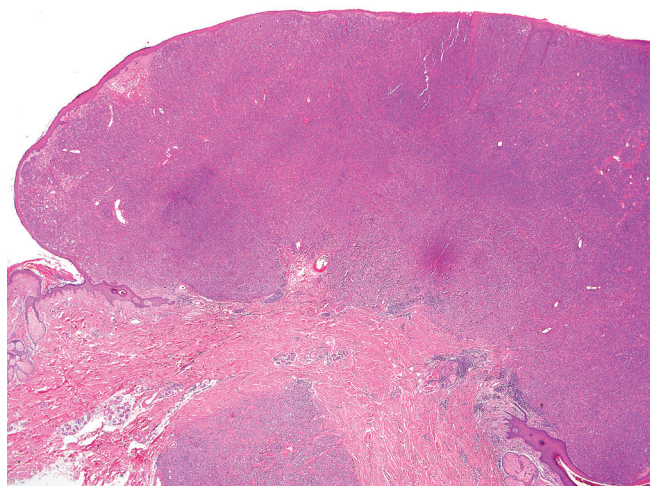




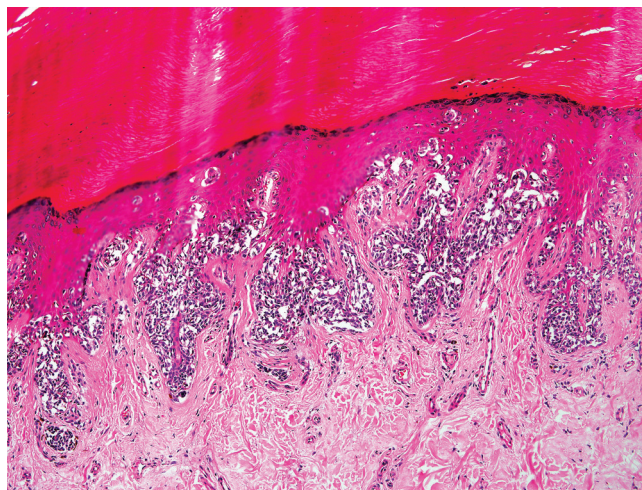
Lentigo maligna melanom



Superficiální melanom



Nodulární melanom



Akrolentiginózní melanom

<sup>1</sup>MUDr. Darina Zelenková, <sup>1</sup>MUDr. Zuzana Sečnicková, Ph.D., <sup>2</sup>MUDr. Tereza Drbohlavová, <sup>2</sup>MUDr. Michaela Fridrichová  
e-mail: [darunice@centrum.cz](mailto:darunice@centrum.cz)

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

<sup>2</sup>Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Ústav radiční onkologie





# Fototerapie

Sečniková Z.

Čes. Dermatovenerol., 2016, 6, č. 3, s. 153-160

## SOUHRN

Fototerapie využívá působení světla za účelem dosažení léčebného účinku. Využívá záření o různé vlnové délce, samostatně či v kombinaci s různými fotosenzibilizátory. Terapeutický efekt závisí na správném výběru typu fototerapie pro danou nemoc, individuálních vlastnostech kůže pacienta, typu zářiče a jeho vzdálenosti od ozařované kůže.

## KLÍČOVÁ SLOVA

léčebný účinek světla • UV záření • PUVA • fotoferéza • fotodynamická léčba

## SUMMARY

### Sečniková, Z. Phototherapy

Phototherapy uses the action of light in order to achieve a therapeutic effect. It uses the radiation of different wavelengths in combination with various photosensitizers or alone. The therapeutic effect depends on the disease, type of radiation, individual characteristics of the patient's skin type and other factors.

## KEY WORDS

therapeutic effect of light • UV rays • PUVA • photopheresis • photodynamic therapy

## ÚVOD

Fototerapie využívá působení světla za účelem dosažení léčebného účinku. Jedná se o jednu z nejbezpečnějších a nejlevnějších léčebných metod. Využívá záření o různé vlnové délce, samostatně či v kombinaci s různými fotosenzibilizátory. V současné době fototerapie zahrnuje využití především UV záření – širokopásmového UVB (290–320 nm), úzkopásmového UVB (311–313 nm), UVA1 záření (340–400 nm), kombinaci UVA s psoraleny (PUVA), mimosvětelné fotochemoterapie (fotoferézu), méně často viditelného světla (fotodynamická léčba) nebo infračerveného světla. Terapeutický efekt závisí na správném výběru typu foto-

terapie pro danou nemoc, individuálních vlastnostech kůže pacienta, typu zářiče a jeho vzdálenosti od ozařované kůže.

## HISTORIE

Po mnoho staletí byla léčba slunečním světlem nebo „helioterapie“ využívána v léčbě různých kožních onemocnění. Před více než 3500 lety starověcí egyptští a indiští léčitelé používali sluneční světlo v léčbě leukodermie (dnes vitiliga). Skutečný zájem o využití ultrafialového záření v léčbě nemocí začal na počátku 20. století, když Niels Finsen obdržel v roce 1903 Nobelovu cenu za své léčebné výsledky s lupus vulgaris. To znamenalo začátek moderní fototerapie a bylo to stimulem pro zavedení tzv. „světelných stanic“ pro léčbu tuberkulózy nebo bérco-vých vředů během války, a posléze i v léčbě dalších kožních onemocnění. Fototerapie pomocí umělých světelných zdrojů má tradici trvající již téměř 100 let. Kombinace topického surového černouhelného dehtu a následného UV záření pro léčbu psoriázy byla zavedena Goeckermannem v roce 1925 a stala se standardní terapií lupénky zejména v USA. V roce 1970 bylo pozorováno, že širokopásmové UVB záření je samo o sobě úspěšné v léčbě některých typů psoriázy. Významným pokrokem byl vývoj zářivek, které emitují úzkopásmové UVB záření (311–313 nm) v polovině 80. let minulého století. Toto úzké spektrum představuje v současnosti nejefektivnější a nejčastěji používaný typ UVB fototerapie. V roce 1974 byla do praxe zavedená fotochemoterapie, došlo k rozšíření léčebných indikací pro foto(chemo-)terapii také v kombinaci s lokálními a systémovými prostředky. Zavedení mimosvětelní fotoferézy v roce 1987 v léčbě kožního T-buněčného lymfomu a lokální fotodynamické terapie koncem 20. století široce rozšiřují terapeutické možnosti zejména v dermatoonkologii.

## UVB FOTOTERAPIE

### MECHANISMUS ÚČINKŮ

UVB fototerapie spočívá ve využití umělého UVB záření bez použití exogenních fotosenzibilizátorů. Jeho vlnová délka je

290–320 nm. Má větší energii než UVA záření, ale menší schopnost pronikat do hloubky, účinek UVB dosahuje přibližně na úroveň bazální membrány. Je silně erytemogenní a pigmentotvorné, přičemž indukuje novotvorbu melaninu. Obecně se při fototerapii uplatňují dvě kategorie účinků – antimitotické (antiproliferační) a imunomodulační (protizánětlivé). Nejvýznamnějším chromoforem pro UVB záření je jaderná DNA. Absorpce UV záření nukleotidy vede k formaci DNA-fotoproduktů, zejména pyrimidinových dimerů. UVB je schopno přímo poškozovat DNA tím, že navozuje tvorbu kovalentních vazeb mezi sousedními pyrimidinovými bázemi v DNA řetězcích, čímž dochází ke změně struktury a narušení genetického kódu. Expozice UVB záření zpomaluje syntézu DNA, čehož se využívá k potlačení akcelerované syntézy DNA v epidermis v léčbě psoriázy. Kromě účinků na buněčný cyklus UV záření indukuje uvolňování prostaglandinů a cytokinů. Například interleukin (IL)-6 a IL-1 hrají důležitou roli v rozvoji systémových příznaků při spálení na slunci (úpal, úžeh). UVB záření dále ovlivňuje Langerhansovy buňky, které jsou na UVB mimořádně citlivé a vlivem záření jsou schopny měnit svou funkci prezentace antigenu. Keratinocyty jsou vlivem UVB schopny vylučovat mediátory, jako jsou IL-1 a IL-6, prostaglandin E2 nebo TNF- $\alpha$ , které jsou schopny modifikovat imunitní reakci. Imunomodulační efekt UV záření (UVB i UVA) navíc zahrnuje schopnost indukce apoptózy lymfocytů. Ukazuje se, že syntéza Th17 buněk (podskupina T-lymfocytů), které pravděpodobně hrají ústřední roli v imunopatogenezi psoriázy, je potlačována kromě jiných faktorů právě vlivem UVB. Přes svůj pozitivní efekt v léčbě různých dermatóz má UVB záření i účinky kancerogenní.

## ZDROJE UVB

Jako zdroje se nejčastěji používají filtrované vysokotlaké rtuťové výbojky a fluorescenční trubice (např. Philips TL12). Zvláštními modifikacemi emitujícími jen určité vlnové délky z této oblasti jsou úzkospektré zářivky 311 nm (Philips TL01),



excimerový laser (308 nm) a SUP lampy (s maximem v 311 nm, které obsahují i přilehlou část UVA spektra). Důvodem pro širší použití záření kolem 311 nm byla zjištění, že právě tyto vlnové délky jsou nejefektivnější v léčbě psoriázy a pravděpodobně i v léčbě jiných dermatóz (vitiligo, parapsoriáza). Zářiče se vyrábí pro celotělové i lokální ozařování. Ozařovací kabiny jsou konstruovány pro celotělovou fototerapii u stojícího pacienta ze všech stran. Lokální zářiče ve formě boxů či hřebenů jsou určeny pro cílenou fototerapii nejvíce postižených lokalit na ruce, nohou či ve kšticí.

### LÉČEBNÝ PROTOKOL

Před zahájením fototerapie, se doporučuje stanovení UV citlivosti pacienta s využitím tzv. fototestu, protože fototyp pacienta sám o sobě nemusí vždy odrážet skutečnou citlivost kůže vůči záření. Nicméně pro zkušebného terapeuta fototest není povinný a z praktických důvodů se často nedělá. Fototestování spočívá ve stanovení minimální erytémmové dávky (MED), tudíž nejnižší energie, která vyvolá u pacienta po expozici erytém na kůži. Test se provádí pomocí speciální šablony se 4–6 okénky na většinou neexponované kůži (dolní část zad, hýždě) s následným ozářením UVB v postupně narůstající dávce. Jednotlivé dávky jsou pevně stanoveny (např. 10 nebo 20 mJ/cm<sup>2</sup>), nebo jsou určeny zlomkem hodnoty od poslední dávky (např. 40 %). Existují i šablony s automatickým uzavíráním okének (tzv. Lichttreppe) nebo speciální zářiče se šálou automaticky narůstající dávky (UV-Tester). Odečítání vyvolané reakce se provádí obvykle za 24 hodin. Hodnota průměrné MED pro naši populaci v UVB oblasti se pohybuje v rozmezí 15–70 mJ/cm<sup>2</sup>, pro UVA 15–60 J/cm. Úvodní dávka bývá potom do 70 % individuálně stanovené MED a stoupání dávek probíhá o 5–40 % předchozí dávky, frekvence ozáření 2–5krát týdně. Vedení fototerapie závisí na léčebném schématu, fototypu i individuální reakci ozařované kůže. Rychlost nárůstu dávky záření závisí na frekvenci léčby a výsledku předchozího působení UVB. Při UVB expozici třikrát týdně se dávky zvyšují o 40 %, pokud se neobjeví žádné zarudnutí, a o 20 % při vývoji mírného erytému. V případě, že zarudnutí přetrvává, dávka by se neměla dál navýšovat. S denní UV expozicí se navýšování úměrně snižuje o 30 %, resp. o 15 %. Pokud je erytém velmi intenzivní nebo bolestivý, s ozářením se doporučuje počkat, dokud symptomy nezmizí. V léčbě se pak pokračuje, dokud není dosaženo buď kompletní remise, nebo žádného dalšího zlepšení

s pokračující léčbou. Zda udržovací léčba vede k delší době remise onemocnění, je stále předmětem diskuse. V léčbě kožního T-buněčného lymfomu (CTCL) většina terapeutů doporučuje provádět udržovací léčbu po dobu několika měsíců až jeden rok. V léčbě psoriázy používají některá centra dvouměsíční udržovací fázi s UVB expozicí dvakrát týdně a následně jednou týdně po dobu dalšího měsíce. V průběhu udržovací fáze se podává poslední účinná UVB dávka. Dojde-li k recidivě během udržovací fáze, frekvence léčby a UVB dávka se opět zvyšují, dokud nedojde k vymizení příznaků. Po celou dobu fototerapie se sčítá kumulativní dávka. Pacient dochází na kontroly k lékaři v pravidelných intervalech a léčebné schéma se přizpůsobuje aktuálnímu stavu kožního onemocnění či reakci kůže na záření.

### INDIKACE UVB

Mezi nejdůležitější indikace UVB fototerapie patří psoriáza, některé stadia mycosis fungoides, vitiligo a atopický ekzém. Další možné indikace jsou GVHD reakce, parapsoriáza nebo uremický pruritus.

### Psoriáza

V léčbě psoriázy se mohou uplatňovat různé typy fototerapie, včetně obou typů UVB záření. Na širokopásmové UVB záření reagují nejlépe gutátní a minimálně infiltrovaná formy psoriázy, zatímco chronická plaková psoriáza je odolnější. I přes svou prokázanou účinnost, širokopásmové UVB je méně efektivní než PUVA, nejenom v rychlosti dosažení léčebného účinku, ale i v trvání remise. Za první volbu v léčbě psoriázy se dnes považuje úzkopásmové UVB záření, které je preferováno před konvenčním širokopásmovým UVB zářením. Podle některých studií je ale i úzkopásmové UVB záření považováno za méně účinné než PUVA, z hlediska bezpečnosti a nákladnosti léčby je však výhodnější UVB, které však navozuje kratší remise než PUVA. Kromě léčebných protokolů uvedených výše mohou být použity i jiné režimy. Některá léčebná schémata využívají iniciační dávky specifické podle typu pleti a pevně určené přírůstky bez ohledu na kožní reakce. Některé části těla (dolní končetiny pacienta) jsou vystaveny vyšším dávkám, než např. trup. Klinicky signifikantní efekt léčby můžeme očekávat po dvou týdnech. Podpůrná lokální léčba a kombinační terapie se využívá s cílem zlepšit účinnost a snížit kumulativní dávky UVB, přičemž hlavním cílem je minimalizovat riziko vzniku dlouhodobých vedlejších účinků (karcinogeneze). Úzkopásmové UVB se úspěšně používá v kombinaci s dehtem

(PIX) – **Goeckermannova metoda**. Patří k nejstarším a dosud neúčinnějším postupům v léčbě psoriázy. V rámci této metody se používá 3–5% dehtová pasta, kterou pacient aplikuje na postižená místa na noc, ráno probíhá UVB ozáření a koupel. Na některých pracovištích je tato metoda na ústupu vzhledem k potenciálně karcergením a nefrotoickým účinkům dehtu. Během léčby je proto vhodná monitorace renálních parametrů. **Ingramova metoda** využívá kombinaci UVB a cignolinu. Cignolin (anthralin) je syntetický dehtový derivát, který je často využíván k tzv. minutové léčbě. Po aplikaci na chronická rezistentní ložiska psoriázy se po 20–60 minutách smývá. Jeho nevýhodou jsou barvení prádla a snadná iritace kůže. Nesmí se aplikovat na obličej a místa zvýšeně citlivé kůže (genitál, podpaží, třísla). UVB se může kombinovat i s deriváty vitamínu D<sub>3</sub> (kalcipotriol). Tato kombinace je obvykle dobře tolerována. Důležité je kalcipotriol aplikovat až po ozáření, vzhledem k jeho mírné fotoprotektivním účinkům. Kombinace UVB a lokálních kortikosteroidů se podle posledních poznatků příliš nedoporučuje, vyjma případů, kdy mohou zlepšovat toleranci záření u velmi senzitivních pacientů. Jinak kortikosteroidy zkracují dobu do relapsu onemocnění. Použití změkčovadel před léčbou UVB je pracné a časově náročné a podle většiny studií nezvyšuje dramaticky účinnost léčby. V případě psoriázy se doporučuje fototerapii zahájit po odšupení ložisek s cílem zvýšit efekt léčby. Systémová léčiva, jako jsou retinoidy, zvyšují účinnost UVB záření, a to zejména u pacientů s chronickou plakovou psoriázou (tzv. reUVB). Navíc mohou retinoidy snižovat karcinogenní potenciál UVB fototerapie vzhledem k potřebné kratší době záření.

### Vitiligo

Při terapii vitiliga se využívá schopnost UV záření podporovat dělení, migraci a aktivaci melanocytů. V minulosti se v léčbě vitiliga nejčastěji používala PUVA fototerapie, ale expozice UVB záření, zejména úzkopásmovému UVB, může taktéž poskytnout přijatelný terapeutický účinek, zejména v případě, že expozice probíhá dostatečně dlouhou dobu. Akční spektrum fototerapie v případě vitiliga není známo, nicméně úzkopásmové UVB se stalo první volbou. Ve srovnávacích studiích mezi úzkopásmovým UVB a PUVA bylo úzkopásmové UVB stejně účinné jako PUVA, ale mělo méně vedlejších účinků. Vzhledem k tomu, že intenzivní zarudnutí může indukovat Koebnerův jev a zhoršení onemocnění, je fototerapii se doporučuje



používat rozmezí dávek odpovídající MED. UVB dávky musí být navyšovány pečlivěji než u jiných dermatóz z důvodu zvýšené fotosenzitivitu. Dávka by neměla být zvýšena více než jednou týdně o 10–20 % předchozí dávky. Navzdory nedostatku pigmentu kůže postižená vitiligem má určitou toleranci vůči záření, pravděpodobně v důsledku epidermální hyperplazie a zesílení rohové vrstvy. Obvykle je maximální dávka dosaženo v průběhu prvních dvou měsíců a tato dávka se poté používá po celou dobu léčby. Podle současných doporučení se za optimální frekvenci UVB 311 nm ozáření považuje 2krát týdně po dobu šesti měsíců, podle výsledků lze tento režim prodloužit na 1–2 roky.

### **Mycosis fungoides**

UVB fototerapie může být využita i v léčbě mycosis fungoides (MF), především u časných stadií IA, IB a IIA. Předpokládané mechanismy účinku UVB v léčbě MF zahrnují narušení funkce Langerhansových buněk, změny v produkci cytokinů a expresi adhezivních molekul keratinocyty. Kromě toho bylo zjištěno, že úzkopásmové UVB indukuje apoptózu T-lymfocytů, což může být hlavním mechanismem účinků v léčbě MF. Nicméně UVB fototerapie je méně účinná než PUVA, trvání léčby je delší a vyžaduje vyšší compliance pacienta. Zda by pacienti měli prospěch z přidání UVA k UVB, jak se někdy doporučuje, zůstává diskutabilní. V léčbě MF nebyly zatím porovnávány úzkopásmové a širokopásmové UVB. Je možné, že kombinace systémových retinoidů (například bexarotenu) s úzkopásmovým UVB může zvýšit účinnost léčby.

### **Atopický ekzém**

Na základě empirické zkušenosti, že sluneční záření je prospěšné v léčbě pacientů s atopickou dermatitidou, byla fotoléčba zavedena do běžné léčebné praxe této nemoci. Širokopásmové UVB se používá k léčbě atopické dermatitidy od konce roku 1970. Novější studie ukazují, že v léčbě chronického středně těžkého ekzému je kombinace UVA plus UVB záření (UVA/UVB) lepší než konvenční širokopásmové UVB nebo konvenční UVA terapie. Srovnávací studie prokázaly ve srovnání se samostatným širokopásmovým UVB zářením statisticky významné rozdíly ve prospěch UVA/UVB léčby. Nicméně, zavedení úzkopásmového UVB a UVA-1 má za následek menší využití UVA/UVB. Úzkopásmové UVB indukuje apoptózu epidermálních T-lymfocytů, inhibuje uvolňování cytokinů a imunitní odpověď v Th1 lymfocytech, která je typicky hyperaktivovaná

u chronického stadia atopické dermatitidy. Vzhledem ke své omezené vlnové délce proniká UVB pouze do epidermis a tím, že účinek nedosahuje do hlubších vrstev, je úzkopásmové UVB nevhodnější pro léčbu chronického ekzému. Taktéž účinek UVA1 záření byl prokázán v léčbě chronické atopické dermatitidy, zejména v době akutních vzplanutí nemoci. UVA1 záření má jiné biologické účinky než PUVA nebo UVB, proniká hluboko do dermis až na úroveň povrchového plexu krevních cév. Zde indukuje apoptózu T-buněk a nezralých žírných buněk, inhibuje aktivitu tumor nekrotizujícího faktoru alfa, interleukinu-12 a interferonu-gama. Žádné významné rozdíly ve studiích porovnávajících úzkopásmové UVB a UVA1 u pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou nebyly prokázány. Klinická praxe ukazuje, že UVA1 je vhodnější zejména v léčbě akutních epizod atopického ekzému, zatímco UVB 311 nm je optimální volbou pro chronickou formu.

### **Další indikace**

Zkušenosti s léčbou UVB u pacientů s nemocí reakce štěpu proti hostiteli (GVHD, z angl. graft versus host disease) jsou velmi omezené. Není jednoznačně prokázáno, zda ozařování kůže krátce po transplantaci je přínosem v prevenci kožní GVHD. V současné době jeden z hlavních pilířů pro fototerapii GVHD představuje PUVA. Pityriasis lichenoides acuta i chronica mohou mít zdlouhavý průběh a být rezistentní vůči léčbě. Tak jako sluneční záření může vést k určitému zlepšení, je i UVB fototerapie spojována s určitým efektem. Nicméně, zejména pro akutní formy onemocnění se zdá být efektivnější PUVA. Úzkopásmová UVB terapie byla popsána taktéž jako jedna z možností léčby těžké seboroické dermatitidy. Jak úzkopásmové, tak i širokopásmové UVB mohou být prospěšné v léčbě různých forem svědění, zejména těch, které souvisejí s diabetem nebo onemocněním jater či ledvin. V případě cholestatického pruritu má však efekt poměrně krátké trvání.

### **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY UVB ZÁŘENÍM**

Nežádoucí účinky UVB fototerapie můžeme rozdělit na akutní, objevující se bezprostředně po ozáření, a chronické, které se objevují později. Mezi ty akutní patří erytém, svědění, xeróza kůže, vzácně se mohou objevit puchýře. V časném období po UV expozici v rámci terapie může dojít k reaktivaci např. herpetické infekce. Chronické vedlejší účinky zahrnují stárnutí kůže a kancerogenezi. I když je kancerogenní efekt UVB známý, jeho potenciál je

menší než v případě použití PUVA. Většina dosud provedených studií nepotvrdila kauzální souvislost mezi expozicí úzkopásmovému UVB záření a rizikem vzniku BCC, SCC nebo melanomu.

### **FOTOTERAPIE EXCIMEROVÝM SVĚTLEM 308 NM**

Excimerové 308 Nm UV světlo je monochromatické excimerové světelné záření používající Xe-Cl jako zdroj záření pro vyvolání apoptózy buněk a zlepšení syntézy pigmentu, což se ukázalo být efektivní u mnoha kožních nemocí s potřebou přesného ošetření. Pro jeho výbornou účinnost, krátkou dobu aplikace a menší nepříznivé účinky je považováno za neefektivnější způsob léčby vitiliga, psoriázy a dalších kožních onemocnění. Výhodou oproti úzkopásmovému UVB je zejména potřeba menšího počtu ošetření k dosažení stejného efektu, a tudíž i nižší kumulativní dávka a riziko kancerogeneze.

### **UVA FOTOTERAPIE**

UVA spektrum (320–400 nm) se většinou rozděluje na dva typy záření podle vlnové délky – na UVA1 (340–400 nm) a UVA2 (320–340 nm). Hlavním důvodem pro toto rozdělení bylo zjištění, že UVA2 je podobné UVB ve své schopnosti vyvolávat erytém, stejně tak svými imunomodulačními účinky a potenciální kancerogenezi. V klinické praxi se v současnosti využívá především UVA1 záření.

### **MECHANISMUS PŮSOBENÍ**

Vzhledem ke své delší vlnové délce proniká UVA1 záření do kůže hlouběji než UVA2 nebo UVB, a tím ovlivňuje nejen epidermální struktury, ale i struktury dermis – jeho účinek sahá až na hranici podkožního tuku. Vzhledem k tomu, že kůže je velký orgán, expozice UVA1 cirkulujících imunitních buněk může mít významné systémové důsledky. Zejména schopnost UVA1 indukovat apoptózu T-lymfocytů je důležitá při léčbě atopické dermatitidy nebo mycosis fungoides, apoptóza proliferujících mastocytů má význam v léčbě mastocytózy. UVA1 snižuje počet Langerhansových buněk a žírných buněk v dermis, taktéž má vliv na zvýšenou expresi kolagenázy v léčbě lokalizované sklerodermie. UVA záření není schopné excitovat molekuly DNA přímo, ani generovat pyrimidinové diméry. Má slabší kancerogenní a mutagenní účinky ve srovnání s UVB. Je tzv. nepřímým kancerogenem se svojí schopností generovat produkci volných kyslíkových radikálů. Kromě oxidativního poškození DNA s ná-





slednými genovými mutacemi (včetně p53) se v kancerogenezi uplatňuje i snížení imunitního dozoru (apoptóza dendritických buněk a lymfocytů). Pigmentace způsobená UVA je časného typu, způsobená oxidací preformovaného pigmentu.

### ZDROJE UVA ZÁŘENÍ

Jako zdroj UVA záření se v současné době používají nízkotlaké rtuťové výbojky s luminiferem na vnitřním krytu lampy. Trubice, jež je emitují, jsou v kabinách často osázeny společně s trubnicemi emitujícími UVB záření, což zaručuje širší terapeutické uplatnění zářiče. UVA záření lze využívat samostatně, zejména jeho část UVA1.

### LÉČEBNÝ PROTOKOL

Podobně jako v případě UVB se před zahájením UVA fototerapie doporučuje stanovení citlivosti kůže vůči záření. Kromě určení fototypu pacienta se taktéž využívá odhad MED, který se pro naši populaci v oblasti UVA pohybuje mezi 15–60 J/cm<sup>2</sup>. V České republice je běžná fototerapie širokospektrým UVA zářením. U úzkopásmového UVA1 záření se v závislosti na typu kožní choroby aplikuje UVA1 o vysoké dávce (80–130 J/cm<sup>2</sup>), střední (40–70 J/cm<sup>2</sup>) či nízké dávce (10–30 J/cm<sup>2</sup>). Ozařování probíhá většinou 5krát týdně až do zlepšení lokálního nálezu. Pro terapii UVA neexistuje žádný standardizovaný protokol. Dosud je známo málo dostupných informací pro bezpečnost dlouhodobé terapie vysokými dávkami UVA1. Proto je tato terapie doporučována maximálně dvakrát ročně, s max. 15 ozařováními v rámci jednoho cyklu.

### INDIKACE

Terapeutický efekt UVA1 léčby byl zdokumentován u řady dermatóz, včetně lokalizované sklerodermie, GVHD nebo atopické dermatitidy.

### Lokalizovaná sklerodermie

UVA1 fototerapie je efektivní léčebnou metodou u této nemoci zejména pro svůj protizánětlivý efekt ovlivňující funkci fibroblastů. UVA1 záření působí několika patogenetickými mechanismy: přes imunitní dysregulaci, ovlivněním syntézy kolagenu a dysfunkcí endotelu. Během UVA 1 léčby dochází ke zvýšené produkci IL-1 a uvolňování IL-6. IL-6 následně působí na fibroblasty a stimuluje produkci kolagenázy. Terapeutická odpověď při frekvenci záření 4krát týdně se obvykle dostaví do několika týdnů.

### Mycosis fungoides

V několika studiích bylo prokázáno, že zejména v raných stádiích onemocnění

bývá UVA1 záření efektivnější než použití PUVA. Výhodou UVA1 oproti PUVA nebo UVB je rychlý nástup účinku v apoptóze maligních T-lymfocytů.

### Atopický ekzém

Možnosti fototerapie v léčbě atopického ekzému spočívají v jeho patogenezi, kde se uplatňují faktory imunologické, genetické i environmentální. Vysokodávková UVA1 indukce signalizuje zlepšení lokálního nálezu, zejména u pacientů s akutní exacerbací ekzému. Při srovnání s úzkopásmovým UVB zářením nebyl nalezen významný rozdíl mezi těmito metodami.

### Další indikace

UVA1 záření může být použito v léčbě necrobiosis lipoidica, zejména u pacientů, kteří nedostatečně reagují na UVB, PUVA nebo kortikoterapii. Lepších výsledků bylo dosaženo v časných stádiích onemocnění, vzhledem k výraznějšímu zánětlivému infiltrátu v lézích. Dále byl příznivý efekt UVA 1 popsán v léčbě např. lichen sclerosus et atrophicus, granuloma annulare nebo urticaria pigmentosa.

### VEDLEJŠÍ ÚČINKY UVA ZÁŘENÍ

Nežádoucí účinky UVA fototerapie se v zásadě neliší od těch způsobených UVB. Nejčastěji se objevuje hyperpigmentace, která může přetrvávat ještě dlouho po ukončení léčby. Mezi další reakce patří polymorfní světlá erupce, svědění, xeróza kůže, méně často se vyskytují reaktivace herpes simplex nebo cholinergní urtikarie.

### KONTRAINDIKACE FOTOTERAPIE

Mezi absolutní kontraindikace fototerapie (UVB i UVA) patří získaná nebo vrozená fotosenzitivita (xeroderma pigmentosum, porfýrie), léky podmíněná fotosenzitivita (tetracykliny, fenotiaziny, furosemid, nesteroidní antiflogistika, amiodaron, fibráty, chinolony), nebo přítomnost kožních nádorů. Relativními kontraindikacemi jsou kožní nádory v rodinné anamnéze, světlý fototyp, přítomnost dysplastických névů, epilepsie, akutní infekce (např. chřipka, herpes labialis), klaustrofobie, imunodeficitní stavy (HIV infekce, iatrogení imunosuprese) nebo noncompliance pacienta.

## FOTOCHEMOTERAPIE A FOTODYNAMICKÁ TERAPIE

Fototerapie kombinuje použití fotosenzibilizující látky a záření k dosažení terapeuticky prospěšného fototoxického efektu. Nejvýznamnějšími fotochemoterapeutickými metodami jsou PUVA a fotodynamická léčba.

Terapeutickými metodami jsou PUVA a fotodynamická léčba.

### FOTOCHEMOTERAPIE PUVA

Fototerapie PUVA kombinuje aplikaci místního či celkového fotosenzibilizátoru – psoralenu (P) a širokospektrého UVA záření (UVA). Ve světě se PUVA používá od roku 1974 v léčbě psoriázy. Její terapeutický efekt byl ale popsán v řadě dalších kožních onemocnění (Tab. 1).

Tab. 1

Indikace PUVA terapie

psoriáza
mycosis fungoides
pityriasis lichenoides
atopický ekzém
vitiligo
lichen planus
urticaria pigmentosa
GvHD
granuloma annulare
prurigo nodularis

### Psoraleny

Psoraleny jsou běžné v rostlinách se vyskytující lineární furokumariny (např. *Ammi majus*, *Psoralea corylifolia*), které byly ve starověkém Egyptě nebo Indii během staletí využívány po expozici slunečnímu záření k léčbě vitiliga. V současnosti se v rámci moderní PUVA terapie používají především synteticky připravené sloučeniny obsahující psoralen. Pro orální a topickou formu PUVA terapie se používá hlavně **8-MOP** (methoxsalen). Syntetická sloučenina 4,5-8-trimethylpsoralen (**TMP**, trioxsalen) má menší fototoxický účinek než 8-MOP po perorálním podání, ale je více fototoxický při použití koupelové formy. TMP se používá především ve Skandinávii. 5-methoxy-psoralen (5-MOP, bergapten) je terapeuticky účinný při perorálním podání, na rozdíl od 8-MOP je méně erytemogenní a není spojen s gastrointestinální intolerancí. Používá se i v některých evropských krajích. V České republice byl jako jediný fotosenzibilizátor pro PUVA terapii k dispozici 8-metoxypsoralen (8-MOP), od r. 2012 je neregistrovaným léčivem.

### Mechanismus účinku

Předtím než se psoraleny dostanou do kůže, jsou metabolizovány v játrech. Sérové koncentrace 8-MOP a 5-MOP vykazují širokou škálu interindividuální variability. I u stejného pacienta se za



různých okolností mohou sérové koncentrace léčiva lišit. Toto nepředvídatelné farmakokinetické chování je pravděpodobně důsledkem inter- a intraindividuální variability v intestinální absorpci, first-pass efektu, distribuci krve v těle a metabolismu léčiva. Nicméně koncentrace psoralenů v séru jsou i přes tyto vlastnosti obvykle dostatečně konstantní k dosažení léčebného efektu. Psoraleny reagují s DNA ve třech krocích. Za prvé, ještě za absence UV záření se psoralen inkorporuje do DNA. Absorpce fotonů z UVA spektra vede k vytvoření 3,4- nebo 4', 5'-cyklobutanu, který se váže na pyrimidinové báze nativní DNA. Tento 4', 5' produkt může absorbovat druhý foton a tato reakce vede k meziřetězcovému zesíťování dvoušroubovice DNA. Zesíťování psoralenů s epidermální DNA inhibuje její replikaci a způsobuje zástavu buněčného cyklu. Obecně se předpokládá, že tento mechanismus je podstatou léčebného efektu u psoriázy. Účinek PUVA metody u psoriázy lze zesílit lokální aplikací (2krát týdně) mléka s 20% dihydroxyacetone (DHA). Tato látka se váže na rohovou vrstvu a působí fotoprotektivně. V chorobných psoriatických ložiscích se rohová vrstva velmi rychle obnovuje (tím ztrácí ochranu DHA), zatímco okolní nepostižená kůže je chráněna. Dovoluje to potom léčebný protokol s velmi strmým zvyšováním léčebných dávek, a tím zkrácení celé kúry. Metoda se nazývá **Turbo-PUVA**. Fotosenzibilizace psoralenem rovněž způsobuje změnu v expresi cytokinů a cytokinových receptorů. Psoraleny mohou také interagovat s RNA, proteiny a dalšími buněčnými komponenty a nepřímo tak modifikovat jejich strukturu pomocí reakce s volnými kyslíkovými radikály. PUVA je mnohem účinnější při indukci apoptózy lymfocytů než v případě keratinocytů, což vysvětluje její účinek v léčbě kožních lymfomů nebo u zánětlivých onemocnění kůže. Psoraleny mohou také stimulovat melanogenezi. Tento mechanismus zahrnuje fotokongugaci psoralenů s DNA melanocytů s následnou proliferací melanocytů, zvýšenou tvorbou melanosomů, efektivnější přenos melanosomů do keratinocytů a zvýšenou syntézu tyrozinázy prostřednictvím stimulace aktivity cAMP.

### Zdroje světla

Akční spektrum pro 8-MOP má maximální aktivitu v rozmezí 330–335 nm. Typické fluorescenční UVA lampy používané pro PUVA terapii mají peak na vlnové délce 352 nm a vyzařují přibližně 0,5 % záření v rozsahu UVB (Philips TL09). Hlavní výhodou těchto rtuťových halogenidových jedno-

tek jsou stabilita a intenzita výkonu, což umožňuje krátké trvání léčby. Dávky UVA záření jsou uvedeny v J/cm<sup>2</sup>, namísto mJ/cm<sup>2</sup> používaných při UVB. Během ozáření by měla být jeho intenzita rovnoměrná, takže se dávky v různých anatomických lokalizacích neliší. Emise UVB záření by měla být dostatečně nízká, aby se zabránilo vzniku erytému, než se absorbuje dostatečné množství UVA záření potřebného ke vzniku fotosenzitivní reakce.

### Fotosenzibilizace

PUVA terapie vyvolává zánětlivou reakci, která se projevuje jako opožděný fototoxický erytém. Reakce závisí na dávce fotosenzibilizátoru, dávce UVA záření a citlivosti (typu pleti) jednotlivce. PUVA erytém se výrazně liší od opálení nebo erytému při expozici UVB, který se objevuje po 4–6 hodinách a vrcholu dosahuje za 12–24 hodin po expozici UVB. PUVA erytém nenastává dříve než za 24–36 hodin s maximem za 72–96 hodin. Erytém při PUVA terapii přetrvává delší dobu (více než jeden týden), je sytější červený, někdy až lividní. Závažnou komplikací může být tvorba puchýřů nebo kožních nekrot. Po předávkování PUVA léčbou následuje otok a intenzivní svědění až bolest. V současné době je erytém jediný parametr, který umožňuje posouzení intenzity PUVA reakce a představuje důležitý faktor pro optimalizaci dávky UVA záření. Pigmentace, další důležitý účinek PUVA, se může vyvinout bez klinicky evidentního zarudnutí kůže, zejména při použití orálního 5-MOP. Využívá se např. při léčbě vitiliga. Na normální kůži pigmentace kulminuje cca 7. den po podání psoralenu a může přetrvávat několik týdnů až měsíců.

### Léčebný protokol

#### Perorální PUVA

8-metoxypsoralen podáváme perorálně v dávce 0,6 mg/kg/den cca 1–3 hodiny před expozicí UVA. Iničiální dávku UVA odhadujeme dle kožního fototypu, či v dávce 50–75 % minimální fototoxické dávky (MPD). Stanovení MPD je analogické jako stanovení MED. Na neexponovanou část těla (záda) se přiloží šablona se šesti okénky, které se za jednu hodinu po užití příslušné dávky 8-MOP ozáří ve stoupajících dávkách UVA zářením. MPD odečítáme za 72 hodin, její hodnota se obvykle pohybuje v rozmezí od 0,3 do 1,0 J/cm<sup>2</sup>. Pokud je pacient po ozáření bez akutních nežádoucích účinků, dávku zvyšujeme o cca 30 % (20–50 %), a to zpravidla 1krát týdně (maximálně dvakrát týdně). Při vzniku mírného erytému dávku nezvyšujeme. Při vzniku bolestivého erytému nebo puchýřů terapii přerušujeme do

doby vymizení symptomů, poté pokračujeme 50 % poslední dávky, dávku zvyšujeme o 10 %. Po ukončení základní léčby (25 ošetření, 4krát týdně) můžeme v poslední dávce pokračovat ještě v rámci udržovací terapie (2krát týdně měsíc a 1krát týdně další měsíc). Celoživotní kumulativní dávka pro PUVA je 1000 J/cm<sup>2</sup>. Při vyšších dávkách byl pozorován zvýšený výskyt kožních prekanceróz, nemelanomových kožních nádorů i melanomu. Během ozáření je důležité krytí genitálu a obličeje, obzvláště nutná je ochrana slunečními brýlemi po dobu minimálně 12 hodin (nebezpečí katarakty), i pokud se pacient pohybuje ve vnitřních prostorách budovy.

#### PUVA s využitím koupele

Tato metoda využívá celotělovou koupel pacienta v roztoku 8-MOP (1 mg/l) po dobu 15–20 min, po které hned následuje UVA ozáření. Nevyužívá fotosenzitivitu očí ani hepatotoxicitu, může ale způsobovat větší fotosenzitivitu kůže. Je technicky náročnější a vyžaduje velkou spotřebu 8-MOP roztoku. Modifikací této metody je použití speciální polyetylenové folie, do které pacient uléhá ve vaně s vodou, výhodou je nižší spotřeba roztoku 8-MOP. Lokální zábal s ručníky zvlhčenými roztokem 8-MOP (např. v léčbě alopecie) s následným ozářením UVA je označován jako turban-UVA.

#### Lokální PUVA

Použití 8-MOP (0,1–0,01%) ve formě krému, masti nebo pleťové vody, s následným ozářením UVA, je účinné, ale má několik nevýhod. Distribuce na povrchu kůže nemusí být jednotná, může dojít k nepředvídatelné fototoxické reakci nebo neúmyslné aplikaci na oblast nezasazené kůže či vzniku kosmeticky nepřijatelné hyperpigmentace. Aplikace je pracná a časově náročná a léčba nebrání vývoji nových lézí u dříve neléčených oblastí. Z těchto důvodů je lokální PUVA vyhrazena především pro léčbu psoriázy na dlaních či chodidlech a v léčbě stabilního vitiliga.

#### KUVA – fotochemoterapie

Další alternativou fotochemoterapie je tzv. KUVA, která využívá jako fotosenzibilizátor khellin, furanchrom získávaný z rostliny *Amni visnaga*. Patří mezi fukokumariny jako psoralen. Khellin se užívá lokálně ve formě krémů nebo celkově v dávce 100 mg dvě hodiny před fototerapií (UVA nebo přirozené denní světlo). V současnosti se využívá hlavně v léčbě vitiliga v některých slunečných krajinách po dobu přirozeného slunečního světla, ve většině krajin je od metody ale upouštěno. Hlavní limitací širšího využití je zejména vysoké riziko hepatotoxicity.



### PAUVA - fotochemoterapie

Tato metoda využívá jako fotosenzibilizátor systémově podávaný L-fenylalanin s následným ozářením UVA. Není fototoxický a využívá se především v léčbě psoriázy. V ČR není registrovaný.

### CHEMOFOTOCHEMOTERAPIE

Tato kombinovaná metoda zahrnuje PUVA terapii a současnou léčbu jiným lékem, využívá se především v léčbě psoriázy. Terapeutická účinnost PUVA terapie může být významně zvýšena díky užívání perorálně podávaných **retinoidů** (acitretin, isotretinoin) v dávce 0,75–1 mg/kg pro isotretinoin a 0,5–0,75 mg/kg pro acitretin (**rePUVA**). Retinoidy jsou podávány po dobu 5–10 dní před zahájením PUVA. RePUVA může snížit počet ozáření o jednu třetinu a celkovou kumulativní dávku UVA záření o více než polovinu. Základní mechanismus synergického působení retinoidů a PUVA spočívá ve snížení zánětlivého infiltrátu a zrychlené deskvamaci psoriatických plaků. Retinoidy mohou také omezovat dlouhodobé riziko karcinogenity PUVA snížením počtu expozic a současnou chemoprevencí kožních nádorů. Kombinace PUVA a **metotrexátu** (MTX) zkracuje délku léčby, počet expozic i kumulativní dávku UVA záření. Jestliže se používá k dlouhodobé léčbě, může být tato kombinace potenciálně nebezpečná vzhledem k synergickému kancerogennímu efektu. Nicméně dosud nebylo zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů při použití této kombinace potvrzeno. Naproti tomu v případě kombinace **cyklosporinu** a PUVA je toto riziko signifikantně zvýšeno, a proto se tato kombinace výslovně nedoporučuje, včetně použití cyklosporinu následně po PUVA terapii. Kombinace PUVA a celkově podávaných **kortikosteroidů** se využívá například v léčbě polymorfní světelné erupce. V současné době neexistují žádné studie hodnotící bezpečnost a účinnost kombinace jakékoliv **biologické léčby** a PUVA terapie.

### Indikace

Mezi základní a jednu z nejstarších indikací pro PUVA terapii patří **psoriáza**. V podstatě všechny typy psoriázy mohou dobře reagovat na léčbu PUVA, méně uspokojivý efekt je popsán u erythrodermie nebo generalizované pustulózní formy. V léčbě se mohou využívat všechny formy PUVA léčby, přičemž porovnatelné výsledky byly zaznamenány mezi orální i koupelovou formou. PUVA je metodou volby v léčbě počátečních fází **mycosis fungoides** (IA–IIA). V pokročilých stádiích (IIB–IVB) není PUVA v monoterapii obvykle dostačující,

ale jako adjuvantní léčba může zlepšit kvalitu života pacientů. V současné době není známý žádný léčebný režim, který by zabránil případné progresi pokročilých stádií mycosis fungoides. Prodloužená remise byla pozorována v kombinaci PUVA s první nebo druhou generací retinoidů, bexarotemem nebo interferonem alfa-2a. PUVA se díky stimulaci melanogeneze, proliferaci a migraci melanocytů používá také v léčbě **vitiliga**. V léčbě **atopické dermatitidy** má PUVA také svoje zastoupení. Na rozdíl od psoriázy je léčba náročnější a obnáší větší počet ošetření. Častější relapsy vyžadují delší udržovací léčbu. Není vhodná k léčbě dětských pacientů. Lze ji kombinovat s kortikoidními externy. Terapeutický účinek PUVA v léčbě **lichen planus** byl poprvé zaznamenán krátce po jejím zavedení do praxe a může poskytovat stejně účinnou alternativu k systémovým kortikosteroidům. Kombinovaná metoda rePUVA může urychlit vymizení zejména keratotických forem lichen planus. Ve srovnání s úzkopásmovým UVB vede orální PUVA k rychlejší klinické odpovědi a porovnatelné době remise. Mezi další indikace PUVA metody patří např. urticaria pigmentosa, polymorfní světelná erupce nebo GvHD.

### Kontraindikace

PUVA terapie je kontraindikována v těhotenství, během laktace, u dětí mladších 12 let a při současné léčbě cyklosporinem A. Dále se nedoporučuje u hepatopatie, renální insuficience, více než 200 předchozích PUVA ošetření v minulosti, při dosažení kumulativní dávky 1000 J/cm<sup>2</sup>, u onemocnění z přecitlivělosti na světlo (porphyria cutanea tarda, porphyria variegata, protoporphyria erythropoetica, xeroderma pigmentosum, polymorfní fotodermatózy), lupus erythematosus, albinismus, v případě invazivního melanomu nebo spinocelulárního karcinomu kůže, současně léčbě cytostatiky nebo ionizujícím zářením.

### Vedlejší účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky PUVA terapie jsou nevolnost, zvracení, bolesti hlavy, nervozita, nespavost, přecitlivělost na sluneční záření, které souvisí s perorálně podávaným 8-MOP. Krátkodobé vedlejší účinky PUVA terapie zahrnují otok, vznik puchýřů, generalizovaný pruritus nebo pocity necitlivosti kůže mohou předznamenat fototoxické nežádoucí účinky. Při postižení velkých ploch může dojít k rozvoji systémových příznaků (horečka, malátnost). V určitých případech lze ke zmírnění těchto příznaků podat lokální

nebo celkové kortikosteroidy. Častější nežádoucí účinky jsou pozorovány při topické aplikaci psoralenu, z důvodu jeho vysoké koncentrace v kůži. UVA proniká do oční čočky a potenciálně může způsobovat kataraktu, z toho důvodu jsou během léčby povinné brýle. Největším problémem z dlouhodobých a opakovaných fototerapeutických režimů je fotokancerogeneze. Pacienti léčení PUVA terapií by měli být pečlivě sledováni s cílem časně detekce prekanceróz nebo kožních nádorů. Vzhledem k tomu, že psoraleny mohou způsobovat poškození jater u laboratorních zvířat, byla v minulosti vyjádřena obava z hepatotoxicity psoralenu u člověka. Několik velkých studií neprokázalo žádné významné abnormální laboratorní nálezy u pacientů léčených PUVA. Jaterní biopsie po prvním roce léčby taktéž nevykazovala známky hepatotoxicity. Publikované kauzistiky případů hepatitidy během PUVA terapie pravděpodobně neměli kauzální vztah s léčbou.

### FOTOFERÉZA

Extrakorporální fotochemoterapie (EF)–fotoferéza je léčebná metoda, při níž jsou fotosenzibilizované buňky mononukleární frakce z periferní krve (lymfocyty a monocyty) ozářeny UVA zářením a transfundovány zpět pacientovi. K fotosenzibilizaci buněk se používá 8-methoxypsoralen. Cílem metody je snížení počtu atypických (maligních) lymfocytů. Tato léčba se obvykle opakuje ve dvou po sobě následujících dnech ve 2–4 týdenních intervalech. Mechanismus účinku fotoferézy na růst tumoru není zatím zcela vyjasněn. Předpokládá se spoluúčast faktorů, jako uvolňování interleukinů (IL-1, IL-6, IL-8) a tumor nekrotizujícího faktoru alfa, možnost aktivní imunizace foto-inaktivovanými lymfocyty a eliminace patogenních lymfocytů fotodestrukci. Do praxe byla metoda zavedena na začátku 80. let k paliativní léčbě erythrodermické formy kožního T-lymfomu. Kožní nádory nejsou jedinou diagnózou, u níž se EF doporučuje. Vedle chorob onkologických (mycosis fungoides a Sezaryho syndrom) jsou to i další onemocnění, např. sklerodermie, revmatoidní artritida, těžká atopická dermatitida, pemfigus. Vedlejší účinky jsou méně časté a zahrnují přechodnou nevolnost po požití 8-MOP s epizodami hypotenze a vazovagálním reflexem při změnách objemu krve v průběhu léčby.

### FOTODYNAMICKÁ LÉČBA

Fotodynamická léčba (z angl. photodynamic therapy, PDT) je neinvazivní léčebná metoda využívající aktivace fotosenzibi-





lizující látky a viditelného světla k produkci reaktivních kyslíkových radikálů za účelem destrukce cílových (nádorových) buněk.

### Mechanismus účinku

PDT vyžaduje přítomnost tří komponentů – fotosenzibilizátor, zdroj světla a přítomnost kyslíku. Podstatou účinku je více-  
stupňový proces, kdy se nejdříve fotosenzibilizující látka koncentruje v nádorové tkáni, následně je aktivována světlem konkrétní vlnové délky, při aktivaci dochází k uvolňování volných radikálů kyslíku a dalších sloučenin, a posléze dochází jejich vlivem k destrukci tkáně se vznikem apoptózy a nekrózy buněk. Nejčastěji používanými fotosenzibilizátory v dermatologii je kyselina 5-aminolevulová (5-ALA) a kyselina metylaminolevulová (m-ALA). Obě látky jsou tzv. nepřímé fotosenzibilizátory, což znamená, že samy o sobě nejsou fotoaktivní, ale proměňují se na protoporphyrin PpIX, který má fotoaktivní vlastnosti, resp. je schopný aktivace světlem konkrétní vlnové délky. Základní charakteristiky obou fotosenzibilizátorů znázorňuje Tab. 2. Vlnová délka světelného zdroje musí korespondovat s absorpčním spektrem fotosenzibilizátoru, v praxi se používá buď tzv. modré světlo (410–420 nm), nebo červené světlo (630–635 nm). Zdrojem světla může být LED dioda, fluorescenční lampa, laser, v poslední době se rozšiřuje i použití denního světla (daylight PDT). Fotosenzibilizátor se na postiženou oblast nanáší nejčastěji ve formě krému, gelu či náplasti s dostatečným lemem – cca 0,5–1 cm. Následně se ošetřovaná oblast překryje tmavou folií nebo alobalem. Vzhledem k tomu, že k produkci dostatečného množství PpIX je potřeba nějaká doba, je potřeba cca 2,5–3 h počkat (inkubační doba). Po uplynutí této doby je postižené místo ozářeno světlem

příslušné vlnové délky po dobu přibližně 10–20 minut v závislosti na technických parametrech přístroje.

### Indikace a kontraindikace

Indikace fotodynamické léčby jsou zejména nemelanomové kožní nádory, dosud schválenými indikacemi jsou superficiální a nodulární bazocelulární karcinom, m. Bowen a aktinická keratóza. Na tyto diagnózy existuje i léčebný protokol – v případech bazaliomů a m. Bowen se doporučují celkem dvě sezení à týden, v případě aktinické keratózy dostačuje jedno ošetření. Kromě schválených indikací existuje řada tzv. off-label indikací, u kterých chybí jednotný protokol a zkušenosti s touto léčbou jsou pouze na malých souborech pacientů. Patří sem například léčba mycosis fungoides, leishmaniózy, condylomata acuminata, acne vulgaris či psoriázy. Fotodynamická léčba je kontraindikována v případech fotodermatóz (porfyrie), v těhotenství, u epileptiků a u invazivních typů nádorů. Důležitou limitací metody je totiž hloubka efektu, podle současných poznatků je metoda použitelná u nádorů tenčích než 3 mm (podle některých zdrojů < 2 mm), nad 3 mm je efekt PDT velmi sporný.

### Vedlejší účinky

Vzhledem k tomu, že v rámci ošetření kůže metodou PDT dochází i k vzniku lokálního zánětu, můžeme očekávat v místě aplikace erytém, vznik krust a bolestivost. Tyto vedlejší účinky lze zmírnit chlazením, frakcionovaným ozařováním nebo podáním analgetik. Vzácně dochází ke vzniku vředů, jizvení nebo posunům pigmentace.

### RADIOTERAPIE

Radioterapie je terapeutická metoda využívající ozáření nádorové tkáně, přičemž

cílem je zničení nádoru a co nejmenší poškození okolní zdravé tkáně. Radioterapie může snižovat nemocnost pacienta, riziko recidivy a může být i život zachraňující metodou. Moderní radioterapie se využívá buď jako léčba definitivní, adjuvantní nebo paliativní.

### MECHANISMUS ÚČINKU

K radioterapii se dnes používá ionizující záření. Intenzitu jeho biologického účinku ovlivňuje doba expozice, rozložení nádorové tkáně v prostoru a kvalita záření. Podstatou terapeutického efektu je působení záření na DNA. Při průchodu biologickým materiálem (nádorem) dochází při absorpci záření v dané tkáni k ionizaci a excitaci atomů a molekul buněk organismu. Při excitaci se elektron posune na vyšší energetickou hladinu, tj. vzdálí se od jádra. Při ionizaci elektron vyletí z atomu a atom se přemění na kladný ion a elektron. Dochází-li k absorpci energie záření přímo v jádře, hovoříme o přímé ionizaci. Způsobí-li ionizace radiolýzu vody za vzniku radikálů a radikály následně poškodí DNA, dochází k nepřímé ionizaci. Volné radikály dále reagují s molekulami DNA, způsobují zlomy vláken a jsou tedy příčinou poškození. Poškození buněk je tím výraznější, čím je tkáň méně diferencovaná. Radiorezistentní jsou dobře diferencované nádory, radiosenzitivní jsou naopak nádory dediferencované. Mezinárodní jednotka intenzity záření je Gray (Gy). Typická dávka záření v rámci radioterapie je pro kožní malignity u jinak zdravého pacienta cca 35–60 Gy – dodávána obvykle frakcionované (např. 50 Gy ve 20denním intervalu – od pondělí do pátku, v dávce 2,5 Gy/frakce). Ozařování probíhá většinou ambulantně, trvá několik minut a jednotlivé léčebné režimy se obvykle skládají z 10–30 návštěv. Nejčastěji se v dermatologii využívá Buckleyho záření (měkké rtg záření, 30–50 kV), které se resorbuje v kůži do hloubky cca 2–3 mm a lze ho aplikovat v léčbě např. psoriázy nebo chronického ekzému. Dermální léze vyžadují vyšší napětí, cca 100 kV, přičemž velikost dávky a frakcionace závisí na velikosti a histologickém typu nádoru. Vysokoenergetická terapie, využívající  $\delta$ -záření nebo lineární urychlovače, se více než v dermatologii využívá v onkologii k ošetření hluboko uložených nádorů hlavy, trupu, nebo genitálu. Elektronový svazek má oproti rtg záření výhodu šetrnějšího přístupu ke zdravé tkáni a není tolik absorbován kostí nebo chrupavkou.

### INDIKACE

Nejčastější využití radioterapie v dermatologii je v léčbě nemelanomových kož-

Tab. 2 Základní charakteristiky fotosenzibilizátorů

Fotosenzibilizátor	5-ALA	mALA
komerční název	Alacare crm., Ameluz gel, Kerastick, 20% ALA Levulan	Metvixia, Metvix
fotosenzibilizující složka	PpIX	PpIX
léčebné světlo	417, 630	630
zdroj světla	modré/červené světlo	červené světlo
inkubační doba	1–4 h	2–4 h pod okluzí
FDA – indikace	AK	AK, sBCC, m. Bowen
off label indikace	mycosis fungoides, acne vulgaris, fotoaging, leishmanióza, condylomata acuminata a další	



ních nádorů – bazocelulárního a spinocelulárního karcinomu, dále může být léčba zářením uplatněna v léčbě Merkelova karcinomu, Kaposio sarkomu, angiosarkomu, lymfomů i melanomu (lentigo maligna), lze ji využít i k léčbě metastáz. Radioterapie je jako definitivní léčba zvažována např. v případech, kdy by byl chirurgický výkon mutilující nebo velkou zdravotní zátěží pro pacienta. Cílem adjuvantní radioterapie je snížit riziko recidivy, zatímco paliativní radioterapie hraje důležitou roli u pacientů s pokročilým a/ nebo prognosticky nepříznivým stádiem nemoci. Neoadjuvantní radioterapie se využívá ke zmenšení nádoru před základním léčebným výkonem, zpravidla před operací (tzv. předoperační radioterapie). Tím se významně zmenšuje rozsah operačního výkonu. Z nenádorových kožních indikací se radioterapie může využít k léčbě keloidů (rezistentních k aplikaci intralezionálních kortikosteroidů nebo kryolizaci), dále u skleredému či pseudolymfomů. Celotělové ozáření elektrony (total skin electron irradiation, TSEI) se používá např. v léčbě Sézaryho syndromu.

### VEDLEJŠÍ ÚČINKY

Akutní nežádoucí účinky (bezprostředně po ozáření) jsou obvykle minimální, většinou se jedná o erytém a deskvamaci. Systémové vedlejší účinky, jako je únava, nevolnost a zvracení, se nevyskytují. Během léčby je doporučeno zvláčňování kůže aplikací emoliencií. U některých pacientů se objevuje deskvamace v místě

ozáření nebo hemoragické krusty, k jejichž reepitelizaci obvykle dochází 3–4 týdny po ukončení radioterapie. Mezi pozdní účinky radioterapie patří hypo- a hyperpigmentace, teleangiektázie, epidermální atrofie, alopecie nebo atrofie potních žláz. Často se objevují měsíce nebo i roky po ozáření. Vyšší riziko jejich vniku je při překročení celkové dávky 55 Gy, a v případech ozáření větších ploch. Dalším problémem v souvislosti s radioterapií může být vznik chronických nehojících se vředů komplikovaných nekrózou tkáně. Mezi pozdní účinky radioterapie patří i zvýšené riziko vzniku nemelanomových nádorů kůže, např. bazocelulárního a spinocelulárního karcinomu, angiosarkomu nebo maligního fibrózního histiocytomu. Neméně důležitým aspektem jsou kosmetické vedlejší účinky, které mohou výrazně snižovat kvalitu života pacientů.

### VÝHODY A NEVÝHODY RADIOTERAPIE

Radioterapie nabízí výhodu méně invazivního ošetření ve srovnání s chirurgickým výkonem, má nižší riziko jizvení tkáně, je kosmeticky v mnoha případech přijatelnějším řešením (např. u nádorů v centrální části obličeje). Mezi nevýhody metody lze zařadit protražovaný průběh léčby, riziko závažných pozdních vedlejších účinků, zejména nekrózy měkkých tkání a chrupavky. V případě neúspěšné radioterapie může být následný chirurgický výkon vzhledem k poškození tkáně obtížně proveditelný. Některé skupiny pacientů (jedinci s xe-

roderma pigmentosum nebo Gorlinovým syndromem) by neměli být ozářováni vůbec, vzhledem k jejich výrazné predispozici k rozvoji četných a recidivujících karcinomů, často v mladém věku. U invazivních nádorů je preferována excize s adjuvantní radioterapií před radioterapií samotnou.

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

### Literatura:

- BABILAS, P., SCHREML, S., LANDTHALER, M., SZEIMIES, RM.** *Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art.* Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2010, 26, p. 118–132.
- BOLOGNIA, JL.** *Dermatology.* Elsevier Saunders, 2012, p. 2219–2233.
- ETTLER, K.** *Fototerapie v dermatologii.* Dermatol. praxi, 2014, 8, p. 144–148.
- NICOLAIDOU, E., ANTONIOU, C., STRATIGOS, A., KATSAMBAS, AD.** *Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo: a review.* J Am Acad Dermatol, 2009, 60, p. 470–477.
- VOLC-PLATZER, B., HÖNIGSMANN, H.** *Photoimmunology of PUVA and UVB therapy.* In KRUTMANN, J., ELMETS, CA. *Photoimmunology.* Oxford: Blackwell Science, 1995, p. 265–273.
- WEICHTHAL, M., SCHWARZ, T.** *Phototherapy. How does UV work?* Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2005, 21, p. 260–266.

MUDr. Zuzana Sečniková, Ph.D.

e-mail: z.secnikova@gmail.com

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



# Sarkoidóza

Jůzlová K.

Čes. Dermatovenerol., 2016, 6, č. 3, s. 161–163

## SYNONYMA

*Boeckova nemoc, m. Besnier-Boeck-Schaumann*

## SOUHRN

Sarkoidóza je systémové neinfekční zánětlivé granulomatózní onemocnění neznámé etiologie, které postihuje převážně plic. Vzhledem k tomu, že u většiny případů dochází ke spontánnímu ústupu nemoci, není vždy celková léčba nutná. Systémová léčba je indikována v případě progresivního orgánového postižení (plic, lymfatické uzliny) či zohyzďujících kožních změn.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**erythema nodosum • plicní postižení • akutní sarkoidóza • chronická sarkoidóza**

## SUMMARY

*Juzlova, K. Sarcoidosis*

Sarcoidosis is a systemic, non-infectious, inflammatory granulomatous disease of unknown aetiology, which primarily affects the lungs. In most cases, spontaneous remission occurs, which is why systemic treatment is not always necessary. Systemic treatment is indicated in cases of progressing organ damage (lungs, lymph nodes) or disfiguring skin changes.

## KEY WORDS

**erythema nodosum • lung damage • acute sarcoidosis • chronic sarcoidosis**

## DEFINICE

Sarkoidóza je systémové neinfekční zánětlivé granulomatózní onemocnění neznámé etiologie, které postihuje převážně plic. Postižení kůže bývá asi u třetiny nemocných. Nespecifickým projevem na kůži v rámci akutní fáze nemoci může být erythema nodosum. Kožní projevy jsou charakterizovány červenohnědými

až fialovými papulami a plaky na obličeji, rtech, krku, horní polovině zad a končetinách. Až ve 35 % případů mohou být kožní projevy často prvním projevem sarkoidózy.

## HISTORIE

Tuto chorobu poprvé popsal anglický profesor chirurgie sir Jonathan Hutchinson v roce 1875. Kožní formu nemoci popsal francouzský dermatolog Besnier v roce 1889. V roce 1899 Boeck zavedl termín mnohočetný benigní sarkoid.

## EPIDEMIOLOGIE

Vyskytuje se u všech ras a u obou pohlaví. Pro sarkoidózu jsou typické dva vrcholy výskytu, a to mezi 25.–35. rokem a mezi 45.–65. rokem u žen. Celosvětově je největší incidence ve Švédsku (64/100 000) a ve Velké Británii (20/100 000) a nejnižší ve Španělsku a Japonsku (1,4/100 000). Častější počátek choroby byl zaznamenán v zimě a na jaře. Prevalence sarkoidózy v České republice se odhaduje na 60/100 000 a incidence na 3,1/100 000. Mortalita se udává okolo 3–5 % případů, nejčastěji z kardiovaskulárních příčin.

## ETIOPATOGENEZE

Podle některých autorů je považována za autoimunitní onemocnění, jiní zvažují infekční etiologii, nejčastěji mykobakteriovou či virovou infekci, avšak dosud nebyla jednoznačně prokázána. Mezi potenciální antigeny asociované se sarkoidózou patří *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma species*, *Corynebacteria species*, *Propionibacterium acnes*, virus Epstein-Barr, herpes simplex, herpes zoster, HHV 6 a HIV. Z neinfekčních agens je zvažován titanový, železný nebo křemičitý minerální prach, dále hliník či zirkon z kosmetiky, dermální výplně nebo tetování. Na etiopatogenezi se pravděpodobně podílí souhra infekčního agens, vlivů vnějšího prostředí a genetické predispozice (HLA-1, HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DRB1 nebo HLA-DQB1).

Působením neznámého antigenu dojde ke vzniku buněčné imunitní odpovědi

a následně k rozvoji zánětlivé reakce. Antigen je zachycen makrofágy a předán T-lymfocytům (subpopulace CD4+ Th1). Makrofágy se mění v epiteloidní a mnohojaderné buňky. Akumulací transformovaných makrofágů a T-lymfocytů vznikají granulomy, které se mohou vytvořit v různých orgánech a tkáních. U sarkoidálního granulomu dochází k fibrinoidní nekróze s resorpcí nebo vznikem hyalinní fibrózy. Zvýšená produkce Th1 cytokinů, jako je interleukin 2, interferon-gama, a zvýšená produkce TNF-alfa makrofágy způsobují stimulaci B-lymfocytů a vznik hypergammaglobulinémie. V etiopatogenezi se také uplatňuje interleukin 12 produkovaný Th17 lymfocyty.

## KLINICKÝ OBRAZ

Na kůži se v časně fázi mohou objevit nespecifické změny, nejčastěji erythema nodosum. Mezi specifické projevy nemoci patří červenohnědé až fialové papuly a plaky na obličeji, rtech, krku, horní polovině zad a končetinách. Při vitropresi mají léze barvu jablečného želé. Papulózní forma je nejčastějším projevem kožní sarkoidózy u černé rasy. Velikost jednotlivých papul bývá kolem 2–6 mm.

V rámci plakové či nodulární formy (Obr. 1–3) se na kůži vyskytují indurované kruhové či oválné plaky, tzv. anulární ložiska. Tyto kožní změny jsou asociovány s perzistujícím plicním postižením. Jako lupus pernio jsou označovány lividní papuly až plaky na obličeji, nejčastěji na nose, ve tvářích a na uších, které připomínají oznošeniny. Častěji se vyskytuje u afroamerických žen. Tato varianta bývá sdružená s postižením horních cest dýchacích a má relativně horší prognózu (perzistující sarkoidóza s extenzivní infiltrací plic a fibrózou, chronickou uveitidou a postižením kostí).

Kožní léze tvořené prominujícími teleangiectáziemi se nazývají angiolupoid.

Kožní projevy sarkoidózy se můžou tvořit v jizvě a tato forma může být jediným kožním projevem při systémovém postižení. Subkutánní forma (Obr. 4–7), označovaná jako Darierova-Roussyho nemoc, je charakterizovaná vznikem nebolestivých





Obr. 1, 2, 3 Nodulární forma sarkoidózy

pohyblivých podkožních uzlů bez epidermálních změn.

U pacientů se sarkoidózou lze pozorovat paličkovité prsty, subungvální hyperkeratózu a onycholýzu. Mezi méně časté kožní projevy nemoci řadíme hypopigmentace, ichtyózu, alopecii, diskretní mikropapulózní formu, erythrodermi, erythema exsudativum multiforme či verukózní plaky. Z celkových příznaků se u pacientů mohou objevit horečky, únava, úbytek hmotnosti a noční pocení. Plicní postižení probíhá většinou bez příznaků a prokáže se většinou až při rentgenologickém vyšetření. Podle rentgenologického nálezu rozlišujeme několik stadií nemoci: stadium 0 – bez hilové lymfadenopatie a plicních infiltrátů, stadium I – bilaterální hilová lymfadenopatie, stadium II – bilaterální hilová lymfadenopatie s plicními infiltráty, stadium III – bez hilové lymfadenopatie s plicními infiltráty, stadium IV – plicní fibróza s průkazem voštiny, retrakce hilů, bul, cyst a emfyzému. Později si pacienti stěžují na dušnost, kašel a bolest na hrudi. Z dalších orgánů může sarkoidóza postihnout lymfatické uzliny, slezinu, ledviny, oči, pohybové ústrojí, centrální nervovou soustavu, gastrointestinální trakt a srdce. Mezi systémové nemoci asociované se sarkoidózou patří dermatomyozitida, pyoderma gangrenosum, progresivní systémová skleróza, systémový lupus erythematos, vitiligo, Wegenerova granulomatóza, Sjögrenův syndrom, diabetes mellitus, ulcerózní kolitida, biliární cirhóza, autoimunitní tyreoiditida, polycythaemia vera, perniciózní anémie, kožní lymfom a B-lymfatická leukémie.

### SYNDROMY ASOCIOVANÉ SE SARKOIDÓZOU

Blauův syndrom je charakterizován familiárním výskytem sarkoidálních granulomů v kůži, očích a kloubech. Jako Heerfordtův syndrom je označován chronický bilaterální zánět průušní žlá-

zy, s parézou lícního nervu a uveitidou. Z celkových příznaků může být přítomna teplota.

Pro Jünglingův syndrom neboli ostitis multiplex cystoides je typický nálezy cyst v distálních článcích prstů.

### HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

V mikroskopickém obraze jsou patrné nekazeifikující dobře ohraničené granulomy nazývané „nahé granulomy“, neboť epiteloidní buňky tvořící granulom jsou obklopeny malým počtem lymfoidních buněk. Granulomy se nachází v dermis a subcutis. Uvnitř mnohojaderných buněk lze nalézt kulatá namodralá Schaumannova tělíska a hvězdicovitá eozinofilní asteroidní tělíska.

### KLASIFIKACE

Nespecifické projevy (erythema nodosum) x specifické projevy:

Papulózní forma (malouzlová)

Nodulární forma (plaková, velkouzlová)

Angiolupoid

Lupus pernio

Sarkoidóza v jizvě

Podkožní sarkoidóza (Darier-Roussy)

### PRŮBĚH

Tuto chorobu lze rozdělit z hlediska průběhu na akutní a chronickou formu. Do obrazy akutní sarkoidózy řadíme Löfgrenův syndrom, jehož součástí bývají febrilie, altralgie, erythema nodosum a bilaterální hilová lymfadenopatie. Dále se u pacientů s akutní sarkoidózou může vyskytovat konjunktivitida a uveitida. Akutní sarkoidóza mívá dobrou prognózu, až u 80 % pacientů může dojít ke spontánní remisi do 2 let nebo může přejít do chronické formy.

Chronická sarkoidóza má pozvolný průběh a je charakterizována postupně a nenápadně nastupujícími respiračními i jinými

orgánovými příznaky. Probíhá minimálně dva roky a může postihnout různé orgány, nejčastěji plíce, lymfatické uzliny a slezinu, dále mohou být postiženy ledviny, oči, kůže, pohybové ústrojí, centrální nervová soustava, gastrointestinální trakt a srdce. Sarkoidóza může probíhat také asymptomaticky.

### VYŠETŘENÍ

V laboratorním nálezu bývá vysoká sedimentace, zvýšené CRP, dále zvýšené cirkulující imunokomplexy a často také hypergamaglobulinémie. V krevním obraze můžeme pozorovat eozinofilii, anémii, leukopenii, lymfopenii a snížený poměr cirkulujících lymfocytů CD4+, CD8+. V biochemickém vyšetření krve může být patrná elevace alkalické fosfatázy, hyperurikémie, hyperkalcémie, v moči může být hyperkalciurie. Za ukazatel aktivity a rozsahu onemocnění se považuje zvýšená sérová hladina angiotenzin konvertujícího enzymu (SACE), přítomná až u 60 % nemocných, a sérová hladina receptoru pro IL-2 (sIL-2R), které se též používají k hodnocení úspěšnosti terapie. Až 30 % pacientů má pozitivní ANA protilátky.

Vzhledem k tomu, že při sarkoidóze se nejčastěji vyskytuje postižení plic, je vhodné provést rtg či CT vyšetření hrudníku, které by mohlo prokázat hilovou nebo paratracheální lymfadenopatii a infiltráty v plicích. Funkční vyšetření plic může znamenat restriční nemoc.

Rentgenologické vyšetření drobných kostí ruky a zápěstí se provádí k vyloučení cystických útvarů v kostech.

### DIAGNOSTIKA

Diagnostika je založena na klinickém a histopatologickém obraze. Diagnóza může být podpořena laboratorním nálezem. Vždy je nutno vyloučit jiné orgánové postižení.



Obr. 4, 5, 6, 7 Subkutánní forma sarkoidózy

## DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA KOŽNÍCH PROJEVŮ

Do diferenciální diagnostiky kožní projevů sarkoidózy zahrnujeme granuloma annulare, necrobiosis lipoidica, granuloma faciale, lupoidní rosaceu, tuberkulózu či kožní lymfom. Lupus pernio může připomínat hypertrofickou či keloidní jizvu. Při výskytu anulárních lézí zvažujeme v diferenciální diagnostice erythema annulare centrifugum, urtikarií či erythema marginatum. V případě postižení nehtů je nutné vyloučit psoriázu, onychomykózu či lichen planus.

## TERAPIE

Při lokalizované formě jsou upřednostňovány silné topické kortikoidy, často aplikované v okluzi či intralezionálně. Jinou variantou je místní léčba takrolimem. Vzhledem k tomu, že u většiny případů dochází ke spontánnímu ústupu nemoci, není vždy celková léčba nutná. Systémová

léčba je indikována v případě progresivního orgánového postižení (plicí, lymfatické uzliny) či zohyzďujících kožních změn. Lékem první volby jsou kortikosteroidy. Je doporučován např. prednison v iniciační dávce 20–40 mg denně. Většinou po 4–6 týdnech lze dávku postupně snížit na udržovací dávku 5–10 mg denně.

Mezi léky druhé volby patří antimalarika, metotrexát, azathioprin, cyklofosamid, mykofenolát mofetil či inhibitory TNF-alfa. Tyto léky jsou indikovány jednak v kombinaci s kortikosteroidy za účelem snížení jejich dávky, jednak samostatně v případě sarkoidózy nereagující na systémové podání kortikosteroidů. Antimalarika a metotrexát jsou léky druhé volby, které se používají v léčbě kožní formy sarkoidózy nejdéle a vykazují velmi dobrou účinnost.

Anti-TNF preparáty, infliximab a adalimumab, jsou účinnou možností v léčbě sarkoidózy nereagující na kortikosteroidy a jiné léky druhé volby. Dobrou účinnost vykazují především v léčbě lupus pernio.

Etanercept není v léčbě sarkoidózy doporučován, protože vykazuje menší účinnost než infliximab nebo adalimumab.

Jinou variantou jsou léky s antimikrobiálním účinkem jako minocyclin či antimykobakteriální preparáty, které mohou být účinné při podezření na infekční agens. Thalidomid, cyklosporin nebo alopurinol lze použít jako léky třetí či čtvrté volby nebo v případě, že ostatní preparáty nejsou tolerovány. V několika sériích případů prokázaly účinnost v léčbě sarkoidózy, avšak chybí prověření většími klinickými studii.

## PROGNOZA

Kožní projevy mají prognostický význam. Erythema nodosum a makulopapulózní exantémy značí obvykle lepší prognózu – s remisí systémového onemocnění do dvou let, ovšem plaky, a zejména lupus pernio bývají přítomny u chronického průběhu onemocnění a jejich terapie bývá svízelná, neboť příliš neodpovídají na konvenční terapii.

## Literatura

- BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., RAPINI, RP.** *Dermatology*, 3<sup>rd</sup> edition: Elsevier, 2012.
- CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J.** *Kožní změny u interních onemocnění*. 1. vyd. Praha: Grada, 2010.
- DASTOORI, M., FEDELE, S., LEO, JC., et al.** *Sarcoidosis – a clinically orientated review*. J Oral Pathol Med, 2012 Jul 28. doi: 10.1111/j.1600-0714.2012.01198.x.
- GOLDSMITH, L., KATZ, S., GILCHREST, B., et al.** *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8<sup>th</sup> edition, 2 Volume set, McGraw-Hill Education, 2012.
- JŮZLOVÁ, K., VAŇOUSOVÁ, D., VOTRUBOVÁ, J., et al.** *Febrilie nejasné etiologie*. Čes Dermatoven, 2012, 2, s. 257–259.
- KATSAMBAS, A., LOTTI, T., DESSINIOTI, C., et al.** *European Handbook of Dermatological Treatments*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2015. 3<sup>rd</sup> edition, p. 845–857.
- MAŇÁ, J., MARCOVAL, J.** *Skin manifestations of sarcoidosis*. Presse Med, 2012;41(6 Pt 2):e355–74.
- MARCOVAL, J., MAŇÁ, J., RUBIO, M.** *Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: relationship to severity and chronicity of disease*. Clin Exp Dermatol, 2011, 36, p. 739–44.

MUDr. Kateřina Jůzlová, Ph.D.

e-mail: katerina.juzlova@gmail.com

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



# Syndrom ruka-noha-ústa (Hand, Foot, and Mouth Disease – HFMD)

Langerová E.

Vašků V.

Čes. Dermatovenerol., 2016, 6, č. 1, s. 161–166

## SOUHRN

Syndrom ruka-noha-ústa (Hand, Foot, and Mouth Disease – HFMD) je akutní virové onemocnění způsobené enteroviry, nejčastěji lidským enterovirem 71 (HEV71), často doprovázeným neurologickými komplikacemi, a Coxsackie virem 16 (CVA16), kdy průběh bývá nekomplikovaný. Onemocnění je vysoce infekční, přenos je kapátkami a orofekálně, nejčastěji nepřímo cestou. Postiženi jsou v převážné většině děti do pěti let věku, ale mohou být postiženi i dospělí. V našich mírných klimatických podmínkách se objevuje sezónně od pozdního jara do časněho podzimu, průběh bývá nekomplikovaný a onemocnění samo odezní do 7–10 dní. Hlavním projevem je makulovezikulární exantém na dlaních a ploskách a enantém v dutině ústní. Terapie tohoto onemocnění je symptomatická. Epidemiologicky závažný je vzrůst incidence HFMD způsobených HEV 71 v jihovýchodní Asii. Laboratorně je testována vakcína proti HEV71.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**syndrom ruka-noha-ústa • enteroviry  
• lidský enterovirus 71 • Coxsackie  
virus 16 • makulovezikulární  
exantém a enantém • neurologické  
komplikace • symptomatická terapie**

## SUMMARY

*Langerova, E., Vasku, V. Hand, Foot, and Mouth Disease (HFMD)*

Hand, Foot, and Mouth Disease (HFMD) is an acute viral infection caused by enteroviruses, commonly Human Enterovirus 71 (HEV 71), which might be associated with neurological complications, and Coxsackievirus 16 (CVA16), which is normally without major complications. This disease is highly contagious, transmis-

sion is by droplets or oro-fecally, mainly by indirect contact. HFMD affects mainly children up to 5 years old, but adults might be infected as well. In our mild climatic conditions HFMD appears seasonally, from late spring to early summer and the course of the disease is hardly with any serious complications and is self limited up to 7-10 days. Major clinical symptoms are maculo-vesicular exanthem and enanthem in oral cavity. Therapy is supportive. Epidemiological highlight is on the increase of HEV71 HFMD in Southeast Asia. Vaccination against HEV71 is laboratory tested nowadays.

## KEY WORDS

**Hand, Foot, and Mouth Disease •  
enteroviruses • Human Enterovirus 71  
• Coxsackievirus 16 • maculo-  
vesicular exanthem and enanthem  
• neurological complications  
• supportive treatment**

Syndrom ruka-noha-ústa (Hand, Foot, and Mouth Disease – HFMD) je ve většině případů benigní, samoodeznívající akutní virové onemocnění způsobené vysoce nakažlivými enteroviry a projevující se makulovezikulárním exantémem v predilekční lokalizaci, kterou jsou dlaně, plosky, dutina ústní a periorální oblast. Podle mezinárodní klasifikace nemocí (MKN 10) je zařazen pod diagnózu B08.4 Enterovirová vezikulární stomatitida s exantémem. První případ syndromu ruka-noha-ústa byl popsán v roce 1957 na Novém Zélandu. Coxsackie virus A16 (CVA16) jako původce HFMD byl poprvé identifikován v roce 1958 v Kanadě. Lidský enterovirus 71 (Human Enterovirus 71 – HEV71) byl nalezen v roce 1969 v Kalifornii ve vzorcích stolice kojenců trpících non-HFMD encefalitidou a vztah mezi HFMD a HEV 71 byl až následně potvrzen v roce 1973 v Japonsku a Švédsku.<sup>(1)</sup>

## KLINICKÝ OBRAZ

Inkubační doba tohoto onemocnění je 3–7 dní.<sup>(2)</sup> Začíná krátkou prodromální fází trvající zhruba 12–36 hodin, při které se mohou objevit subfebrilie až febrilie (průměrná teplota 38,3 °C trvá 2–3 dny), nechuť, nevolnost, bolesti břicha, průjem, bolest v krku, kašel a zduření regionálních lymfatických uzlin.<sup>(3, 4)</sup> Následně dochází k rozvoji nejprve makulózního, poté vezikulárního enantému na bukalní sliznici, dásních, patře a jazyku. Jednotlivé puchýřky jsou velké 2–3 mm, vznikají na erytémové spodině a časně exulcerují, výsev je bolestivý a omezuje v příjmu potravy a tekutin. Pro HFMD je typický erytemato-papulo-vezikulární exantém na dlaních a ploskách, dále mohou být postiženy hrany dlaní, plosky a prstů, dorza rukou a nohou, kolena, hýždě, genitál a periorální oblast. Nejprve se v těchto lokalizacích vytvoří makulózní exantém. Na erytémových makulách velkých 2–3 mm se následně mohou tvořit centrálně číré oválné puchýřky, které poté mohou pustulovat.<sup>(1, 3)</sup> Nejčastěji bývají postiženy dlaně, dále plosky. V těchto lokalizacích se silnější kůží se viditelné puchýře



Periorální exantém



Dlaň



Dorzum ruky



Ploska



Dorzum nohy



Plosky



Dlaně

## INCIDENCE, PREVALENCE

HFMD nejčastěji postihuje malé děti (95 % do pěti let věku), ale postižení mohou být i adolescenti a dospělí.<sup>(4)</sup> Vzhledem k vysokému riziku dehydratace má onemocnění nejzávažnější průběh u dětí v prvních dvou týdnech života.<sup>(2)</sup> Není rozdíl v prevalenci v závislosti na rase a pohlaví. Rizikovou populací jsou ženy v prvním trimestru těhotenství, kdy při infekci enterovirem může dojít k potratu anebo růstové retardaci plodu.<sup>(3)</sup> V mírných klimatických podmínkách se onemocnění vyskytuje nejintenzivněji od konce jara do časného podzimu.<sup>(2)</sup>

## ETIOLOGIE

HFMD je akutní virové onemocnění, jehož původcem jsou některé viry ze skupiny enterovirů (rod *Enterovirus*, čeleď *Picornaviridae*). Hlavními patogenetickými viry jsou Coxsackie viry skupiny A a B (CVA16), které způsobují onemocnění spíše s lehkým nekomplikovaným průběhem, a lidským enterovirem 71 (HEV71), jehož epidemie jsou častější v oblasti jihovýchodní Asie a průběh bývá doprovázen výše zmíněnými komplikacemi s celkovou alterací zdravotního stavu a může končit až letálně.<sup>(2)</sup> Příčina postižení centrálního nervového systému při infekci HEV71 není zatím známa, předpokládá se existence specifického HEV71 receptoru v neuronech.<sup>(1)</sup> Nejčastější sérotypy Coxsackie virů způsobujících HFMD jsou ze skupiny A - A16, dále A4-A7, A9, A10 - a ze skupiny B - B1-3 a B5.<sup>(1, 4)</sup> HEV71 je RNA virus se čtyřmi kapsidami - VP1, VP2, VP3 a VP4; ty jsou důležité pro integraci viru do lidských buněk, přičemž nejvíce patogen-

nemusí tvořit a klinicky jsou v oblasti rukou a nohou častěji patrné pouze erytemové makuly.<sup>(1)</sup> Tento exantém spontánně regreduje v průběhu 7-10 dní.<sup>(2)</sup> V roce 2014 byl popsán v Edinburhu u osmi dětí atypický vezikulární exantém, klinicky připomínající eczema herpeticum a postihující více než 10 % tělesného povrchu, sérologicky však nebyla prokázána přítomnost viru herpes simplex ani varicella zoster, ale enterovirus Coxsackie virus A6 (CVA6), potvrzující diagnózu atypického HFMD.<sup>(5)</sup> V případě těžkého průběhu v oblasti dlaní a plosky, kdy jsou zasaženy i nehty, může dojít i k následné onychomáděze.<sup>(4)</sup>

## KOMPLIKACE

Nejčastější komplikací HFMD je riziko dehydratace pacienta při febriliích a enantému v dutině ústní. HFMD způsobené Coxsackie viry mohou ojediněle vyvolávat aseptické meningitidy.<sup>(6)</sup> Častěji se vyskytují komplikace při HFMD vyvolaném HEV71. Nejčastější komplikace jsou neurologické: polio-like syndrom, aseptická

meningitida, encefalitida, encefalomyelitida, akutní cereberální ataxie, akutní transverzální myelitida, syndrom Guillain-Barré a benigní intrakraniální hypertenze.<sup>(6)</sup> Nejzávažnější neurogenní komplikací je postižení mozkového kmene, kdy při rozvoji zánětu v oblasti prodloužené míchy, Varolova mostu, dochází ke vzniku neurogenního plicního edému s mortalitou až 80 %. Neurologické postižení se může projevit bolestmi hlavy, zatuhnutím krku, podrážděností, letargií, ospalostí, mdlobami, kómatem, svalovou slabostí až kompletní parézou končetin. Mezi další komplikace HFMD způsobené HEV71 patří autonomní dysfunkce jako neurogenní měchýř, nespavost, zvýšené pocení, nevysvětlitelné přechodné hyperglykémie. Dále může být postižen i kardiopulmonální systém, ve smyslu nezvratného srdečního selhávání, plicního edému a pneumonií.<sup>(1, 3)</sup> Klinicky pátráme po atypických fyzikálních změnách, jako jsou tachykardie, tachypnoe, hypotenze, hypertenze, krvácení z trávicího ústrojí, náhlý neurologický deficit, leukocytóza a zvracení.<sup>(1)</sup>





ní je VP1. Proto by právě tato kapsida byla vhodným cílovým antigenem pro tvorbu vakcín. Problémem je vysoká genetická variabilita VP1, podle které je HEV71 dále rozdělen do genetických skupin (A, B, C a D) a ty dále na podskupiny (B 0-5, C1-5).<sup>(1)</sup>

### EPIDEMIOLOGIE

Přenos HFMD je jak horizontální přímou cestou, tedy z člověka na člověka, tak i nepřímou cestou pomocí kontaminovaných předmětů. Přímý přenos je nejčastěji kapénkovou nebo orofekální cestou. Infekční jsou sliny a sekrety z nosu a dutiny ústní, tekutina obsažená v puchýřcích, pokud jsou přítomny, a stolice. Dále je možný vertikální přenos z matky na plod, rizikový zejména v průběhu prvního trimestru. Pacient je infekční zhruba v průběhu prvního týdne, ale viry se dále z těla vylučují i několik týdnů po odeznění HFMD. U některých lidí mohou enterovirové infekce probíhat asymptomaticky, bez rozvoje symptomatologie HFMD, ale i tito nakažení jsou pro vnímavější jedince potenciálním zdrojem infekce. Reinfekce je možná, ochranné protilátky se tvoří pouze proti danému patogennímu agens, HFMD tedy lze onemocnět opakovaně, avšak jiným sérologickým typem enteroviru.<sup>(2, 4)</sup> V našem mírném klimatickém pásmu se onemocnění objevuje sezónně s maximem výskytu od pozdního jara do časného podzimu. Od roku 1997 se objevují periodické epidemie za 2-3 roky na území jihovýchodní Asie, respektive v zemích tzv. západního pacifického regionu Světové zdravotnické organizace (World Health Organization - WHO) zahrnující Vietnam, Čínu, Hongkong, Macao, Japonsko, Koreu, Singapur, Malajii, Kambodžu, Thajsko a Tchajwan.<sup>(2)</sup> V těchto zemích převažují v průběhu 21. století infekce vyvolané HEV 71, v Číně bylo 86,5 % HFMD způsobeno HEV71 a 6,9 % CVA16.<sup>(3)</sup> V roce 2015 bylo v Číně hlášeno 2014 999 případů HFMD, z toho 124 úmrtí s maximem výskytu od května do srpna.<sup>(7)</sup> Výskyt HFMD je, vzhledem k tomu, že toto onemocnění není hlášeno v rámci databáze infekčních nemocí Evropského centra pro kontrolu nemocí a v EPIDATu, skryto pod různými diagnózami, není bohužel v České republice ani v Evropě přesně znám. Zaznamenány jsou většinou pouze ojedinělé epidemie v rámci výchových zařízení.<sup>(2)</sup>

### DIAGNOSTIKA

Stanovení diagnózy je založeno na typickém klinickém obraze a fyzikálních obtížích pacienta, bez potřeby dalších vyšetření. K určení patogenu je možná kvantitativní polymerázová řetězová reakce v reálném čase (Real-Time Polymerase Chain Reaction, RT-PCR), přičemž ta je považována za primární způsob sérotypizace enterovirů. Další možností je kultivace stolice, výtěru z krku nebo tekutiny z puchýře. Nejlépe se kultivuje vzorek stolice, kde viry přetrvávají nejdéle, nebo průkaz IgM protilátek pomocí ELISA.<sup>(1)</sup> V případě provedení probatorní excize nacházíme histologicky intraepidermální puchýř obsahující neutrofile a eozinofily. Přilehlá epidermis vykazuje znaky retikulární degenerace s variabilním intra- a intercelulárním edémem. V dermis nacházíme smíšený zánětlivý infiltrát.<sup>(3)</sup> Diferenciálnědiagnosticky zvažujeme ekzema herpeticatum, plané neštovice, impetigo, erythema exudativum multiforme, Gianottiho-Crostiho syndrom, Kawasakiho syndrom, herpangínu, herpetickou gingivostomatitidu, epidermolysis bullosa, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxickou epidermální nekrolýzu, pemphi-gus vulgaris a jizvící pemfigoid.<sup>(1, 6, 8)</sup>

### TERAPIE

Terapie je v případě nekomplikované HFMD pouze symptomatická. Nutná je důsledná rehydratace a – je-li potřeba – antipyretická a analgetická terapie. V případě bolestivých erozí v dutině ústní lze použít lokální anestetika ve formě gelů. Vzhledem k možnému rozvoji neurologické symptomatologie a dalších možných komplikací včetně kardiálního selhání je důležité sledování pacienta. Prevencí onemocnění jsou důsledná hygiena a omezení blízkého kontaktu s pacienty v akutní fázi infekce.<sup>(2, 4, 6)</sup> Cílená antivirová terapie dosud není k dispozici. Důležitým krokem ve vývoji vakcín proti HEV71 bylo objevení kapsidy VP1, proti níž vyvinuté monoklonální protilátky třídy IgM mají v laboratorních podmínkách při pokusech na myších slibné výsledky.<sup>(1)</sup>

### ZÁVĚR

HFMD byla dlouhá léta vnímána jako nekomplikovaná samoodeznívající infek-

ce, proto byly výzkum a hlášení tohoto onemocnění podhodnoceny. Byly známy pouze ojedinělé případy způsobené ve valné většině coxsackieviry, následně od se roku 1997 začaly v oblasti jihovýchodní Asie periodicky objevovat infekce HFMD vyvolané HEV71 s těžkými, zejména neurologickými komplikacemi, a postupně procentuálně převýšily jako patogen infekce vyvolané CVA16. Proto i vzhledem ke zvýšenému cestovnímu ruchu v těchto destinacích je vývoj vakcín proti sérotypu HEV71 žádoucí.<sup>(1, 2)</sup>

Tato problematika byla prezentována jako kazuistika ve formě posteru na 4. brněnském dermatologickém dnu Antonína Trýba, 28. 11. 2014.

Fotodokumentace archiv I. DVK FNUSA v Brně.

Prohlášení: autoři v souvislosti s tématem nemají střet zájmů.

### Literatura

1. SARMA, N. *Hand, foot and mouth disease: Current scenario and Indian perspective*. Indian J Dermatol Venerol Leprol, 2013, 79, p. 165-175, dostupný z: [www.ijdv.com/text.asp?2013/79/2/165/10763.1](http://www.ijdv.com/text.asp?2013/79/2/165/10763.1)
2. FABIÁNOV, K., RAINETOVÁ, P. *Onemocnění ruka-noha-ústa (Hand, Foot, and Mouth Disease - HFMD)*. Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ, Praha), 2012, 21, p. 241-242.
3. GRAHAM, BS. *Dermatological Manifestation of Hand-Foot-and-Mouth Disease*. 2015, dostupný z: [www.emedicine.medscape.com/article/1132264-overview](http://www.emedicine.medscape.com/article/1132264-overview).
4. RESL, K., RESLOVÁ, M. *Dětský syndrom ruka-noha-ústa*. Pediatr. praxi, 2015, 16, s. 256-258.
5. SINCLAIR, C., GAUNT, E., SIMMONDS, P., et al. *Atypical hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection*, Edinburgh, United Kingdom, January to February 2014. Eurosurveill, 2014, 19, p. 20745, dostupný z: [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20745](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20745).
6. NERVI, SJ. *Hand-Foot-and- Mouth Disease*. 2015, dostupný z: [www.emedicine.medscape.com/article/218402-overview](http://www.emedicine.medscape.com/article/218402-overview).
7. *Surveillance summary in Western Pacific Region - Hand, Foot, and Mouth Disease Situation*. Update Number 479, 13 January 2016, dostupný z: [www.WHO.int](http://www.WHO.int).
8. MACHOVCOVÁ, A. *Diferenciální diagnostika projevů na rtech - část I*. Dermatol praxi, 2010, 4, s. 15-20.

MUDr. Eliška Langerová, prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.  
e-mail: [eliska.langerova@gmail.com](mailto:eliska.langerova@gmail.com)

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



# Kožní změny v graviditě

Rob F.

Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2016, 6, č. 3, s. 167–176

## SOUHRN

U gravidních žen dochází jak k fyziologickým, tak i patologickým změnám kůže a jejich adnex. Ty mohou mít výrazný vliv na kvalitu života žen v průběhu těhotenství, některé choroby však mohou představovat i riziko pro plod. V těchto případech je nutný zvýšený dohled nad průběhem gravidity. Stanovení správné diagnózy je nutné i pro zahájení dostatečně účinné, ale pokud možno bezpečné terapie. Pokud se objeví kožní obtíže u gravidní ženy, měl by pacientku vždy vyšetřit dermatolog a v součinnosti s ošetřujícím gynekologem by měli společně další postup konzultovat.

## KLÍČOVÁ SLOVA

gravidita • kožní změny • chronické dermatologické choroby

## SUMMARY

Rob, F., Hercogova, J. *Skin changes in pregnancy*

During pregnancy both physiological and the pathological changes of the skin can occur. These changes can have a significant impact on the quality of life of women during the pregnancy and some diseases may also pose a risk for the fetus. In such cases close follow-up is needed during the whole pregnancy. Making the correct diagnosis is necessary to start effective but safe treatment. If pregnant women experience any skin problem she should be always examined by a dermatologist and together with gynecologist they should consult the next steps.

## KEY WORDS

pregnancy • skin changes • pregnancy dermatoses • therapy

## ÚVOD

Na podkladě hormonálních, metabolických a imunologických změn může docházet u gravidních žen jak k fyziologickým, tak i patologickým změnám kůže a jejich adnex. Ty mohou mít výrazný vliv na kvalitu

života žen v průběhu těhotenství, některé choroby však mohou představovat i riziko pro plod. V těchto případech je nutný zvýšený dohled nad průběhem gravidity, ideálně ve spolupráci gynekologů, dermatologů a dalších specialistů, tak aby případné komplikace byly včas odhaleny. Lékaři by se vždy měli snažit minimalizovat subjektivní obtíže pacientek, neboť i velmi intenzivní dlouhodobý pruritus matky může mít výrazný negativní vliv na graviditu.

## FYZIOLOGICKÉ ZMĚNY KŮŽE A KOŽNÍ ADNEX V GRAVIDITĚ

### ZMĚNY PIGMENTACE

Hyperpigmentace jsou nejčastější fyziologickou změnou v graviditě, objevují se téměř u 90 % žen.<sup>(1)</sup> U žen tmavšího fototypu (typ III-IV) se v průběhu gravidity hyperpigmentace objevují prakticky vždy a jsou také více vyjádřené oproti pacientkám se světlým fototypem.<sup>(1)</sup> Hyperpigmentace v graviditě vznikají na podkladě zvýšení aktivity melanocyty stimulujícího hormonu (MSH) a vyšší hladiny estrogenu, svoji roli v tomto ději má však také elevace hladiny progesteronu.<sup>(2)</sup> U pacientek lze v praxi pozorovat zpravidla difúzní hyperpigmentace, nejvíce jsou změny patrné v maximálně pigmentovaných částech kůže – areoly, bradavky, genitál, axily a okolí pupku.<sup>(3, 4)</sup> Typickým obrazem u většiny gravidních je tmavnutí lineae alba až k symfýze – **linea nigra**.<sup>(5)</sup> **Melasma (chloasma)** jsou ohraničené hyperpigmentace vznikající v solární lokalizaci (obličej, krk, předloktí) na podkladě genetické predispozice, zvýšené hormonální aktivity v graviditě a expozice UV záření. Melasma se objevuje v průběhu těhotenství u více než 2/3 žen, nejčastěji na tvářích, u některých pacientek může docházet i k hyperpigmentaci jizev.<sup>(4, 6)</sup> Typicky lze pozorovat vznik melasmatu v průběhu druhého trimestru. Po porodu hyperpigmentace zpravidla regredují, perzistence i po graviditě je vzácná. Velmi vzácnou jednotkou je získaná dermální melanocytóza, která se objevuje hlavně u asijských žen.<sup>(7)</sup> Tato jednotka je histopatologicky charakterizována intradermální

proliferací vřetenovitých ložisek melanocytů.<sup>(8)</sup> Klinicky léze imponují jako hnědé či namodralé makuly nejčastěji na obličejí a končetinách, podle toho, zda je pigment uložen v povrchové nebo hluboké dermis. V literatuře byl popsán i vzácný případ, kdy na podkladě dermální melanocytózy vznikl maligní melanom.<sup>(9)</sup>

V průběhu těhotenství může docházet k relativnímu zvětšování pigmentových névů na trupu a dolních končetinách. Tento jev vzniká na podkladě roztahování kůže gravidní pacientky, a to zvětšováním její plochy s rostoucím břichem a při vzniku otoků dolních končetin v průběhu těhotenství. V některých případech dochází ke spontánnímu ztmavnutí pigmentových névů výše zmíněnou vyšší aktivitou MSH.<sup>(10)</sup> Jakékoliv jiné změny pigmentových névů nejsou fyziologické, a pokud se objeví, je nutné vyšetření dermatovenerologem, ideálně s využitím digitálního dermatoskopu.

### ZMĚNY VLASŮ

Během těhotenství vlivem zvýšené metabolické aktivity a hormonů dochází ke zrychlení růstu kožních adnex včetně vlasů. Tyto změny jsou způsobeny prodloužením anagenní fáze růstu vlasu. Kromě rychlejšího růstu může docházet i ke ztluštění vlasů, což mohou ženy pozorovat zvýšením objemu svých vlasů, podstata tohoto procesu však zatím nebyla plně objasněna.<sup>(11)</sup> Tento stav se upravuje zpravidla několik měsíců po těhotenství, kdy se velká část vlasů dostane do katagenní fáze a dojde k jejich difúznímu výpadu (**telogenní efluvium**). Ve vzácných případech může tento difúzní výpad vlasů přetrvávat měsíce.<sup>(1)</sup> Zhoustnutí ochlupení je v graviditě časté a upravuje se taktéž po několika měsících od porodu.

### ZMĚNY NEHTŮ

U některých žen se mohou v průběhu gravidity objevit i změny nehtů. Nehty v graviditě mohou být měkké a křehké. Nejčastěji lze pozorovat leukonychia, podnehtové hyperkeratózy a distální onycholýzu.<sup>(4)</sup> Vzhledem ke spontánní úpravě většiny těchto změn po porodu a pouze minimálnímu efektu případné terapie není léčba nutná. Pokud dochází k per-





zistenci nálezu i po porodu, je vhodné vyloučit některé z onemocnění nehtů – psoriázu, lichen planus či onychomykózu. Tranzientní longitudinální melanonychia jsou hyperpigmentace nehtů, které spontánně regredují po těhotenství. V případě, že se tato hyperpigmentace objeví, může recidivovat při dalších graviditách.<sup>(1)</sup>

### ZMĚNY VE FUNKCI ŽLÁZ

Zvýšené hladiny estrogenu zvyšují aktivitu sebaceózních žláz. Vlivem toho dochází přibližně u poloviny žen v těhotenství k hypertrofii areolárních sebaceózních žláz. Klinicky tak můžeme pozorovat na areolách hnědavé papuly až noduly, které jsou taktéž nazývány **Montgomeryho tuberukuly**. Po porodu dochází k jejich spontánní regresii.<sup>(4)</sup> Nejspíše v důsledku hypertyreózy dochází ke zvýšené aktivitě ekrinních žláz, které se u pacientek projeví **hyperhydrózou**. Tento stav je obtížně terapeuticky v graviditě ovlivnitelný, proto je pacientkám vhodné vysvětlit, že tyto obtíže po porodu vymizí.

### ZMĚNY POJIVOVÉ TKÁŇĚ

**Těhotenské strie** se objevují zpravidla ke konci druhého trimestru a postihují téměř 90 % gravidních žen.<sup>(3)</sup> Fialové lineární proužky se typicky objevují na bříse, ale také horních končetinách, prsou a hýždích. Postupem času blednou až do obrazu lividních atrofických pruhů. Subjektivní obtíže nezpůsobují, zřídka kdy mohou být svědivé. Na jejich vzniku se uplatňuje z velké části rozpínající se kůže břicha v kombinaci s celkovým příbytkem na váze a dalšími hormonálními změnami, které ovlivňují stavbu pojivové tkáně. Ačkoliv se jedná o benigní stav bez subjektivních obtíží, pro ženy jsou strie kosmetický problém. Po těhotenství dochází k jejich částečnému zmenšení, nicméně strie bývají i nadále viditelné. Důležitá je proto prevence jejich vzniku aplikací olejových, kolagenních a dalších preparátů, a to ideálně v celém průběhu gravidity. Samotná následná léčba bývá málokdy výrazně úspěšná, mezi nejčastěji používané metody se řadí aplikace topického tretinoinu či laserové ošetření.<sup>(12, 13)</sup>

### VASKULÁRNÍ A HEMATOLOGICKÉ ZMĚNY

Vlivem růstových faktorů dochází k proliferaci krevních cév. U velké části těhotných tak lze pozorovat **hyperémii dásní**. Vzhledem k vyšší náchylnosti těchto zbytečných dásní se často objevuje **těhotenská gingivitida**. Vyskytuje se však jen u žen, které zánětlivé změny na gingivě měly již před otěhotněním, naopak u žen se

zdravým paradontem postihuje méně než procento gravidních.<sup>(14, 15)</sup> V těhotenství se vlivem estrogenu také mohou tvořit teleangiektázie, hlavně u pacientek světlejšího fototypu lze pozorovat palmární erytém. Rychlé změny ve vazomotorickém systému mohou způsobovat též figurátní erytémy, mramorovou kůži či purpuru.<sup>(16)</sup>

**Varixy** se objevují hlavně ke konci gravidity vlivem tlaku zvětšující se dělohy. Terapeuticky lze tento stav ovlivnit hlavně nošením kompresních punčoch, elevací dolních končetin a pravidelným cvičením. **Tromboembolické příhody** jsou vzácné u žen, které nemají genetickou predispozici. Během gravidity dochází fyziologicky ke změně, které mají bránit krevním ztrátám při porodu, tento děj však na druhou stranu zvyšuje riziko tromboembolismu.<sup>(17)</sup> U těhotných žen cirkuluje větší množství prokoagulačních faktorů VII, VIII, IX a X, fibrinolytický systém je inhibován a s postupující graviditou dochází ke snižování aktivity proteinu C.<sup>(17, 18)</sup>

### BENIGNÍ KOŽNÍ NÁDORY

Jako **granuloma gravidarium** (epulis) je označován **pyogenní granulom**, který se objeví v průběhu těhotenství. Jedná se o měkkou papulu či plak vznikající na podkladě vaskulární proliferace. Nejčastěji bývá lokalizován na dásních, nicméně může se objevit v kterémkoliv kožní či slizniční lokalizaci.<sup>(15)</sup> Ačkoliv se jedná o benigní útvar, často vede u gravidních žen ke vzniku obav, neboť může ulcerovat či krváčet. Chirurgické odstranění v průběhu těhotenství není nutné, po porodu zpravidla dochází k úplné regresii granulomu. Pokud pacientka přesto trvá na odstranění útvaru, je možné provést chirurgickou excizi v lokální anestezii i v samotném průběhu gravidity.<sup>(19)</sup> Vlivem hormonálních a průřstových změn v graviditě může docházet k proliferaci preexistujících benigních kožních tumorů, jako jsou dermatofibromy, dermatofibrosarkomy či neurofibromy nebo ke zvětšování keloidních jizev. Vzácněji lze pozorovat *de novo* vznik hemangiomů či hemangioendotelomů.<sup>(2, 20)</sup>

**Angiolymfoidní hyperplazie s eozinofilií** (AHLE) je benigní vaskulární tumor tvořený drobnými cévami s objemnými epiteloidními buňkami (epiteloidní hemangiom) asociovaný s periferní eozinofilií. Predilekčně se vyskytují na distálních částech končetin a hlavě. V literatuře byly popsány četné případy tvorby nových či výrazného zvětšování preexistujících epiteloidních hemangiomů v průběhu gravidity.<sup>(21)</sup> K tomu dochází opět vlivem hormonálních změn, neboť buňky tumoru

obsahují četné receptory pro estrogen a progesteron.<sup>(22)</sup>

### MALIGNÍ KOŽNÍ NÁDORY

#### MALIGNÍ MELANOM

Maligní melanom (MM) je nejčastější malignitou diagnostikovanou v graviditě.<sup>(23)</sup> Na tomto faktu se podílí rostoucí incidence MM v populaci i zvyšující se věk žen, které se rozhodnou mít dítě a odouvají graviditu do vyššího věku. MM je vysoce maligní tumor, který lze úspěšně léčit pouze v počátečních stadiích onemocnění. Z toho důvodu je jeho prevence nesmírně důležitá.

Vliv gravidity na prognózu maligního melanomu je kontroverzní. Je to i z důvodu, že dosud není plně objasněna interakce mezi pohlavními hormony, imunitním systémem a MM.<sup>(24)</sup> V prvních studiích zabývajících se MM v graviditě byla spekulována horší prognóza onemocnění a větší tloušťka diagnostikovaných melanomů.<sup>(25-28)</sup> Nicméně četné pozdější studie, provedené na podstatně větších počtech pacientek, naopak rozdíl v prognóze ani průběhu onemocnění oproti negravidním ženám neprokázaly.<sup>(29-31)</sup> Z dostupných informací se zdá, že melanomy, které jsou citlivé na estrogény, jsou spíše superficiálního charakteru s lepší prognózou.<sup>(32)</sup> Podle současného poznání lze tedy usuzovat, že gravidita sama o sobě nejspíše na prognózu maligního melanomu vliv nemá.

Základem léčby lokalizovaného MM je chirurgická excize, jejímž cílem je odstranění léze i s bezpečnostním ochranným lemem, aby se předešlo vzniku lokální recidivy. Vzhledem k agresivitě MM není vhodné chirurgickou excizi ani v graviditě odkládat.

Nejdůležitějším prognostickým kritériem melanomu je přítomnost mikroskopických metastáz v sentinelových lymfatických uzlinách, které lze zobrazit mapováním sentinelové uzliny a jejím biopťováním. Vyšetření se doporučuje u melanomů s tloušťkou vyšší než 1,0 mm, u tenčích melanomů pouze v případech, kdy je histologicky prokázaná ulcerace nádoru, je patrná výrazná vertikální fáze růstu a pokud dojde k lymfangioinvasi nebo vzniku mikrosatelitů.<sup>(33)</sup> V případě nutnosti je i v graviditě možné provést mapování sentinelové lymfatické uzliny pomocí radioizotopu, nejčastěji koloidálního albuminu (nebo sirmým koloidem) značeným <sup>99m</sup>Tc-techneciem nebo metylenovou modří. Vzhledem k možnosti vzniku anafylaktické reakce po aplikaci metylenové modří, která



by postihla i plod, je vhodnější zvolit spíše značení techniciem.<sup>(34)</sup> Pokud se v případě MM objeví metastatické postižení, je prognóza velmi špatná, s mediánem přežití 6–9 měsíců.<sup>(35)</sup> V těchto nejtěžších případech je nutné v první řadě s pacientkou a její rodinou probrat všechny dostupné alternativy. Pacientka by měla být seznámena se svou prognózou a mít tak k dispozici všechny informace, které pro rozhodnutí, zda přerušit těhotenství, nebo veškerou další léčbu podřídit donošení plodu, potřebuje. Pokud se pacientka rozhodne pro pokračování těhotenství, je cílem veškeré další léčby oddálit porod co nejdéle, tak aby se předešlo komplikacím z nedonošenosti plodu, ideálně do 35. týdne gravidity.<sup>(36)</sup> Hlavním úskalím tohoto postupu je posouzení agresivity léčby a minimální zátěže pro plod. MM je taktéž nejčastěji metastazující malignitou na placentu a plod.<sup>(37)</sup> Takto ohrožené dítě by mělo být sledováno alespoň po první dva roky života v 3–6měsíčních intervalech.

**NEMELANOMOVÉ KOŽNÍ NÁDORY**  
Ačkoliv bazocelulární a spinocelulární karcinomy jsou nečastějšími nádory kůže, jejich incidence v těhotenství není známá. Je však pravděpodobné, že bude obdobná jako u negravidních žen stejného věku. Vzhledem k rostoucí incidenci těchto dvou nádorů v populaci mladých žen<sup>(38)</sup> a současně s neustálou se zvyšujícím věkem rodiček (nezřídká i po 40. roce života)<sup>(39)</sup> lze očekávat i nárůst počtu případů v graviditě.<sup>(40)</sup> Byly popsány vysoce agresivní případy metastazujícího nebo vzniku mnohočetných bazocelulárních karcinomů v graviditě.<sup>(41, 42)</sup> Vzácnost těchto případů v porovnání s četností výskytu bazocelulárních a spinocelulárních nádorů v populaci spíše vypovídá o tom, že velmi pravděpodobně gravidita nemá na jejich vznik ani průběh vliv.

**Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)** je lokálně agresivní nádor vyskytující se hlavně u mladších jedinců, v graviditě se proto může objevit. U těhotných žen byly popsány případy rychle rostoucích, rekurentních či metastazujících DFSP.<sup>(43–45)</sup> Pacientky, u kterých se v minulosti již DFSP objevil, je nutné v průběhu gravidity sledovat. V případě, že se DFSP v průběhu těhotenství diagnostikoval, je vhodné provést v lokální anestezii totální excizi s bezpečnostním lemem 3 cm a výkon zbytečně neodkládat.<sup>(42)</sup>

**Kaposiho sarkom (KS)** se v naší geografické oblasti objevoval spíše u žen v souvislosti s HIV infekcí. Po zavedení kombinované antiretrovirové terapie však jeho incidence dramaticky poklesla.<sup>(46)</sup> V průběhu gravidity

byly popsány případy spontánní remise i rekurence KS.<sup>(47)</sup> Názory na vliv gravidity na průběh KS proto nejsou jednotné, je však pravděpodobné, že zvýšené hladiny vaskulárního endoteliálního růstového faktoru v těhotenství mohou podporovat jeho vznik.<sup>(48)</sup>

U gravidních pacientek s T-buněčným lymfomem (mycosis fungoides) nebyl prokázán vliv těhotenství na průběh choroby.<sup>(49)</sup>

## SPECIFICKÉ TĚHOTENSKÉ DERMATÓZY

Specifické těhotenské dermatózy jsou heterogenní skupinou chorob, které jsou charakteristické pruritem. Do této skupiny patří **gestační pemfigoid (pePG), intrahepatální cholestáza v těhotenství (ICP), polymorfni erupce v těhotenství (PEP, označována dříve také jako pruriticke urtikární papuly a plaky v těhotenství – PUPPP) a atopické erupce v těhotenství (AEP).**<sup>(50)</sup>

### GESTAČNÍ PEMFIGOID

Gestační pemfigoid (pePG) je vzácné autoimunitní bulózní onemocnění, které se může objevit kdykoliv v průběhu těhotenství, typicky se však objevuje ke konci gravidity a šestinedělí. Incidence pePG se pohybuje mezi jedním případem na 2000 až 50 000 těhotenství.<sup>(51)</sup> Vyšší incidence je spojena s HLA haplotypy DR3 a DR4. U těchto pacientek je také vyšší riziko vzniku toxické difúzní strumy, asociace s jinými autoimunitními chorobami prokázána nebyla.<sup>(52)</sup> U žen, u kterých se tato jednotka objeví, velmi často recidivuje v dalších těhotenstvích s dřívějším nástupem symptomů a těžším průběhem choroby. V patogenetice onemocnění se uplatňují cirkulující komplement fixační IgG protilátky, které se vážou na antigeny přítomné na hemidesmosomech dermoepidermální junkce (DEJ). Ty vedou k poškození DEJ za vzniku puchýřů.<sup>(53)</sup> Primárním místem této autoimunitní reakce je však nejspíše placenta, nikoliv kůže, neboť bylo prokázáno, že tyto specifické protilátky se vážou nejen na bazální membránu epidermis, ale také na další tkáň ektodermálního původu, epitel choria a amnia.<sup>(54)</sup> Aberantní exprese MHC glykoproteinů II. třídy na choriových klících naznačuje alogenní imunitní reakci na antigen placentární matrix, která by mohla být otcovského původu.<sup>(55)</sup> PePG se projevuje intenzivním svěděním, které může předcházet výsevu kožních projevů. Prebulózní stadium je charakterizováno erytematózními papulami či plaky typicky na břicho v oblasti pupku. Projevy mohou diseminovat na celý kožní

kryt, obličej a sliznice však bývají zpravidla nepostiženy.<sup>(50)</sup> V prebulózním stadiu nelze prakticky onemocnění odlišit od PEP, diagnózu pePG lze stanovit až s následnou tvorbou puchýřů s pevnou krytkou.

Histopatologický obraz se bude lišit v **prebulózním a bulózním stadiu onemocnění.** V počátku onemocnění lze v histologickém vyšetření pozorovat edém horní a střední dermis s perivaskulárním zánětlivým infiltrátem, který je složený z histiocyty, lymfocyty a eozinofilů. Při odběru biopsie z okraje puchýře je patrný subepidermální puchýř. Ke stanovení přesné diagnózy je nutné provedení vyšetření perilezionální kůže přímou imunofluorescencí. Lineární depozita C3 podél DEJ jsou přítomna vždy, depozita IgG lze pozorovat asi ve třetině případů.<sup>(56)</sup> V diagnostice lze využít i vyšetření protilátek nepřímou fluorescencí, které však nemusí být vždy pozitivní. Hladiny protilátek v periferní krvi poměrně dobře korelují s aktivitou onemocnění.<sup>(53)</sup>

Průběh onemocnění se v graviditě vyznačuje obdobími exacerbací a remisí. Ve většině případů dochází před porodem k regresi onemocnění s následným výrazným zhoršením kolem porodu, tento průběh je popisována až u 75 % pacientek.<sup>(50)</sup>

Projevy spontánně regredují během několika týdnů po porodu, jen vzácně jsou popisovány případy, kdy onemocnění perzistuje i několik let. U některých žen se mohou objevovat mírnější rekurence v souvislosti s menstruací nebo nasazením hormonální antikoncepce. PePG pro plod nepředstavuje vážnější riziko, existuje vyšší riziko předčasného porodu či hypotrofie novorozence. Právě hypotrofie plodu byla v minulosti dávana do souvislosti s užíváním kortikoidů, nicméně bylo prokázáno, že riziko předčasného porodu a hypotrofie koreluje se závažností průběhu onemocnění, kdy hlavním faktorem je brzký vznik puchýřů.<sup>(57)</sup> Přibližně 10 % novorozenců může vyvinout makulopapulózni exantém či nečetné puchýře, které spontánně velmi rychle regredují. Vznik těchto kožních projevů u novorozence je způsoben pasivním přechodem protilátek z matky na dítě.<sup>(58)</sup> Léčbu mírného prebulózního stadia pePG lze úspěšně zvládnout jen lokálními kortikoidy v kombinaci s antihistaminiky. V případě výraznějšího postižení či vzniku puchýřů by měla být již zahájena celková kortikoidní terapie v dávce prednisonu 0,5–1 mg/kg/den.<sup>(59)</sup> Při dostatečném efektu terapie lze dávky snižovat v postupně sestupném režimu, před porodem je však vhodné dávku celkových kortikoidů krátkodobě opět zvýšit, aby se zabránilo exacerbaci.





### POLYMORFNÍ ERUPCE V TĚHOTENSTVÍ

Polymorfní erupce v těhotenství (PEP) je benigní zánětlivé onemocnění, které se vyskytuje hlavně u prvorodiček ve spojitosti s vícečetným těhotenstvím a výrazným váhovým příbytkem těhotné. Onemocnění se vyskytuje typicky v posledních týdnech gravidity a v období po porodu, s incidencí kolem 1 : 160 těhotenství.<sup>(60)</sup>

V patogenezi onemocnění se nejspíše uplatňuje poškození pojivové tkáně vlivem roztahování kůže a podkoží břicha v kombinaci s hormonálními a imunologickými změnami. Je tak usuzováno z důvodu, že PEP se zpravidla objevuje se vznikem strií na břiše v období, kdy dochází k největšímu zvětšování břicha.<sup>(60)</sup>

První projevy PEP charakteru červených svědivých papul, které mají tendenci splývat do větších plaků, se zpravidla objevují na břiše v oblastech, kde současně vznikají strie. Projevy se často šíří na hýždě a stehna, v ojedinělých případech může exantém generalizovat. S postupnou progresí PEP se projevy stávají polymorfními a mohou mít charakter velmi drobných vezikul, splývajícího erytému až ekzémových ložisek. V rozlišení od prebulózního stadia pePG může pomoci, že kůže kolem pupku zůstává při PEP nepostížena. Projevy zpravidla vymizí během 1-2 měsíců i spontánně bez terapie.

V diagnostice není příliš přínosné histologické vyšetření, které má zpravidla nespecifický charakter. V biotickém materiálu lze pozorovat superficiální a dermální perivaskulární lymfoidní infiltrát s nečátnými eozinofily, spongiózu, hyper- a parakeratózu. Přínosné není ani přímé a nepřímé imunofluorescenční vyšetření, které je negativní.

Onemocnění nemá žádný vliv na průběh gravidity ani nepředstavuje riziko pro plod. Obtíže nemá ani novorozenec. PEP nerecidivuje v dalších graviditách s výjimkou mnohočetného těhotenství, kdy mohou nastat recurence.<sup>(59)</sup>

### ATOPICKÁ ERUPCE V TĚHOTENSTVÍ

Atopická erupce v těhotenství (AEP) je další ze skupiny svědivých dermatóz, která má klinicky charakter ekzému. Diagnóza AEP by měla být stanovena až na základě vyloučení ostatních výše zmíněných jednotek. Jedná se o nejčastější dermatózu vznikající v graviditě, zpravidla u žen s atopickou predispozicí. Projevy se objevují u 75 % žen již záhy v prvním a druhém trimestru.<sup>(50)</sup> U žen trpících atopickou dermatitidou již před těhotenstvím dochází ve více než v polovině případů k jejímu zhoršení, a to

hlavně v průběhu druhého a třetího trimestru.<sup>(61, 62)</sup> V patogenezi onemocnění se uplatňují hlavně imunologické změny, které nastávají v průběhu gravidity. Dochází k utlumení buněčné imunity a snížené produkci Th1 cytokinů (IL-2, interferon gama) a naopak (pro graviditu typické) zvýšené sekreci Th2 cytokinů (IL-4, IL-10).<sup>(63)</sup> Kvůli tomu může u žen s atopickým ekzémem dojít k jeho exacerbaci i po velmi dlouhé době remise, ale také vzniku prvních projevů ekzému u predisponovaných pacientek.

Onemocnění má dva základní typické obrazy. Častější ekzematózní forma se objevuje hlavně u pacientek, které trpí atopickým ekzémem a má charakter typické exacerbace. U těchto pacientek můžeme pozorovat v predilekčních lokalizacích - obličeji, krk, zápěstí, loketní a kolenní jamky - ekzémové makulopapuly až splývající plaky s deskvamací. U přibližně 30 % pacientek se objevuje papulózní forma, která je typická solitárními červenými papulami diseminovanými na trupu i končetinách.<sup>(59)</sup> V obou formách AEP můžeme pozorovat změny typické pro pacienty s atopickým ekzémem, bílý dermatografismus či celkovou suchost kůže (xerózu).

Jak již bylo zmíněno v úvodu popisu tohoto onemocnění, diagnóza AEP je stanovena na základě vyloučení všech ostatních obdobných dermatóz. Je tomu tak hlavně z důvodu, že histopatologický obraz AEP není specifický, přímá imunofluorescence je negativní. V diagnostice může pomoci elevace sérových hladin IgE, která však je přítomna jen u části pacientek.<sup>(50)</sup>

V léčbě AEP se v první linii uplatňuje aplikace slabých až středně potentních lokálních kortikoidů v krátkodobých režimech, v kombinaci s pravidelným užíváním emoliencií. V případě velkého rozsahu projevů či nedostatečného efektu lokální léčby je možné podat krátkodobě systémové kortikoidy v kombinaci s antihistaminiky. Pokud ani tato léčba není dostatečná, lze do kombinace k systémové léčbě zařadit UVB fototerapii.

AEP zpravidla dobře reaguje na terapii, může však recidivovat v dalších graviditách. Vliv onemocnění na plod nebyl prokázán, taktéž ani není jasné, zda narozené dítě má větší riziko rozvoje atopického ekzému v průběhu svého života.

### INTRAHEPATÁLNÍ CHOLESTÁZA V GRAVIDITĚ

Intrahepatální cholestáza v graviditě (ICP) je reverzibilní stav způsobený hormonálními změnami u geneticky predisponovaných pacientek. Existují výrazné geografické rozdíly v prevalenci tohoto

onemocnění. Zatímco v naší středoevropské populaci se prevalence pohybuje kolem 1-2 %, v severní Evropě a Jižní Americe je až desetinasobná.<sup>(64-66)</sup> ICP bývá častější u žen s hepatitidou C či žlučovými kameny<sup>(67)</sup> a pravděpodobně také u žen, které otěhotní s pomocí asistované reprodukce.<sup>(68)</sup>

Onemocnění vzniká na podkladě poruchy exkrece žlučových solí, které vedou k vyšším hladinám žlučových kyselin v krvi. Na základě sledování rodin, ve kterých ženy vyvinuly ICP, byly identifikovány geny, jejichž defektní mutace zapříčiňují změny v transportu proteinů nezbytných pro exkreci žlučových kyselin.<sup>(69)</sup> Při normálních hormonálních hladinách je však jejich kapacita dostatečná, proto tyto změny nejsou odhaleny před graviditou. V patogenezi ICP není zanedbatelný vliv progesteronu a estrogenu, které sami o sobě mají cholestatické účinky.<sup>(70)</sup> Vliv stravy matky na toto onemocnění není dosud plně objasněn.<sup>(71)</sup> ICP začíná náhle vzniklým intenzivním pruritem typicky ve dlaních a na ploskách, může však poměrně záhy dojít k její generalizaci.<sup>(72)</sup> V iničiálních stádiích nebývají přítomny kožní eflorescence, ty vznikají až sekundárně na podkladě škrábání kůže, kdy může dojít i k jejich sekundární bakteriální superinfekci. Rostoucí hladinu bilirubinu, a tedy i pruritus, můžeme pozorovat přibližně u 10 % žen s touto chorobou.<sup>(73)</sup> V případě rozvoje malabsorpce tuků může dojít ke snížené absorpci v tuku rozpustných vitamínů, a tedy i vitamínu K. Nicméně koagulopatie u žen s ICP bývá velmi vzácným jevem.<sup>(74)</sup> Vzhledem k tomu, že žlučové kyseliny procházejí placentou do fetální cirkulace, mohou mít výrazný vliv na plod tím, že způsobí akutní placentální anoxii a srdeční deprese.<sup>(71)</sup> Vysoké hladiny žlučových kyselin nad (40 μmol/l) mohou mít za následek předčasný porod, ale také úmrtí plodu.<sup>(75-77)</sup>

V průběhu gravidity jsou hladiny žlučových kyselin do 11 μmol/l považované za normální.<sup>(78)</sup> Z recentně publikovaných dat se zdá, že ženy, u kterých se ICP objeví, mají vyšší riziko pro vznik některých autoimunitních chorob,<sup>(79)</sup> mohou vyvinout další onemocnění hepatobiliárního systému, hlavně cholelitiázu,<sup>(67)</sup> a mají zvýšené riziko pro hepatocelulární karcinom a nádory žlučových cest.<sup>(79)</sup> Vzhledem k absenci primárních kožních eflorescencí, a tedy i možnosti provedení cílené biopsie, jsou hlavním diagnostickým ukazatelem onemocnění zvýšené hladiny žlučových kyselin v séru, zatímco transaminázy jsou pouze mírně elevované či v normě.<sup>(80)</sup>

Největší zkušenosti v terapii ICP existují s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA). Je



to jediný lék, který současně redukuje pruritus matky a zlepšuje fetální prognózu.<sup>(81, 82)</sup> Léčba je ve většině případů dobře tolerována, u některých žen se může v průběhu terapie objevit mírný průjem. Ostatní léky jako antihistaminika, S-adenosyl-L-methionin, cholestyramin nebo rifampicin pouze tlumí pruritus, nemají však vliv na prognózu plodu.<sup>(64, 83)</sup> V případě, že se ICP objeví, je vhodný interdisciplinární přístup a kromě gynekologické péče průběh onemocnění konzultovat s hepatologem a dermatologem. Vzhledem k obavám z komplikací ke konci těhotenství je doporučováno některými autory směřovat porod již kolem 36. týdne gravidity.<sup>(84, 85, 86)</sup>

## DERMATÓZY V GRAVIDITĚ

### PSORIÁZA V GRAVIDITĚ

Psoriáza patří mezi nejčastější dermatózy v populaci, proto i gravidní ženy s lupénkou můžeme v ordinaci vidat poměrně často. Vzhledem k imunitním změnám v průběhu těhotenství (převažuje Th2 mediovaná imunitní odpověď, estrogeny stimuluje tvorbu B buněk a naopak suprimují Th1 imunitní odpověď) dochází ve většině případů ke zlepšení psoriázy (jako Th1 řízeného onemocnění).<sup>(87)</sup> Toto zlepšení se objevuje u více než poloviny pacientek, přibližně u pětiny žen nemá gravidita vliv na průběh onemocnění a u zbylé pětiny dochází ke zhoršení lupénky.<sup>(88, 89)</sup> Po porodu je poměrně časté zhoršení lupénky, ale spíše než o další progresi choroby se jedná o návrat do původního stavu před graviditou.<sup>(87)</sup>

Lékem první volby v průběhu gravidity jsou slabě až středně potentní lokální kortikoidní externa. Druhou léčebnou možností je UVB fototerapie, která je v graviditě považována za bezpečnou.<sup>(90)</sup> Vlivem UVB fototerapie může docházet k nižším hladinám kyseliny listové. Při zahájení fototerapie v graviditě je proto vhodné její hladinu monitorovat a případně podat substituci.<sup>(91)</sup> Třetí léčebnou možností v těhotenství je cyklosporin A, v souvislosti s jeho užíváním bylo prokázáno vyšší riziko prematurity plodu a nižší porodní váha.<sup>(90)</sup> Tyto výsledky však byly zpravidla získány na studiích u transplantovaných žen, které užívají vyšší dávky léčiva. V posledních letech se objevily nové studie týkající se bezpečnosti biologické terapie v graviditě. Z těchto studií vyplývá, že inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-alfa, infliximab a etanercept) lze v graviditě využít.<sup>(90, 91)</sup> TNF-alfa biologické preparáty neprocházejí placentou před 20. gestačním týdnem, tedy do doby,

než je organogeneze téměř ukončena.<sup>(92)</sup> Pokud to však stav pacientky dovoluje, je vhodné biologickou léčbu ukončit již s předstihem před plánovaným těhotenstvím.

Vzhledem k poměrně častým komplikacím v průběhu těhotenství u pacientek s psoriázou bylo usuzováno, že onemocnění má vliv i na plod.<sup>(89, 93, 94)</sup> Je však nutné si uvědomit, že pacientky s psoriázou mají četné komorbidity, jako jsou nadváha, deprese a patří mezi časté kuřačky.<sup>(95)</sup> Při zohlednění těchto komorbidit v recentně provedených studiích nebyl vliv psoriázy na plod průkazný.<sup>(96)</sup> Mírná formy lupénky vliv na průběh gravidity a plod nemá, v případě těžší formy onemocnění u matky může ovlivnit těhotenství, ale pravděpodobně spíše následkem komorbidit.

### IMPETIGO HERPETIFORMIS

Impetigo herpetiformis je vzácná jednotka, která je většinou dermatologů považována za variantu pustulózní psoriázy. Onemocnění se projevuje typicky až ve třetím trimestru a může recidivovat v dalších graviditách.<sup>(97)</sup> Impetigo herpetiformis je charakteristické vznikem červených plaků, na jejichž okraji se tvoří skupiny drobných pustul se sterilním obsahem.

Etiopatogeneze není zcela jasná, vznik onemocnění je dáván do souvislosti s hypokalcémií, která může vzniknout na podkladě hypoalbuminémie nebo (do té doby latentního) zánětu příštítných tělísek.<sup>(98)</sup> U plodu může onemocnění vést až k placentární insuficienci a dalším komplikacím, které vlivem zlepšení prenatální diagnostiky a monitorace plodu bývají vzácné.<sup>(99, 100)</sup> U pacientek s impetigo herpetiformis by měly být v průběhu gravidity pečlivě monitorovány hladiny kalcia a albuminu, mohou být však sniženy i hladiny vitamínu D.<sup>(98, 100)</sup> Je taktéž nutná pravidelná monitorace plodu k vyloučení fetální hypoxie.

V histopatologickém vyšetření lze pozorovat stejný nález jako u pustulózní psoriázy, tedy subkorneální depozita neutrofilů a psoriaziformní hyperplazii. Přímá imunofluorescence je negativní a aspirát z pustul sterilní.

Lékem první volby jsou systémově podávané kortikoidy, terapií druhé a třetí volby je UVB fototerapie a cyklosporin A.<sup>(97, 98, 101)</sup> V případě, že ani tato terapie nevede ke zlepšení stavu, připadá v úvahu v posledních týdnech gravidity indukce předčasného porodu.<sup>(99)</sup> Onemocnění ustupuje záhy po porodu, kožní léze však mohou perzistovat až po dobu dvou měsíců.<sup>(100)</sup>

### ROSACEA V GRAVIDITĚ

Rosacea (růžovka) je zánětlivé onemocnění pilosebaceózní jednotky a kožních cév, které se typicky projevuje erytémem, teleangiektáziemi, papulami až pustulami ve tvářích, nose a na čele. Jako u většiny zánětlivých dermatóz může v graviditě dojít jak ke zlepšení, ale i zhoršení tohoto onemocnění. V léčbě růžovky jsou velmi důležitá preventivní opatření, mezi která patří fotoprotekce, zákaz konzumace alkoholu a kořeněných jídel. V terapii papulopustulózní formy lze v těhotenství využít lokální antibiotické preparáty s obsahem metronidazolu, klindamycinu či erytromycinu.<sup>(102)</sup> Poměrně vzácnou jednotkou, která se však v souvislosti s graviditou může vyskytnout, je **rosacea fulminans**. Při léčbě této akutní formy se uplatňují celkové kortikoidy a perorální antibiotická terapie.<sup>(103)</sup> V poměrně recentně publikované práci byly popsány velmi špatné dopady na plod ve dvou ze tří případů gravidních žen s rosacea fulminans.<sup>(104)</sup>

### HIDRADENITIS SUPPURATIVA V GRAVIDITĚ

Hidradenitis suppurativa (HS) je chronické zánětlivé onemocnění folikulárního epitelu s rekurentním průběhem.<sup>(105)</sup> Je charakterizované vznikem zánětlivých nodulů a sterilních abscesů v lokalizacích bohatých na apokrinální žlázy, tedy hlavně v axilách a anogenitální oblasti. Hormonální změny se podílí na vzniku onemocnění, neboť u žen se typicky objevuje onemocnění ke konci puberty a mizí po menopauze.<sup>(106)</sup> Vliv gravidity na HS není jasný, byly popsány případy progresse, ale naopak i remise onemocnění v jejím průběhu.<sup>(107)</sup> Pokud dojde ke zhoršení HS v těhotenství, je možná léčba některými druhy perorálních antibiotik (například klindamycin), drobnější chirurgické výkony v lokální anestezii či intraleziózní aplikace kortikoidů. Léčba retinoidy je v graviditě přísně kontraindikována.<sup>(108)</sup>

### ERYTHEMA NODOSUM V GRAVIDITĚ

Erythema nodosum (EN) patří mezi zánětlivá onemocnění tukové tkáně. Typickým projevem jsou červené podkožní noduly na bérkách, nicméně mohou se vyskytnout i na jiných částech končetin. Gravidita je považována za vyvolávající faktor tohoto onemocnění u 2–6 % případů.<sup>(109, 110)</sup> Vliv na vznik EN mají nejspíše hormonální změny v graviditě (vyšší hladiny estrogenu a progesteronu), v minulosti byly popsány četné případy vzniku EN v souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce s vysokými dávkami těchto hormonů.<sup>(111, 112, 113)</sup> Pokud se





však EN manifestuje u gravidní pacientky, je nutné vyloučit jiné možné infekční příčiny. V průběhu gravidity se objevuje zpravidla v průběhu druhého trimestru.<sup>(114)</sup> V léčbě EN se uplatňují lokální kortikoidní preparáty v kombinaci s kompresními punčochami a klidovým režimem. V rezistentních případech je nutné podat krátkodobě perorální kortikoidy. Nebylo prokázáno, že by onemocnění mělo vliv na plod.

### DERMATOLOGICKÁ TERAPIE V GRAVIDITĚ

#### LOKÁLNÍ TERAPIE V GRAVIDITĚ

Lokální kortikoidy (FDA kategorie C) jsou v graviditě často demonizovány. Četné studie, včetně recentně provedené metaanalýzy, teratogenní vliv lokálních kortikoidů neprokázaly.<sup>(115, 116, 117)</sup> Užívání potentních kortikoidů na rozsáhlé plochy v třetím trimestru může vést k nižší porodní váze novorozence.<sup>(118, 119)</sup> Krátkodobá léčba nízkou a středně potentními kortikoidy je považována za bezpečnou.<sup>(120)</sup>

O léčbě topickými imunomodulátory pimekrolimem a takrolimem (kategorie C) nejsou v literatuře rozsáhlejší data. Perorálně podávaný takrolimus má velmi podobné účinky na plod jako cyklosporin A. Nicméně vzhledem k velikosti molekuly se lokálně podávané topické imunomodulátory prakticky nevstřebávají.

Běžně používaná lokální antibiotika (s výjimkou tetracyklinu) a antimykotika s obsahem nystatinu nebo klotrimazolu jsou považována za bezpečná.<sup>(121, 122)</sup>

V léčbě genitálních bradavic ve v průběhu gravidity neměl být užíván podofylin (kategorie X), neboť byl popsán případ smrti plodu po jeho extenzivní aplikaci.<sup>(123)</sup> Podofylotoxin (kategorie C) se vstřebává do organismu, proto by také neměl být v graviditě využíván. O terapii imiquimodem ani sinecatechinu v graviditě nejsou dostupná data, proto také nejsou doporučovány v graviditě.

Salicylovou kyselinu lze k lokální léčbě využívat při aplikaci na malou plochu. Při léčbě rozsáhlejších ploch je nutné počítat, že dochází k absorpci 10% kyseliny salicylové a při okluzní terapii stoupá absorpce až k 25%.<sup>(124)</sup> Krátkodobá terapie sirnými preparáty či permetrinem v případě svrabu je považována za bezpečnou.<sup>(120)</sup>

Taktéž lokální preparáty s ureou (do 10% koncentrace) a protisvědčivé masti obsahující mentol nebo polidocanol jsou považovány za bezpečné. Přípravky s obsahem dehtu by v graviditě užívány být neměly.

#### SYSTÉMOVÁ TERAPIE V GRAVIDITĚ

Žádné z dostupných **antihistaminik** není v současnosti indikováno k léčbě v průběhu gravidity. Četné studie na poměrně velkých souborech pacientek neprokázaly teratogenní vliv antihistaminik.<sup>(125-127)</sup> Nicméně poměrně recentně publikovaná práce našla pozitivní asociaci mezi užíváním antihistaminik v prvním trimestru gravidity a defektem atrioventrikulárního septa.<sup>(128)</sup> Z toho důvodu je doporučováno neužívat antihistaminika v prvním trimestru gravidity, pokud to není nezbytně nutné. Na základě současného poznání jsou největší zkušenosti s antihistaminiky první generace – chlorfeniraminem, cyproheptadinem a tripelenaminem (kategorie B). Tyto léky však v ČR nejsou běžně dostupné. Z druhé generace antihistaminik existují největší data o užívání loratadinu (kategorie B), který byl zvažován jako možný rizikový faktor pro vznik hypospadie.<sup>(129)</sup> Další studie však toto riziko neprokázaly.<sup>(130, 131)</sup> Pokud se u pacientky objeví pruritus, je vždy vhodné zahájit terapii lokálními preparáty a až při selhání lokální léčby zahájit terapii antihistaminiky. Jako nejbezpečnější jsou uváděny preparáty první generace, jako druhá volba jsou doporučovány loratadin a ceterizin, o kterých existují nejrozsáhlejší data.<sup>(132)</sup>

**Systémové kortikoidy** (v prvním trimestru kategorie D, ve druhém a třetím trimestru kategorie C) by neměly být podávány pokud možno v prvním trimestru gravidity, neboť při pokusech na zvířatech bylo prokázáno velmi mírně zvýšené riziko vzniku rozštěpových vad (rtu a horní patro jsou formovány mezi 5.-12. gestačním týdnem), intrauterinní retardace a placentární insuficience.<sup>(120, 133)</sup> Zvýšené riziko rozštěpových vad bylo popsáno pouze v malé studii u gravidních žen, zatímco práce na větším počtu pacientek ani provedené metaanalýzy toto riziko nepotvrdily.<sup>(134, 135)</sup> Jako lék první volby by měl být podáván **prednison**, který patří mezi nefluorované preparáty. Prednison je také výhodným lékem, neboť díky placentárnímu enzymu 11-beta-dehydrogenáze je metabolizován a přes placentu projde pouze malá část z podaného množství.<sup>(136)</sup> Krátkodobě lze podávat dávky až do 80 mg/den, za bezpečnou je považována dlouhodobá terapie prednisonem do dávky 7,5 mg/den.<sup>(121, 133)</sup>

**Cyklosporin** (kategorie C) přechází placentou, nebyla však prokázána souvislost mezi jeho užíváním a vznikem kongenitálních malformací. U pacientek užívajících v graviditě tento preparát byly popsány případy nízké porodní váhy a pre-

maturity novorozenců, nicméně je spíše pravděpodobné, že za tento fenomén je zodpovědné základní onemocnění, pro které je léčba podávána.<sup>(137)</sup> V dermatologii je využíván v léčbě generalizované psoriázy a těžkého atopického ekzému refrakterního na lokální léčbu a fototerapii. Při plánování gravidity nebo v průběhu těhotenství je proto vhodnější spíše terapii přerušit a pokusit se o intenzivní lokální léčbu. Pokud není terapie cyklosporinem přerušena, je nutné pravidelné sledování pacientky i plodu.

Metotrexát a acitretin jsou v graviditě kontraindikovány pro svoji toxicitu. Azathioprin (kategorie D) patří mezi immunosupresiva užívaná hlavně v autoimunitních bulózních onemocněních. V souvislosti s jeho užíváním byly popsány případy předčasných porodů, nízké porodní váhy, hematologické toxicity a také vznik ojedinělých fetálních abnormalit, nicméně přímá souvislost se vznikem kongenitálních malformací prokázána nebyla.<sup>(138)</sup> V dermatologických indikacích je proto v průběhu gravidity spíše až poslední volbou, když ostatní immunosupresiva selžou.

Při užívání intravenózního imunoglobulinu (kategorie C) nebylo prokázáno riziko pro plod,<sup>(139)</sup> v souvislosti s terapií intravenózními imunoglobuliny však hrozí riziko anafylaxe či vzniku virových infekcí. Přes placentu intravenózní imunoglobulin prochází až po 32. týdnu gravidity. Úspěšně byl využit v léčbě gestačního pemfigoidu.<sup>(140)</sup> Antimalarika (kategorie C) jsou první terapeutickou volbou pouze pro lupus erythematoses. Provedené studie neprokázaly fetální riziko pro plod.<sup>(141)</sup>

### ZÁVĚR

V průběhu gravidity dochází k četným změnám, které mohou ovlivňovat i kůži a její adnexa. I fyziologické změny mohou gravidní ženy vystrašit, a proto je vhodné již při prvních návštěvách v průběhu gravidity na ně v krátkosti upozornit. V případě pacientek s chronickými dermatologickými chorobami bychom tyto ženy měli upozornit, že může dojít ke změně průběhu jejich onemocnění po dobu těhotenství. Z dermatologického hlediska je pro lékaře nejdůležitější včasná diagnostika stavů, které mohou mít negativní vliv na plod, či působit komplikace gravidity. Stanovení správné diagnózy je nutné i pro zahájení dostatečně účinné, ale pokud možno bezpečné terapie. Pokud se objeví kožní obtíže u gravidní ženy, měl by pacientku vždy vyšetřit dermatolog a v součinnosti s ošetřujícím gynekologem by měli společně další postup konzultovat.



Poznámka: Článek byl publikován v časopise Moderní gynekologie a porodnictví a je přetištěn se souhlasem autora a redakce.

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

## Literatura:

1. MUZZAFFAR, F., et al. Physiologic skin changes during pregnancy: a study of 140 cases. *Int J Dermatol*, 1998, 37, p. 429–431.
2. KROUMPOUZOS, G. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45, p. 1–22.
3. MARTIN, AG., et al. Physiologic skin changes associated with pregnancy. *Int J Dermatol*, 1992, 31, p. 375–378.
4. BARANKIN, B., et al. The skin in pregnancy. *J Cutan Med Surg*, 2002, 6, p. 236–240.
5. BEISHER, NA., et al. Linea alba pigmentation and umbilical deviation in nulliparous pregnancy: the ligamentum teres sign. *Obstet Gynecol*, 1996, 87, p. 254–256.
6. WU, IB., et al. Melasma. *G Ital Dermatol Venereol*, 2012, 147, p. 413–418.
7. RÍOS-MARTÍN, JJ., et al. Acquired Nonfacial Dermal Melanocytosis. *Actas Dermosifiliogr*, 2011, 102, p. 556–557.
8. HARRISON-BALESTRA, C., et al. Clinically distinct form of acquired dermal melanocytosis with review of published work. *J Dermatol*, 2007, 34, p. 178–182.
9. PATTERSON, CR., et al. Cutaneous malignant melanoma arising in an acquired naevus of Ota. *Australas J Dermatol*, 2009, 50, p. 294–296.
10. BORGES, V., et al. Melanocytic nevi, melanoma, and pregnancy. *Actas Dermosifiliogr*, 2011, 102, p. 650–657.
11. NISSIMOV, J., et al. Scalp hair diameter increases during pregnancy. *Clin Exp Dermatol*, 2003, 28, p. 525–530.
12. GOLDBERG, DJ., et al. 308 nm excimer laser treatment of mature hypopigmented striae. *Dermatol Surg*, 2003, 29, p. 596–599.
13. AL HIMDANI, S., et al. Striae distensae: a comprehensive review and evidence based evaluation of prophylaxis and treatment. *Br J Dermatol*, 2014, 170, p. 527–547.
14. ZACHARIASEN, RD. The effect of elevated ovarian hormones on periodontal health: oral contraceptives and pregnancy. *Women Health*, 1993, 20, p. 21–30.
15. CARDOSO, JA., et al. Oral granuloma gravidarum: a retrospective study of 41 cases in Southern Brazil. *J Appl Oral Sci*, 2013, 21, p. 215–218.
16. MUALLEM, MM., et al. Physiological and biological skin changes in pregnancy. *Clin Dermatol*, 2006, 24, p. 80–83.
17. BREMME, KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2003, 16, p. 53–168.
18. MAHIEU, B., et al. Haemostatic changes and acquired activated protein C resistance in normal pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, 18, p. 685–688.
19. POWELL, JL., et al. Nd: YAG laser excision of a giant gingival pyogenic granuloma of pregnancy. *Lasers Surg Med*, 1994, 14, p. 178–183.
20. MORGANROTH, GS., et al. Targetoid hemangioma associated with pregnancy and the menstrual cycle. *J Am Acad Dermatol*, 1995, 32, p. 282–284.
21. OLSEN, TG., et al. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. A clinicopathologic study of 116 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1985, 12, p. 781–796.
22. MOY, RL., et al. Estrogen receptors and the response to sex hormones in angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Arch Dermatol*, 1992, 128, p. 825–828.
23. ANDERSSON, TM., et al. Cancer during pregnancy and the postpartum period: a population-based study. *Cancer*, 2015, 121, p. 2072–2077.
24. LENS, MB., et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 2004, 22, p. 4369–4375.
25. HOUGHTON, AN., et al. Malignant melanoma of the skin occurring during pregnancy. *Cancer*, 1981, 48, p. 407–410.
26. SLINGLUFF, CL., et al. Malignant melanoma arising during pregnancy. A study of 100 patients. *Ann Surg*, 1990, 211, p. 552–557.
27. TRAVERS, RL., et al. Increased thickness of pregnancy-associated melanoma. *Br J Dermatol*, 1995, 132, p. 876–883.
28. BYROM, L., et al. Increased mortality for pregnancy-associated melanoma: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29, p. 1457–1466.
29. JOHANSSON, AL., et al. Mortality in women with pregnancy-associated malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71, p. 1093–1101.
30. FABIAN, M., et al. Retrospective analysis of clinicopathological characteristics of pregnancy associated melanoma. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21, p. 1265–1271.
31. DARYANANI, D., et al. Pregnancy and early-stage melanoma. *Cancer*, 2003, 97, p. 2248–2253.
32. ENNINGA, EAL., et al. Immunomodulatory Effects of Sex Hormones: Requirements for Pregnancy and Relevance in Melanoma. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89, p. 520–535.
33. BALCH, CM., et al. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. *J Surg Oncol*, 2001, 8, p. 101–108.
34. HALÁŠKA, MJ., et al. *Onkologická onemocnění během těhotenství*. Praha : Mladá fronta, 2015, s. 165–183. ISBN 978-80-204-3753-2.
35. SIROTT, MN., et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma: a multivariate analysis. *Cancer*, 1993, 72, p. 3091–3098.
36. VAN CALSTEREN, K., et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol*, 2010, 28, p. 683–689.
37. ALEXANDER, A., et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol*, 2003, 21, p. 2179–2186.
38. CHRISTENSON, LJ., et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA*, 2005, 294, p. 681–690.
39. MATTHEWS, TJ., et al. Delayed childbearing: more women are having their first child later in life. *NCHS Data Brief*, 2009, 21, p. 1–8.
40. WALKER, JL., et al. Cutaneous tumors in pregnancy. *Clin Dermatol*, 2016, 34, p. 359–367.
41. SASS, U., et al. Multiple HPV-positive basal cell carcinomas on the abdomen in a young pregnant woman. *Dermatology*, 2002, 204, p. 362–364.
42. KROUMPOUZOS, G., et al. *Text Atlas of Obstetric Dermatology*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, PA, 2013, 141–151.
43. PARLETTE, LE., et al. Accelerated growth of dermatofibrosarcoma protuberans during pregnancy. *J Am Acad Dermatol*, 1999, 41, p. 778–783.
44. BIGBY, SM., et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: report of a case with a variant ring chromosome and metastases following pregnancy. *J Cutan Pathol*, 2006, 33, p. 383–388.
45. MORRISON, AE., et al. Case of rapidly enlarging dermatofibrosarcoma protuberans during pregnancy followed by metastasis in the absence of local recurrence. *Dermatol Surg*, 2006, 32, p. 125–127.
46. FRANCESCHI, S., et al. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer*, 2008, 99, p. 800–804.
47. BRUNET-POSSENTI, F., et al. Kaposi's sarcoma and pregnancy: case report and literature review. *Dermatology*, 2013, 226, p. 311–314.
48. SIMONART, T., et al. Stimulation of Kaposi's sarcoma cell growth by urine from women in early pregnancy, the current source for clinical-grade human chorionic gonadotropin preparations. *Exp Dermatol*, 2002, 11, p. 365–369.
49. AMITAY-LAYISH, I., et al. Early-stage mycosis fungoides, parapsoriasis en plaque, and pregnancy. *Int J Dermatol*, 2007, 46:160–166.
50. AMBROS-RUDOLPH, CM., et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54, p. 395–404.
51. BLACK, MM., et al. *Obstetric and gynecologic dermatology*. 3<sup>rd</sup> ed, 2008. London : Elsevier Limited, p. 37–47.
52. SHORNICK, JK., et al. Secondary autoimmune diseases in herpes gestationis (pemphigoid gestationis). *J Am Acad Dermatol*, 1992, 26, p. 563–566.
53. ZILIKENS, D. Pemphigoid gestationis: recent advances. *J Eur Acad Dermatol*, 2003, 17, p. 7.
54. ORTONNE, JP., et al. Herpes gestationis factor reacts with the amniotic epithelial basement membrane. *Br J Dermatol*, 1987, 117, p. 147–154.
55. KELLY, SE., et al. Immunopathology of the placenta in pemphigoid gestationis and linear IgA disease. *Br J Dermatol*, 1989, 120, p. 735–743.
56. SEMKOVA, K., et al. Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 145, p. 138–144.
57. CHI, CC., et al. Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with ad-





- se pregnancy outcomes. *Br J Dermatol*, 2009, 160, p. 1222-1228.
58. **JENKINS, RE., et al.** Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*, 1999, 24, p. 255-259.
59. **AMBROS-RUDOLPH, CM.** Dermatoses of pregnancy – clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol*, 2011, 23, p. 265-275.
60. **RUDOLPH, CM., et al.** Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol*, 2006, 154, p. 54-60.
61. **KEMMETT, D., et al.** The influence of the menstrual cycle and pregnancy on atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 1991, 125, p. 59-61.
62. **CHO, S., et al.** The influence of pregnancy and menstruation on the deterioration of atopic dermatitis symptoms. *Ann Dermatol*, 2010, 22, p. 180-185.
63. **GARCÍA-GONZÁLEZ, E., et al.** Immunology of the cutaneous disorders of pregnancy. *Int J Dermatol*, 1999, 38, p. 721-729.
64. **LAMMERT, F., et al.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*, 2000, 33, p. 1012-1021.
65. **REYES, H.** The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*, 1992, 21, p. 905-921.
66. **ABEDIN, P.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health*, 1999, 4, p. 35-37.
67. **MARSCHALL, HU., et al.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: A population-based cohort study. *Hepatology*, 2013, 58, p. 1385-1391.
68. **JIE, Z., et al.** Association of assisted reproductive technology with adverse pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med*, 2015, 13, p. 169-180.
69. **ROPPONEN, A., et al.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology*, 2006, 43, p. 723-728.
70. **REYES, H., et al.** Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med*, 2000, 32, p. 94-106.
71. **DIXON, PH., et al.** The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40, p. 141-153.
72. **KENYON, AP., et al.** Pruritus in pregnancy: A study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med*, 2010, 3, p. 25-29.
73. **REYES, H., et al.** Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*, 1987, 93, p. 584-590.
74. **DELEON, A., et al.** The incidence of coagulopathy in pregnant patients with intrahepatic cholestasis: Should we delay or avoid neuraxial analgesia? *J Clin Anesth*, 2014, 26, p. 623-627.
75. **GEENES, V., et al.** Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. *Hepatology*, 2014, 59, p. 1482-1491.
76. **GLANTZ, A., et al.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*, 2004, 40, p. 467-474.
77. **LEE, RH., et al.** Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol*, 2008, 25, p. 341-345.
78. **BRITES, D., et al.** Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol*, 1998, 28, p. 91-98.
79. **WIKSTROM SHEMER, EA., et al.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol*, 2015, 63, p. 456-461.
80. **AMBROS-RUDOLPH, CM., et al.** The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. *Arch Dermatol*, 2007, 143, p. 757-762.
81. **BACQ, Y., et al.** Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *Gastroenterology*, 2012, 143, p. 1492-1501.
82. **GRAND'MAISON, S., et al.** The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: A meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014, 36, p. 632-641.
83. **OVADIA, C., et al.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: recent advances. *Clin Dermatol*, 2016, 34, p. 327-334.
84. **PULJIC, A., et al.** The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212, p. 667e1-5.
85. **LO, JO., et al.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28, p. 2254-2258.
86. **RONCAGLIA, N., et al.** Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002, 3100, p. 167-170.
87. **MURASE, JE., et al.** Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol*, 2005, 141, p. 601-606.
88. **BOYD, AS., et al.** Psoriasis and pregnancy: Hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol*, 1996, 35, p. 169-172.
89. **YANG, YW., et al.** Psoriasis and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 64, p. 71-77.
90. **BAE, YS., et al.** Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67, p. 459-477.
91. **BABALOLA, O., et al.** Management of psoriasis in pregnancy. *Dermatol Ther*, 2013, 26, p. 285-292.
92. **WEBER-SCHOENDORFER, C., et al.** Pregnancy outcome after TNF- $\alpha$  inhibitor therapy during the first trimester: A prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80, p. 727-739.
93. **COHEN-BARAK, E., et al.** Pregnancy outcomes in women with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25, p. 1041-1047.
94. **BEN-DAVID, G., et al.** Pregnancy outcome in women with psoriasis. *J Reprod Med*, 2008, 53, p. 183-187.
95. **BANDOLI, G., et al.** Potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with psoriasis. *Br J Dermatol*, 2010, 163, 334-339, .
96. **HARDER, E., et al.** No increased risk of fetal death or prolonged time to pregnancy in women with psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2014, 134, p. 1747-1749.
97. **VAIDYA, DC., et al.** Recurrent postpartum impetigo herpetiformis presenting after a "skip" pregnancy. *Acta Derm Venereol*, 2013, 93, p. 102-103.
98. **WOLF, R., et al.** Impetigo herpetiformis with hyperparathyroidism. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005, 19, 743-746.
99. **ULUBAY, M., et al.** Case report of a rare dermatosis in pregnancy: Impetigo herpetiformis. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41, p. 301-303.
100. **GAO, QQ., et al.** Impetigo herpetiformis during pregnancy: A case report and literature review. *Dermatology*, 2013, 226, p. 35-40.
101. **BOZDAG, K., et al.** A case of recurrent impetigo herpetiformis treated with systemic corticosteroids and narrowband UVB. *Cutan Ocul Toxicol*, 2012, 31, p. 67-69.
102. **SCHNEINFELD, N., et al.** A review of the diagnosis and treatment of rosacea. *Postgrad Med*, 2010, 122, p. 139-143.
103. **JANSEN, T., et al.** Diagnosis and treatment of rosacea fulminans. *Dermatology*, 1994, 188, p. 251-254.
104. **JARRETT, R., et al.** Differing obstetric outcomes of rosacea fulminans in pregnancy: Report of three cases with review of pathogenesis and management. *Clin Exp Dermatol*, 2010, 35, p. 888-891.
105. **ZEE, HH., et al.** Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol*, 2012, 21, p. 735-739.
106. **YU, CC., et al.** Hidradenitis suppurativa: A disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol*, 1990, 122, p. 763-769.
107. **BARTH, JH., et al.** Endocrine factors in pre- and postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 1996, 134, p. 1057-1059.
108. **ALIKHAN, A., et al.** Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60, p. 539-561.
109. **MERT, A., et al.** Erythema nodosum: An evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol*, 2007, 25, p. 563-570.
110. **ACOSTA, KA., et al.** Etiology and therapeutic management of erythema nodosum during pregnancy: An update. *Am J Clin Dermatol*, 2013, 14, p. 215-222.
111. **SALVATORE, MA.** Erythema nodosum, estrogens, and pregnancy. *Arch Dermatol*, 1980, 116, p. 557.
112. **BOMBARDIERI, S., et al.** Erythema nodosum associated with pregnancy and oral contraceptives. *Br Med J*, 1997, 1, p. 1509-1510.



- 113. LANGER, R., et al.** *Erythema nodosum associated with pregnancy.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1979, 9, p. 399–401.
- 114. WETHERILL, JH.** *Recurrent erythema nodosum of pregnancy.* Br Med J, 1971, 3, p. 535.
- 115. CZEIZEL, AE., et al.** *Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids.* Teratology, 1997, 56, p. 335–340.
- 116. MYGIND, H., et al.** *Risk of intrauterine growth retardation, malformations and other birth outcomes in children after topical use of corticosteroid in pregnancy.* Acta Obstet Gynecol Scand, 2002, 813, p. 234–239.
- 117. EDWARDS, MJ., et al.** *Case-control study of cleft lip or palate after maternal use of topical corticosteroids during pregnancy.* Am J Med Genet A, 2003, 120, p. 459–463.
- 118. MAHE, A., et al.** *The cosmetic use of skin-lightening products during pregnancy in Dakar, Senegal: a common and potentially hazardous practice.* Trans R Soc Trop Med Hyg, 2007, 101, p. 183–187.
- 119. CHI, CC., et al.** *Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study.* JAMA Dermatol, 2013, 149, p. 1274–1280.
- 120. WILMER, E., et al.** *Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies.* Clin Dermatol, 2016, 34, p. 401–409.
- 121. MURASE, JE., et al.** *Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy.* J Am Acad Dermatol, 2014, 70, p. 401–414.
- 122. KING, CT., et al.** *Antifungal therapy during pregnancy.* Clin Infect Dis, 1998, 27, p. 1151–1160.
- 123. CHAMBERLAIN, MJ., et al.** *Toxic effect of podophyllum application in pregnancy.* Br Med J, 1972, 3, p. 391–392.
- 124. SCHWARB, FP., et al.** *Percutaneous absorption of salicylic acid in man after topical administration of three different formulations.* Dermatology, 1999, 198, p. 44–51.
- 125. STEPHANSSON, O., et al.** *Drug use during pregnancy in Sweden – assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register.* Clin Epidemiol, 2011, 3, p. 43–50.
- 126. SETO, A., et al.** *Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis.* Am J Perinatol, 1997, 14, p. 119–124.
- 127. WEBER-SCHOENDORFER, C., et al.** *The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study.* Reprod Toxicol, 2008, 26, p. 19–23.
- 128. SMEDTS, HP., et al.** *Early pregnancy exposure to antihistamines and risk of congenital heart defects: results of two case-control studies.* Eur J Epidemiol, 2014, 29, p. 653–661.
- 129. PEDERSEN, L., et al.** *Prenatal exposure to loratadine in children with hypospadias: a nested case-control study within the Danish National Birth Cohort.* Am J Ther, 2006, 13, p. 320–324.
- 130. DIAV-CITRIN, O., et al.** *Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled study.* J Allergy Clin Immunol, 2003, 111, p. 1239–1243.
- 131. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** *Evaluation of an association between loratadine and hypospadias United States, 1997–2001.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2004, 53, p. 219–221.
- 132. SO, M., et al.** *Safety of antihistamines during pregnancy and lactation.* Can Fam Physician, 2010, 56, p. 427–429.
- 133. CARMICHAEL, SL., et al.** *Maternal corticosteroid use and orofacial clefts.* Am J Obstet Gynecol, 2007, 197, e581–e587.
- 134. PARK-WYLLIE, L., et al.** *Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies.* Teratology, 2000, 62, p. 85–392.
- 135. HVIID, A., et al.** *Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts.* CMAJ, 2001, 183, p. 796–804.
- 136. MAKOL, A., et al.** *Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management.* Drugs, 2011, 71, p. 1973–1987.
- 137. LAMARQUE, V., et al.** *Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with sandimmune.* Transplant Proc, 1997, 29, p. 2480.
- 138. PAULEN, ME., et al.** *Contraceptive use among solid organ transplant patients: a systematic review.* Contraception, 2010, 82, p. 102–112.
- 139. AHMED, AR., et al.** *Use of intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy in patients with pemphigus vulgaris.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011, 25, p. 1073–1079.
- 140. GAN, DC., et al.** *Successful treatment of a severe persistent case of pemphigoid gestationis with antepartum and postpartum intravenous immunoglobulin followed by azathioprine.* Australas J Dermatol, 2012, 53, p. 66–69.
- 141. KLINGER, G., et al.** *Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases.* Lancet, 2001, 358, p. 813–814.





Difúzní hyperpigmentace



Gestační pemfigoid



Psoriasis vulgaris



Pyogenní granulom (granuloma gravidarium)

**MUDr. Filip Rob, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.**

e-mail: [filip.rob@gmail.com](mailto:filip.rob@gmail.com)

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



# Distribuce rizikových faktorů pro vznik maligního melanomu v české populaci a jejich aplikace do primární prevence

Rajská L.

Göpfertová D., Šmerhovský Z., Jiráková A., Hercogová J.

## SOUHRN

Výsledky projektu poukazují na relativní význam opakujících se rizikových faktorů maligního melanomu, které jsou aplikovány do české populace, která je rasově výrazně homogenní. Ve studii jsme jako dominantní rizikové faktory definovali mužské pohlaví, nedávno změněné znaménko, výskyt kožních nádorů v anamnéze, používání ochranných opalovacích prostředků a návštěvy solária. Stran primární prevence je podstatná informace ke snížení expozice UV záření, používání ochranných krémů, pravidelné kontroly kožního krytu dermatologem zejména u jedinců s pozitivní kožní nádorovou anamnézou či podezřelým znaménkem.

## KLÍČOVÁ SLOVA

maligní melanom • rizikové faktory • screening

## SUMMARY

Rajská, L., Göpfertová, D., Šmerhovský, Z., Jiráková, A., Hercogová, J. *Distribution of risk factors for malignant melanoma in the Czech population, and their application in primary prevention*

The results of the project indicate only relative importance of recurrent malignant melanoma risk factors, which are applied among the Czech population being significantly racially homogeneous. During the study the male gender, recent change

of mark, skin cancer history incidence, usage of tanning devices and visiting the sunbeds were defined as the dominant risk factors. As for the primary prevention the information to reduce exposure to UV radiation, use of sunscreens, regular dermatological skin controls, especially by individuals with a history of positive skin cancer or suspicious marks, is essential.

## KEY WORDS

malignant melanoma • risk factors • screening

## ÚVOD

Řada rizikových faktorů spojených s výskytem maligního melanomu (dále MM) je známá po desetiletí a rizika je možné včas odhalit. Přesto každoročně dochází k celosvětovému navýšení incidence melanomu a stejně tomu tak je i v České republice. Identifikace vhodných rizikových faktorů pro vznik melanomu by tedy měla významně snížit incidenci i mortalitu na toto zhoubné onemocnění kůže v České republice.

Vzhledem ke zjištění, že klasicky uváděné rizikové faktory pro vznik melanomu (rodinná anamnéza, fototyp, předchozí spálení na slunci, barva očí a vlasů aj.) přispívají v populaci bělochů k výskytu pouhých 40 % všech případů, může tento fakt významně znehodnotit význam rizikových modelů, které jsou v současné době používány pro identifikaci rizikových jedinců

Čes. Dermatovenerol., 2016, 6, č. 3, s.177–184

v české populaci. Dosud používané rizikové modely jsou odvozovány od pozorování heterogenních populací žijících v USA, které jsou rozdílné ve srovnání s naší populací, která je výrazně homogenní.

Jedním z hlavních záměrů této studie byla identifikace klasicky uváděných rizikových faktorů pro vznik maligního melanomu, které bude možné vhodně aplikovat do primární prevence české, resp. evropské populace. Lze předpokládat, že včasná diagnostika a léčba s aktivním vyhledáváním rizikových osob se bude podílet nejen na prodloužení života nemocných, ale také na zlepšení jeho kvality.

Dalším cílem projektu bylo zjistit včasnou účinnou pomoc při vyhledávání pacientů s vysokým rizikem vzniku melanomu. Naši snahou bylo vypracování postupu preventivně léčebných opatření.

## CÍLE PRÁCE

V rámci řešení projektu byly stanoveny následující cíle:

- a) Zjistit distribuci rizikových faktorů u 1. incidentních případů melanomu, 2. v kontrolní skupině tvořené reprezentativním vzorkem obecné populace, 3. u populace participující v rámci osvětových aktivit, jako je kampaň Evropský den melanomu se sledovanou skupinou až 5000 osob.
- b) Statisticky vyhodnotit prediktivní význam jednotlivých rizikových faktorů a jejich interakcí na výskyt melanomu v České republice.





c) Statisticky vyhodnotit a zdůvodnit rozdíly v distribuci rizikových faktorů v populaci aktivně se účastnící osvětových akcí a v ostatní populaci.

d) Získané informace využít k identifikaci nejrelevantnějších rizikových faktorů z hlediska prevence k vypracování doporučeného postupu dispenzární péče o rizikové osoby.

Na základě získaných dat screeningu a předchozích cílů sestavit a ověřit validní (i) explanatorní model rizik asociovaných se simultánní expozicí vícero rizikových faktorů a (ii) prediktivní model pro odhadování průměrného rizika pro jednotlivce, kteří jsou nositeli jednoho či více rizikových faktorů.

## METODIKA A ZPŮSOB ZÍSKÁVÁNÍ DAT, ANALÝZA ZÍSKANÝCH DAT

První část studie byla tvořena nezávislým zdrojem, kterým je databáze výsledků vyšetřených osob účastnících se osvětové kampaně Evropský den melanomu v roce 2009 a 2015. Pro sběr těchto dat byl použit validovaný dotazník vytvořený odbornou společností „Euromelanoma Task Force of European Academy of Dermatology and Venereology“. Této kampaně se každoročně účastní přes 5000 osob. Akce Evropský den melanomu se v České republice koná každoročně první květnové pondělí a účastní se jí dobrovolně dermatologové ve svých ambulancích.

K finálním analýzám získaných dat byl použit výkonný statistický software IBM SPSS 20,0, který byl zakoupený v prvním roce řešení projektu.

Pro druhou část projektu byla vypracována metodika, ve které jsme navrhli provést studii případů a kontrol. Případy byly identifikovány jako incidentní, histologicky verifikované záchyty maligního melanomu zjištěné na Dermatovenerologické klinice 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce. Kontrolní subjekty byly vybírány na jiných odděleních stejné nemocnice, a to párováním na věk v poměru dvě kontroly na jeden případ. Podmínkou k zařazení do studie bylo věkové rozmezí  $\pm$  tři roky od nově zachyceného případu a absence jiného maligního onemocnění. Další výběrová kritéria nebyla účelově uplatněna.

U participantů této části studie byl stejně tak použit výše zmíněný validovaný dotazník, který byl posílen o přesnější specifikace rizikových faktorů. Jedná se zejména o otázky týkající se rasy, barvy očí, vlasů a fototypu kůže.

Vyplněné dotazníky v obou částech studie byly ručně digitalizovány, protože pro prů-

zkum byly použity vytištěné dotazníky, které neumožnily přímou strojovou digitalizaci počítačovým skenerem. Pro ruční digitalizaci byl vytvořený pomocný program, který zrychlil zavádění dat jednotlivých dotazníků a umožnil také opakovaný vstup do záznamu pro případné korekce uložených dotazníkových dat. Po digitalizaci vznikl excelový soubor, kde každému dotazníku příslušel jeden řádek v souboru Excel.

K následným analýzám byl potom opět použit účinný statistický software IBM SPSS 20,0, který byl pořízen v prvním roce řešení projektu.

## VÝSLEDKY

Od 1. 6. 2011 do 31. 12. 2014 jsme identifikovali celkem 174 případů maligního melanomu, ke kterým bylo shromážděno a přiřazeno 345 kontrol. Na bivariátní úrovni se kontroly a případy signifikantně nelišily, pokud šlo o věk (průměrný věk případů = 59,9 let, průměrný věk kontrol = 58,3,  $p = 0,282$ ), vzdělání, výskyt kožních nádorů u příbuzných, délku zaměstnání/práce ve venkovním prostředí, reakci kůže na sluneční ozáření, počet osob, které udávaly těžké spálení kůže

ve věku do 18 let, počet osob udávajících pobyt v zemi s vysokým slunečním svitem a návštěvností solária. Viz Tab. 1.

Výskyt melanomů byl statisticky signifikantním způsobem asociován s pohlavím, kdy ženy jsou v menším riziku výskytu melanomu než muži. Výskyt melanomu byl na bivariátní úrovni dále negativním způsobem asociován s výskytem počtu pigmentových nŕvů (více než 50) u osob, které si nechaly vyšetřit kůži na vlastní přání, s používáním ochranných krémů a s pobytem na slunné dovolené. Výsledky jsou sumarizované v Tab. 2.

Binární logistický model ukázal, že na vícerozměrné úrovni analýzy se jako signifikantní prediktory výskytu melanomu uplatňují proměnné popisující pohlaví, výskyt znaménka, které se změnilo, kožní nádor v osobní anamnéze, používání ochranných opalovacích prostředků a návštěva solárií. Výsledky uvádí Tab. 3.

Na bivariátní úrovni se nám nepodařilo demonstrovat existenci asociace mezi MM a několika proměnnými, které jsou však typickými náhradními ukazateli expozice UV záření, jako jsou délka zaměstnání ve

Tab. 1

Bivariátní analýza výsledků – nesignifikantní výsledky

Položka dotazníku	OR	95% CI pro OR		Sig.
		Dolní	Horní	
věk (roky)	1,006	0,995	1,017	0,282
kožní nádor u člena rodiny	0,582	0,165	2,055	0,401
práce v exteriéru				0,199
1 rok nebo méně	2,037	0,645	6,433	0,225
1–5 let	0,891	0,358	2,217	0,804
6–10 let	0,157	0,020	1,210	0,076
10 a více let	1,405	0,767	2,574	0,271
reakce				0,126
kůže se spálí, opálí se jen málo	1,896	0,547	6,572	0,313
kůže se nejprve spálí, potom opálí	1,942	0,600	6,290	0,268
kůže se spálí jen málo, ihned se opálí	1,290	0,401	4,145	0,669
kůže se bez obtíží opálí	1,625	0,497	5,313	0,422
neuvedeno	4,469	1,054	18,938	0,042
těžké spálení kůže do 18 let				0,690
ano	0,894	0,564	1,417	0,635
nepamatují si	0,794	0,450	1,402	0,426
pobyt v zemi s vysokým slunečním svitem:				0,324
ano, před 18. rokem věku	0,808	0,206	3,166	0,760
ano, po 18. roce věku	0,471	0,174	1,279	0,140
solárium ano	1,290	0,547	3,041	0,561
solárium – počet navštěvovaných let	0,989	0,881	1,111	0,858



Tab. 2

Bivariátní analýza výsledků – signifikantní výsledky ( $p < 0,05$ )

Položka dotazníku	OR	95% CI pro OR		Sig.
		Dolní	Horní	
pohlaví (ženy = 1)	0,380	0,261	0,552	0,000
mnoho pigmentových znamének	0,497	0,312	0,794	0,003
znaménko, které se změnilo	2,489	1,708	3,629	0,000
kožní nádor v minulosti	28,794	12,822	64,662	0,000
chci si nechat vyšetřit kůži	0,068	0,040	0,117	0,000
vyšetření kůže v minulosti	1,952	1,231	3,094	0,004
ochranné opalovací prostředky - pobyt déle než 1 h:				0,000
někdy	0,333	0,207	0,534	0,000
vždy	0,597	0,347	1,027	0,063
nikdy se neopalují	1,127	0,591	2,149	0,716
ochranné opalovací prostředky - opalování:				0,000
někdy	0,269	0,140	0,514	0,000
vždy	0,452	0,240	0,850	0,014
nikdy se neopalují	1,152	0,601	2,207	0,670
počet týdnů na letní dovolené:				0,000
2 týdny nebo méně	0,730	0,467	1,139	0,165
více než 2 týdny	0,332	0,194	0,569	0,000

Tab. 3

Binární logistický model asociace mezi prevalencí suspektního melanomu a rizikových faktorů u participantů během Evropského dne melanomu

Nejjednodušší model	OR	95% CI pro EXP (B)		Sig.
		Dolní	Horní	
pohlaví (1 = ženy)	0,292	0,175	0,486	0,000
znaménko, které se změnilo	6,371	3,774	10,756	0,000
kožní nádor v minulosti	95,704	37,241	245,947	0,000
ochranné opalovací prostředky - pobyt > 1 h				0,000
někdy	0,253	0,137	0,466	0,000
vždy	0,932	0,456	1,907	0,848
nikdy se neopalují	0,854	0,377	1,936	0,706
solárium	3,594	1,288	10,028	0,015

venkovním prostředí (méně než 1 rok, 1 až 5 let, 6 až 10 let nebo více než 10 let), těžké spálení na slunci do vzniku puchýřů ve věku do 18 let, dlouhodobý pobyt v zemi s vysokou intenzitou slunečního svitu nebo návštěvy solárií. Rovněž ani reakce kůže na sluneční záření neměla v této studii vztah k výskytu melanomu. Zvláštním zjištěním je, zcela proti běžným zjednodušujícím představám, že slunná dovolená se jeví jako protektivní faktor pro výskyt maligního melanomu, kdy je nepřehlédnutelný i biologický gradient, kdy s délkou dovolené na slunci klesá riziko vzniku MM. Na druhé straně však používání ochranných opalovacích prostředků signifi-

kantním způsobem riziko MM snižuje a je docela možné, že lidé, setrvávající cileně déle na slunné dovolené se současně automaticky podle své osobní zkušenosti i lépe a odpovědněji chrání před UV zářením. Ze sledovaných otázek uvedených ve validovaném dotazníku se jako signifikantní prediktory MM uplatnilo jen pět z nich. Tento náleží podporuje naši myšlenku, pokud jde o využitelnost některých rizikových modelů pro vznik MM v homogenní populaci bělochů. Tím se nabízí otázka položená na počátku studie, zda není potřeba jejich zpřesnění především pro středoevropské podmínky.

## ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA A VÝSLEDKY SLEDOVANÝCH DAT ZÍSKANÝCH BĚHEM KONÁNÍ EVROPSKÉHO DNE MELANOMU V LETECH 2009 A 2015

V této části studie byly analyzovány dotazníky respondentů účastnících se screeningových vyšetření během osvětové akce Evropský den melanomu (dále EDM) v letech 2009 a 2015. Účastníci této osvětové kampaně byli vyšetřováni v ambulancích participujících dermatologů po celé České republice. Vyšetření probíhala za aspekte kožního krytu, v indikovaných případech také s využitím manuálního nebo digitálního dermatoskopu. Každý respondent vyplnil mezinárodně validovaný dotazník, který byl navržen s cílem identifikovat konkrétní rizikové faktory pro vznik MM u evropské populace.

## DEMOGRAFICKÁ DATA

Kampaně EDM se roce 2009 zúčastnilo celkem 6176 respondentů, z toho 4094 žen (66,3 %) a 2082 mužů (33,7 %) a v roce 2015 celkem 4887 respondentů, z nich 3104 žen (63,5 %) a 1768 mužů (36,5 %). K vyšetření se dostavilo nejvíce lidí s ukončeným středoškolským vzděláním. V roce 2009 to bylo 52 % a v roce 2015 48,9 %. Druhou největší skupinu v obou





Tab. 4

Logistický regresní model pro EDM konané v letech 2009 a 2015

	Sig.	OR	95% CI pro OR	
			Dolní	Horní
pohlaví	0,003			
pohlaví – (muž)	0,001	1,526	1,199	1,942
pohlaví – N. A.	0,999	0,000	0,000	
vzdělání	0,081			
vzdělání – N. A.	0,656	1,083	0,763	1,536
vzdělání – středoškolské	0,852	1,106	0,381	3,209
vzdělání – vysokoškolské	0,032	0,555	0,324	0,952
vzdělání – vyšší vzdělání	0,647	0,910	0,608	1,362
důvod vyšetření – mnoho névů	0,000	1,584	1,223	2,051
důvod vyšetření – nedávno změněný névus	0,000	1,921	1,478	2,497
žil jste v cizině – ANO	0,000	0,457	0,301	0,695
život v cizině do 18 let – ANO	0,040	2,075	1,035	4,158
dovolená na slunci	0,097	1,126	0,782	1,622
dovolená na slunci = 2 týdny a méně	0,523	1,230	0,834	1,814
dovolená na slunci = 3–4 týdny	0,297			
dovolená na slunci – N. A.	0,017	7,464	1,436	38,789
melanom v rodině	0,000	2,015	0,973	4,174
melanom v rodině – NE	0,059	1,641	0,814	3,308
melanom v rodině – ANO, 1 příbuzný	0,166	13,203	3,953	44,101
melanom v rodině – ANO, 2 a více příbuzných	0,000	0,010		
konstanta	0,000			

Tab. 5

Logistický regresní model pro období 2009

	Sig.	OR	95% CI pro OR	
			Dolní	Horní
věk	0,073	1,011	0,999	1,023
pohlaví = muž	0,035	1,640	1,036	2,597
důvod vyšetření – mnoho névů	0,004	2,004	1,248	3,219
důvod vyšetření – nedávno změněný névus	0,003	4,934	1,730	14,070
melanom v rodině	0,006			
melanom v rodině = ANO, 1 příbuzný	0,025	3,770	1,180	12,040
melanom v rodině = ANO, 2 a více příbuzných	0,002	39,958	3,738	427,134
konstanta	0,000	0,001		

letech tvořili vysokoškolsky vzdělaní lidé: v roce 2009 18,6 %, v roce 2015 21,6 %.

## EXPOZICE UV

Mezi další skupinu sledovaných faktorů patří míra a způsob expozice UV záření,

jemuž jsou pacienti vystaveni. Z pacientů vyšetřených v roce 2009 uvedlo 22,9 % zaměstnání venku, v roce 2015 to bylo 20,3 %. Ochranné prostředky při aktivitě na slunci použilo v roce 2009 vždy 20,01 % respondentů, nikdy 23,3 % a někdy 56,7 % vyšetřených. V roce 2015 tomu bylo obdob-

ně, kdy při pobytu na slunci jiným, než cílené opalování, použilo krém s ochranným faktorem 18,5 % respondentů a nikdy 21,9 %. Z výsledků z roku 2009 dále vyplývá, že při opalování používá ochranné krémy pravidelně 28,4 % dotázaných, 24,7 % nepoužívá ochranu vůbec a zbytek občasně. V roce 2015 při cíleném opalování použije ochranný krém vždy 48,3 % a 28,7 % někdy.

## PROJEVY NA KŮŽI

Během zdravotně výchovné kampaně EDM bylo v roce 2009 vysloveno podezření na dysplastické névy v 1052 případech, na zhoubný melanom v 75 případech, bazocelulární karcinom ve 123 případech a spinocelulární karcinom u 5 vyšetřených. V roce 2015 bylo podezření na 666 dysplastických névů, 215 případů podezření na MM, 116 suspektních bazocelulárních a 112 suspektních spinocelulárních karcinomů.

Tato část studie se soustředila na identifikaci nejdůležitějších rizikových faktorů, které jsou asociovány s prevalencí suspektního MM v české populaci, reprezentované účastníky EDM a které jsou využitelné k charakterizaci populace ve zvýšeném riziku, na kterou by se měl zaměřit cílenější screening. Z výsledků logistického modelu vyplývá, že prevalence melanomů je podle očekávání závislá na jedné charakteristice. Ta se považuje za marker vnímavosti, tj. počet pigmentových névů, dále pak na nedávné změně pigmentového névu a jediné charakteristice, která je náhradním ukazatelem pro expozici UV – pobyt ve slunné zemi ve věku do 18 let. Posledním rizikovým faktorem je pak výskyt melanomu v rodinné anamnéze.

## SOUHRN

Analýzou sledovaných souborů pacientů se nám podařilo definovat následující závěry: 1. a) Byla vyhodnocena distribuce rizikových faktorů melanomu u prevalentních a incidentních případů ve studii případů a kontrol v souboru pacientů Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce. b) Současně s tím byla popsána distribuce stejných rizikových faktorů u kontrolní populace použité ve studii. c) Informace o výskytu rizikových faktorů vyskytujících se v populaci ČR pak byla porovnána s daty pocházejícími z EDM v letech 2009 a 2015.

Výsledky studie byly prezentovány na tužemských i mezinárodních kongresech a publikovány v tisku.



2. Získaná data byla statisticky analyzována a bylo zjištěno, že pouze minimum faktorů, o kterých existují vědecké důkazy jakožto o faktorech, které jsou asociovány s výskytem MM, se uplatnilo jako signifikantní prediktory i v této studii (znaménko, které se změnilo, výskyt kožních nádorů v anamnéze, používání ochranných opalovacích prostředků a návštěvy solária). Ačkoliv při analýze na bivariátní úrovni jsme pozorovali vztahy, indikující možné interakce, ve vícerozměrovém modelu se tyto vztahy neuplatnily a jednotlivé proměnné se uplatnily jako proměnné nezávislé.

3. Ze získaných výsledků je zjevné, že jak v modelech založených na studii MM, tak v modelech založených na datech EDM, jsou důležitými faktory, sehrávajícími roli při záchytu incidentních případů melanomu, behaviorální faktory. Chování participantů studie je zjevně modifikováno přítomností mnohočetných nebo nedávno změněných pigmentových névů nebo výskytem MM v rodině a blízkém příbuzenstvu. Právě tyto faktory, spolu s mužským pohlavím, byly tzv. rizikové při záchytu případů MM v rámci EDM.

4. Tato studie poměrně jasně ukazuje na relativní význam v literatuře se opakujícími rizikových faktorů MM, jsou-li nekriticky aplikovány na populaci, která je vysoce homogenní. Je-li možné v kontextu výsledků studie mluvit o relevantních rizikových faktorech, pak jsou to mužské pohlaví, znaménko, které se změnilo, výskyt kožních nádorů v anamnéze, používání ochranných opalovacích prostředků a návštěvy solária. Z hlediska primární prevence je tedy podstatná informace směrem ke snížení expozice UV záření prostřednictvím ochranných krémů a vyhýbání se službám solárií. Pozornost je pak třeba věnovat změněným znaménkům (pigmentovým névům) a osobám s pozitivní kožní nádorovou anamnézou.

5. Doporučený postup dispenzární péče o pacienty ve zvýšeném riziku pro výskyt MM – pravidelné kontroly pacientů ideálně dvakrát ročně, důsledná fotoprotekce a pravidelná sebekontrola.

6. Vzhledem k výsledkům studie se modely pro hodnocení rizika zredukovaly na model uvedený v Tab. 3, který je snadno transformovatelný na prediktivní model pro odhadování průměrného rizika pro jednotlivce. Vytváření sofistikovaných modelů vzhledem k malému počtu signifikantních prediktorů použitelných k intervenci či dispenzarizaci zatím postrádá smysl.

Tab. 6

Logistický regresní model pro období 2015

	Sig.	OR	95% C.I. pro OR	
			Dolní	Horní
pohlaví	0,029			
pohlaví – muž	0,008	1,460	1,105	1,929
pohlaví – N. A.	0,999	0,000	0,000	2,167
důvod vyšetření – mnoho névů	0,001	1,619	1,210	2,302
důvod vyšetření – nedávno změněný névus	0,000	1,713	1,274	1,839
melanom v rodině	0,003	0,794	0,343	3,707
melanom v rodině – NE	0,591	1,401	0,530	19,887
melanom v rodině – ANO, 1 příbuzný	0,497	4,962	1,238	
melanom v rodině – ANO, 2 a více příbuzných	0,024	0,031		
konstanta	0,000			

Tab. 7

Důvod návštěvy dermatologa a vyšetření pigmentových névů – mnohočetné pigmentové névy; deskriptivní popis

		ROKMD		Součet
		2009	2015	
mnohočetné pigm. névy	NE	4237	2672	6909
	ANO	1939	2215	4154
součet		6176	4887	11063

Tab. 8

Důvod návštěvy dermatologa a vyšetření pigmentových névů – nedávna změna pigmentového névu; deskriptivní popis

		ROKMD		Součet
		2009	2015	
mnohočetné pigm. névy	NE	4621	3290	7911
	ANO	1555	1597	3152
součet		6176	4887	11063

## LITERÁRNÍ PŘEHLED PROBLEMATIKY A JEJÍ KONFRONTACE S VÝSLEDKY STUDIE

### STUDIE ZABÝVAJÍCÍ SE DETEKČÍ RIZIKOVÝCH FAKTORŮ PRO VZNIK MALIGNÍHO MELANOMU V ČESKÉ REPUBLICE

Na základě rešerše odborné literatury můžeme říct, že jsme v České republice nenalezli dostupnou epidemiologickou studii, která by posuzovala detekci rizikových faktorů pro maligní melanom, aplikovatelných do české populace bělochů, která je oproti populaci americké výrazně homogenní.

Jediná práce hodnotící mimo jiné rizikové faktory pro melanom v ČR, u které je možná částečná konfrontace s našimi výsledky, je studie Kulichové et al., publikovaná v roce 2014.<sup>(1)</sup> Hodnotila ovlivnitelné rizikové faktory zahrnující styl chování na přímém slunci, a s tím spojený počet epizod spálení kůže sluncem, užívání krému s ochranným faktorem, návštěvování solárií, volný čas a dovolené strávené na slunci nebo čas strávený na slunci během výkonu zaměstnání. Tyto proměnné patřily mezi hlavní body zájmu této práce. Autorka provedla studii případů a kontrol na souboru pacientů shromážděných na pražské Dermatovenerologické klinice FNKV a 3. LF UK a na Klinice dermatologie a alergologie Ludvík Maxmilians univer-



Tab. 9

Důvod návštěvy dermatologa a vyšetření pigmentových něvů – kožní nádor (melanomový i nemelanový) v osobní anamnéze; deskriptivní popis

		ROKMD		Součet
		2009	2015	
kožní nádor v OA	NE	6099	4735	10834
	ANO	77	152	229
součet		6176	4887	11063

Tab. 10

Důvod návštěvy dermatologa a vyšetření pigmentových něvů – preventivní kontrola; deskriptivní popis

		ROKMD		Součet
		2009	2015	
preventivní kontrola	NE	4297	2749	7046
	ANO	1879	2138	4017
součet		6176	4887	11 063

Tab. 11

Práce v exteriérech; deskriptivní popis

		ROKMD		Součet
		2009	2015	
práce venku	NE	4262	3893	8655
	ANO	141	994	5408
součet		6176	4887	11 063

Tab. 12

Historie spálení kůže do vzniku puchýřů před dosažením 18. rokem věku, deskriptivní popis

		ROKMD		Součet
		2009	2015	
spálení	nevzpomínám si	677	785	1462
	N.A.	0	6	6
	NE	2857	3026	5883
	ANO	2642	1070	3712
součet		6176	4887	11063

zity v Mnichově. K nim přiřadila kontroly z řad dobrovolníků. Do studie zařadila celkem 207 případů, ke kterým porovnála 235 kontrol. Výstup z její studie uvedl, že statisticky signifikantní vliv na riziko vzniku melanomu měla barva očí a vlasů – světlá barva očí má 2,6krát vyšší riziko pro vznik MM než jedinci s tmavými očima. Stejně tak rusovlasí lidé jsou pro melanom náchylnější než tmavovlasí (OR=3,597, 95

% CI = 1,341-9,646). Osoby s kožním fototypem I a II měli signifikantně vyšší riziko onemocnění melanomem ve srovnání s fototypem III (OR 4,028 a 4,837, 95 % CI = 1,929-8,411 a 2,574-9,086). Respondenti navštěvující solária měli až 6krát vyšší riziko pro zhoubné onemocnění kůže. Jako jeden z nejvíce signifikantních výsledků uvedla autorka frekvenci slunečního spálení kůže v dětství. Počet spálení desetkrát

a méně (OR = 5,345, 95 % CI = 2,511-11,378) a počet spálení jedenáctkrát a výše (OR = 26,251, 95 % CI = 12,601-54,687).

Autorka ve své studii ve shodě s obecným povědomím o rizicích pro melanom prokázala, že zvýšené riziko vývoje MM mají osoby s rusými vlasy, jedinci s kožním fototypem I a II a lidé, kteří během dětství a adolescence trpěli častějším spálením kůže sluncem. Rizikovým faktorem je také časté užívání solárií.

Další práce srovnatelná s tématem naší studie je studie Vránové et al.,<sup>(2)</sup> která se zabývá detekcí rizikových faktorů pro vznik melanomu. Nicméně v tématu práce se autorka soustředí již od počátku na zjevné riziko ozonové vrstvy a její tloušťku v různých nadmořských výškách a s tím spojené nezodpovědné chování mladší generace ve vztahu k aplikacím ochranných krémů na kůži při venkovních aktivitách; dále na celodenní sluneční expozici v adolescenci, časté pobyty v horách. Apeluje na preventivní kampaň zaměřenou především na adolescentní skupinu.

Další studie obdobného charakteru v České republice dosud prováděny nebyly.

## STUDIE ZABÝVAJÍCÍ SE DETEKČÍ RIZIKOVÝCH FAKTORŮ PRO VZNIK MALIGNÍHO MELANOMU VE SVĚTĚ

Na rozdíl od minimálního počtu českých publikací a studií, které se zabývají problematikou rizikových faktorů pro vznik maligního melanomu v populaci bělochů, je ve světové literatuře k dispozici řada studií řešících tento problém. Již v 90. letech minulého století se objevily první diskuse, zda jsou rizikové modely pro vznik zhoubného melanomu odvozené z observačních epidemiologických studií v USA vhodné i pro evropské populace, které jsou podstatně homogennější. Tuto diskusi poté otevřela práce pocházející z Rakouska,<sup>(3,4)</sup> kde bylo možné konvenčními rizikovými faktory vysvětlit pouze 40 % případů MM. V homogenní populaci, kde jsou si jedinci vzhledem k distribuci rizikových faktorů podobnější, mohou mít jednotlivé rizikové faktory jinou váhu, než v populaci z tohoto pohledu heterogenní.

Mackenbach JP.<sup>(5)</sup> ve své studii referuje o vyšší incidenci MM, zhoubných nádorů tlustého střeva a mozku u mužů a melanomu, novotvarů tlustého střeva, prsu a vaječníku u žen ve vyšších socioekonomických sférách obyvatelstva. Obecně je známo, že většina onemocnění a jejich incidence a mortalita bývají spojovány s nižším socioekonomickým postavením. Autor poukazuje na to, že lidé s vyšším





socioekonomickým statutem si mohou dovolit častěji cestovat a mají tedy vyšší šanci být exponováni slunečním paprskům. Lidé s vyšším vzděláním jsou si více vědomi nutnosti prevence chorob a vhodné prevence.

Ballester et al.<sup>(6)</sup> ve své studii dokázal, že ve Španělsku je riziko pro vznik MM vyšší pro jedince s blond nebo rezavými vlasy, osoby s mnohočetnými pigmentovými névy a nízkým fototypem kůže.

Veierød et al.<sup>(7)</sup> uvádí, že se riziko pro vznik MM navyšuje při zvyšování nepravidelné sluneční expozice nebo při častých návštěvách solárií.

Hajdarević et al.<sup>(8)</sup> provedl studii založenou na telefonických rozhovorech, kdy se dotazoval zúčastněných na jejich povědomí o rizikových faktorech pro MM. Devadesát jedna procent zúčastněných bylo správně informováno o tom, že návštěva solárií je nejvyšší rizikový faktor pro MM, zatímco o spálení kůže ve věku do 18 let mělo povědomí pouze 63 % dotázaných. Doré a Chignol<sup>(9)</sup> publikovali ucelený přehled studií, které se zabývají návštěvností solárií a rizikem spojeným s výskytem MM. Podle Whitemana D. C. et al.<sup>(10)</sup> má nejvyšší statistickou signifikanci pro onemocnění melanomem expozice slunci v raném dětství.

Farah R. et al.<sup>(11)</sup> se ve své studii zabývají taktéž vlivem UV záření na vznik kožních nádorů v USA vzhledem k trvale rostoucí incidenci a mortalitě na melanom. Autor apeluje na vliv pediatrií stran vhodné edukace a prevence kožních nádorů. Účelem jeho studie je informovanost pediatrií stran rizikových faktorů pro vznik MM vzhledem k počátku prevence kožních nádorů již v dětském věku.

Zajímavou studii provedl Naha et al.,<sup>(12)</sup> který provedl systematickou rešerši literatury s tématem maligního melanomu za účelem shrnutí a zhodnocení dostupných paperů o prevalenci expozice UV záření, fotoprotekce a screeningu a chování mezi jedinci s diagnózou maligního melanomu. Tým autorů vyhledal celkem 255 článků. Stěžejním závěrem z uvedené studie bylo chování jedinců s prodělaným onemocněním maligního melanomu. Tito jedinci se nezodpovědně exponují slunečnímu záření i nadále.

Merrill et al.<sup>(13)</sup> se ve své práci zabývají taktéž otázkou rizik pro vznik onemocnění melanomem. Zmiňuje trvalý nárůst incidence melanomu navzdory povědomí populace ohledně vhodné prevence, správné ačasné aplikace ochranných krémů na kůži. Jako paradox uvádí nižší incidenci melanomů u jedinců pracujících celoročně v exteriérech. Jako druhý rizikový faktor

Tab. 13

Používání ochranných opalovacích prostředků při aktivitě na slunci; deskriptivní popis

		ROKMD		Součet
		2009	2015	
ochranné prostředky při venkovní aktivitě součet	vždy	1238	903	2141
	N.A.	0	620	620
	nikdy	1437	1067	2504
	někdy	3501	2297	5798
		6176	4887	11063

Tab. 14

Používání ochranných opalovacích prostředků při cíleném opalování kůže; deskriptivní popis

		ROKMD		Součet
		2009	2015	
ochranné prostředky při opalování součet	vždy	1757	2358	4115
	N.A.	0	681	681
	nikdy	1524	445	1969
	někdy	2895	1403	4298
		6176	4887	11 063

Tab. 15

Počet týdnů v roce strávených na slunné dovolené; deskriptivní popis

		ROKMD		Součet
		2009	2015	
dovolená na slunci součet	0 týdnů	1101	755	1856
	2 týdny nebo méně	3336	2693	6029
	3–4 týdny	1739	1430	3169
	N.A.	0	9	9
		6176	4887	11 063

pro vznik melanomu uvádí přítomnost lidského papilomaviru (HPV), jehož přítomnost byla prokázána ve více než polovině histologických vzorků. Kromě expozice UV záření tedy autoři uvádí jako riziko možnou virovou infekci.

Většina zahraničních autorů se shodla na důležitých rizikových faktorech pro vznik maligního melanomu. Jak již bylo výše zmíněno, jedná se především o epizody spálení kůže v mládí, časté návštěvy solárií, důslednou fotoprotekci již od raného dětství a světlý fototyp kůže, stejně jako o mnohočetné pigmentové névy.

Z veškerých dostupných studií lze odvodit, že pravidelná vyšetření kožního krytu dermatologem jsou nezbytná vzhledem k tomu, že mohou velmi významně ovliv-

nit kvalitu života pacienta. Časná detekce melanomového nádoru navíc umožňuje včasné odstranění útvaru dříve, než se stihnou vytvořit metastázy. Lidé mají tedy z 97 % případů šanci na plné vyléčení. Současně v rámci primární prevence je nezbytná edukace pacientů zejména v souvislosti s důslednou fotoprotekcí.

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

## Litertarura

7. KULICHOVÁ, D., DÁŇOVÁ, J., KUNTE, C., et al. Risk factors for malignant melanoma and preventive methods. *Cutis*, 2014, 94, p. 241–248.



Tab.16

## Návštěva solária; deskriptivní popis

		ROKMD		Součet
		2009	2015	
solárium	N.A.	0	2	2
	NE	5501	4724	10225
	ANO, 21 návštěv nebo víc za rok	100	12	112
	ANO, do 20 návštěv za rok	575	149	724
součet		6176	4887	11063

Tab.17

## Maligní melanom v RA; deskriptivní popis

		ROKMD		Součet
		2009	2015	
melanom v rodině	nevím	889	118	1007
	NE	0	4520	4520
	ANO, u 1 člena rodiny	5277	230	5507
	ANO, u 2 členů rodiny	10	19	29
součet		6176	4887	11063

Tab.18

## Přítomnost jakéhokoliv kožního nádoru u vyšetřovaného v OA; deskriptivní popis

		ROKMD		Součet
		2009	2015	
kožní nádor	N.A.	0	3	3
	NE	920	4731	5651
	ANO	5256	153	5409
součet		6176	4887	11 063

2. VRÁNOVÁ, J., ARENBERGEROVÁ, M., ARENBERGER, P., et al. *Incidence of cutaneous malignant melanoma in the Czech Republic: the risks of sun exposure for adolescents*. *Neoplasma*, 2012, 59, p. 316–325.
3. HRBAUER, A., BINDER, M., PEHAMBERGER, H., et al. *Validity of an unsupervised self-administered questionnaire for self-assessment of melanoma risk*. *Melanoma Res*, 2003, 13, p. 537–542.
4. PSATY, EL., SCOPE, A., HALPERN, AC.,

MARGHOOB, AA. *Defining the patient at high risk for melanoma*. *Int J Dermatol*, 2010, 49, p. 362–376.

5. MACKENBACH, JP. *Health inequalities: Europe in profile* [online]. DH Publications. Poslední revize 2006, [cit. 2012-05-13].

6. BALLESTER, I., OLIVER, V., BAÑULS, J., et al. *Multicenter Case-Control Study of Risk Factors for Cutaneous Melanoma in Valencia, Spain*. *Actas Dermosifiliogr*, 2012, 12, p. 00276–4.

7. VEIERØD, MB., ADAMI, HO., LUND, E., et al. *Sun*

*and solarium exposure and melanoma risk: effects of age, pigmentary characteristics, and nevi*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19, p. 111–120.

8. HAJDAREVIS, S., HVIDBERG, L., LIN, Y., et al. *Awareness of sunburn in childhood, use of sunbeds and chase of moles in Denmark, Northern Ireland, Norway and Sweden*. *Eur J Public Health*, 2015, Jun 16. [Epub ahead of print].

9. DORÉ, JF., CHIGNOL, MC. *Tanning salons and skin cancer*. *Photochem Photobiol Sci*, 2012, 11, p. 30–37.

10. WHITEMAN, DC., WHITEMAN, CA., GREEN, AC. *Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies*. *Cancer Causes Control*, 2001, 12, p. 69–82.

11. FARAH, R., ABDULLA, BS., FELDMAN, SR., et al. *Tanning and skin cancer*. *Pediatric Dermatology*, 2005, 22, p. 501–512.

12. NAHAR, VK., FORD, M., BRODELL, RT., et al. *Skin cancer preventiv practices among malignant melanoma survivors: a systematic review*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, Dec 7. [Epub ahead of print].

13. MERRILL, SJ., ASHRAFI, S., SUBRAMANIAN, M., et al. *Exponentially increasing incidence of cutaneous malignant melanoma in Europe correlate with low personal annual UV doses and suggests 2 major risk factors*. *Dermatoendocrinol*, 2015, 7(1).

<sup>1,2</sup>MUDr. Lucie Rajská, <sup>2</sup>doc. MUDr. Dana Göpfertová, CSc., <sup>2</sup>MUDr. Zdeněk Šmerhovský, Ph.D., <sup>1</sup>MUDr. Anna Jiráková, Ph.D., <sup>1</sup>prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

e-mail: lucie.rajska@gmail.com

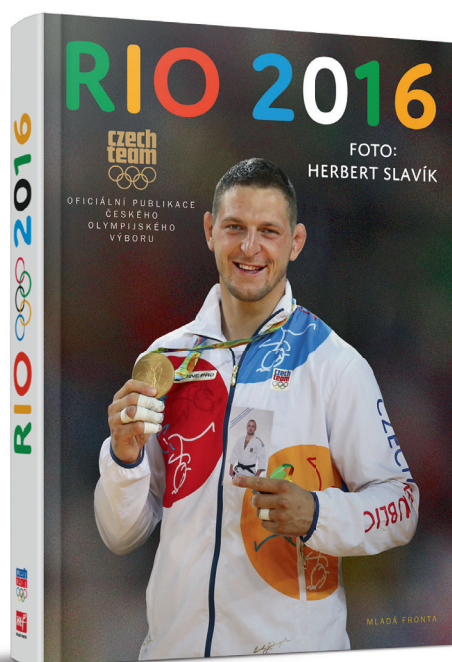
<sup>1</sup>Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika

<sup>2</sup>Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Ústav epidemiologie

# Předplatte si ČESKOU DERMATOVENEROLOGII

a získáte jako dárek knihu v hodnotě 499 Kč

## RIO 2016



Oficiální publikace ČOV nabízí netradiční pohled na hry XXXI. letní olympiády v Riu. Přináší snímky špičkových sportovních fotografií pod vedením Herberta Slavíka, kteří zaznamenají nejenom úspěchy a zklamání českých reprezentantů, ale také tvář olympijských her, která zůstává divákům skrytá – zákulisí, dřinu i odpočinek sportovců.

**knihy.cz**

**Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 8. 12. 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**,  
uvedte své **jméno a doručovací adresu**.  
Do předmětu napište kód **MF CDV0316**.  
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. Uvedte kód **MF CDV0316**



**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 jím 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 poskytnuté údaje je dobrovolně, 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**





# Problematický pacient očima právníka

Bánský M.

Čes. Dermatovenerol., 2016, 6, č. 3, s. 186-189

Určitě jste se již mnozí setkali s pacientem, který se zdá již od počátku jako problémový, nebo s takovým, který sice spolupracuje a poslouchá lékaře „na slovo“, ovšem po čase na základě informací z médií a zkušeností známých má pocit, že lékař něco zanedbal nebo něco udělal jinak, než by měl. Samozřejmě každý pacient má právo ptát se a vědět o své diagnóze, léčbě, následcích apod., povinnosti lékaře je informovat pacienta a snažit se jej získat na svoji stranu, aby s lékařem spolupracoval. Ovšem mezi pacientem a lékařem bude vždy existovat informační nerovnováha, objektivní fakt bude, že lékař bude z povahy svého povolání vždy vědět víc. Subjektivnímu pohledu pacienta nahrávají i tisk, televize a internet, které neustále přišou a vysílají kauzy o pochybeních lékařů a o výsledcích soudních sporů doma i v zahraničí, v nichž je pacient vždy v právu a má nárok na různá odškodnění, a lékař je dehonestován na úředníka, který neumí ani předepsat léky, natož určit diagnózu. Z výše uvedených důvodů je tedy nezbytné, aby se lékař uměl bránit, měl alespoň základní právní povědomí, aby se nedostal do problémů, které by mohly vyústit až k samotné likvidaci soukromé praxe, zákazu výkonu činnosti, výpovědi z nemocnic a v nejhorším i k trestnímu stíhání a následkům s tím spojeným. Nic nelze ovšem generalizovat, ale důležité je minimalizovat riziko a následky.

## DŮLEŽITOST INFORMOVANÉHO SOUHLASU

Asi nejdůležitějším instrumentem ochrany lékaře před pacientem je informovaný souhlas. I u soudního sporu se soudce ptá, zda „byl pacient poučen o možných rizicích“ a zda lékař může prokázat, že na to pacienta upozornil. A bohužel u soudu málokdy obstojí argument, že „já to řekl/a“. Přesně totéž bude tvrdit pacient, který se bude cítit lékařem poškozen, a s ohledem na to, že zatím neexistuje ustálená soudní

praxe při rozhodování těchto sporů, soudce jako laik v oblasti medicíny bude spíše nakloněn poškozené straně. Následně soudce vyslechne znalce, který ovšem, neúčasten jednání pacienta a lékaře, se může vyjádřit jen k odborné stránce. Tedy jediné „papírem“ můžete skutečně věrohodně prokázat svá tvrzení o všem, o čem byl pacient poučen a informován.

Paragraf 31 a následující zákon o zdravotnických službách č. 372/2011 Sb. stanoví, co je informovaný souhlas a co všechno má obsahovat. Zejména stanoví, aby byl pacient srozumitelně informován v dostatečném rozsahu o svém zdravotním stavu, navrženém individuálním léčebném postupu a jeho změnách a lékař musí umožnit pacientovi klást doplňující otázky.

Zákonná specifika informovaného souhlasu jsou obecně známá a není nutné je dále blíže určovat.

Obecně podle zákona o zdravotnických službách č. 372/2011 Sb. (konkrétně § 34 odst. 2) není vyžadována písemná forma informovaného souhlasu. Jediná zákonná předepsaná písemná forma je při hospitalizaci pacienta a v případě, že má být oddělena část těla, která je neobnovitelná, nebo při zákroku, který zdravotní stav pacienta nevyžaduje – toto neplatí u kosmetických zákroků nezanechávajících trvalé nebo závažné následky.

Zásadní a nejdůležitější je, aby všechny zmíněné informace podával pouze lékař. Občas se v ordinacích stává, že je toto delegováno na zdravotnický personál, ovšem tyto informace a ani písemná forma souhlasu nenahrazují skutečně sdělené informace samotným lékařem.

## POSKYTNUTÍ ADEKVÁTNÍ PÉČE BEZ SOUHLASU

Zejména v nemocnicích může nastat situace, že pacient je v bezvědomí nebo z jiného důvodu souhlas se zákrokem udělit nemůže.

Hospitalizace pacienta bez jeho souhlasu (nebo zákonného zástupce) je možná v případech soudních rozhodnutí (když bylo uloženo pravomocným rozhodnutím soudu ochranné léčení, karanténa, nařízeno vyšetření zdravotního stavu) nebo v případech, kdy pacient bezprostředně ohrožuje sebe či okolí (nebo je pod vlivem návykové látky) a jeho hrozbu pro sebe nebo okolí nelze odvrátit jinak, nebo jeho zdravotní stav vyžaduje poskytnutí zdravotnické péče, je v bezvědomí. V těchto případech poskytuje lékař jen neodkladnou péči. Tudiž by lékař měl zapsat do dokumentace, že souhlas získat nemůže, ale že používá postupy lege artis, které zapíše a zdůvodní. Po probrání pacienta (jestli byl v bezvědomí a je zcela svéprávný a může činit právní úkony) tento souhlas podepíše, jestli je to možné. Pokud ani do 24 hodin souhlas nezíská (pacient je pořád v bezvědomí nebo není způsobilý souhlas dát), je potřebné doručit soudu (místně příslušný je obvodní/okresní soud sídla zdravotnického zařízení a ideálně datovou schránkou, aby byla jistota dodržení 24hodinové lhůty) hlášení, že je hospitalizován pacient bez písemného souhlasu, čímž lékař předejde dalším případným nepříjemnostem.

Co v případě, kdy je hospitalizace nutná, pacient komunikuje, ale je pod vlivem alkoholu nebo drog nebo je zmatený, a dokonce nabízí, že podepíše revers? Lékař by měl vyhodnotit, jestli je pacient ve stavu, kdy může projevovat svoji svobodnou vůli a činit její platné projevy. Jedná-li se o neodkladnou péči, poskytuje lékař péči bez stanoviska pacienta, ovšem nenabízí podepsání reversu, od pacienta jej rovněž nepřijme a o všem učiní podrobnou zprávu do zdravotnické dokumentace, jelikož jen ta bude vodítkem v případném sporu a jediným relevantním podkladem pro případného znalce. Důležité je proto tuto zprávu napsat jasně a jednoznačně, na základě čeho byla vyhodnocena situace, že pacient není schopen činit vlastní projev vůle.



## REVERS

Nebo též informovaný nesouhlas. Podle zákona o zdravotnických službách pacient, jemuž byla opakovaně poskytnuta informace o zdravotním stavu – se všemi riziky, která pro něj při nedodržení postupů hrozí, nebo se jí vzdal a i nadále odmítá vyslovit souhlas s poskytnutím zdravotních služeb, učiní o tomto lékař s pacientem písemně prohlášení – revers. Toto písemné znění, ve kterém je vhodné uvádět skutečně všechno, co pacientovi při nedodržení postupu nebo při odmítnutí lékařem navrženého postupu hrozí, je součástí zdravotnické dokumentace. Ve skutečnosti by to nakonec ale mohl být i nástroj, který by v případě sporu mohl být použit a bude použit proti vám, proto je vhodné uvádět důsledky neuposlechnutí detailně, včetně možnosti úmrtí, a ohlídat si i formální stránku tohoto institutu. Jako např. že jej podepisují lékař a pacient, ne jiný zdravotní pracovník. Ten jej může podepsat jako svědek v případě, že jej odmítne podepsat pacient. Teprve po podepsání reversu může nabízet lékař jiné varianty léčby, nejlepší druhou nebo třetí možnost. Ale v případě, kdy se nabízejí dvě nebo více rovnocenných variant léčby lege artis, není nutné od pacienta požadovat revers. Což by pak bylo na obhajobě lékaře, jak a proč by si obhájil, že nepoužil nejlepší variantu, proto je toto lepší stvrdit podpisem pacienta alespoň do zdravotnické dokumentace, že byl informován i o nejlepší možnosti, ale vybral si druhou/třetí možnou.

V případě, že vám pacient odmítne podepsat revers a nemáte poblíž svědka, který by to stvrdil svým podpisem, nebudete vám nic jiného než všechno podrobně zdokumentovat ve zdravotnické dokumentaci a uvést i fakt, že pacient odmítl podepsat revers. Rovněž se nabízí varianta si celý rozhovor nahrávat, i když je protizákonné pořizovat zvukový záznam bez souhlasu osoby, která je nahrávána, ale ve skutečnosti proti sobě stojí dvě rovnocenná práva, a to právo nebýt bez souhlasu nahráván a právo lékaře chránit svá práva. Lékař tedy nemá jinou možnost, jak při soudním sporu prokázat své tvrzení – nemá podpis pacienta na reversu, nebyl přítomen svědek, nemá možnost chránit svá práva jinak než tím, že si pořídí zvukový záznam. V takovém případě by tento záznam mohl být i bez souhlasu nahrávané osoby použit jako důkaz před soudem.

A co u nezletilého pacienta, když rodiče odmítají postup stanovený lékařem? Tady lékař postupuje zásadně lege artis bez ohledu na stanovisko zákonného zástupce. Tento postup platí rovněž v případě

zmateného nebo opilého pacienta, o čemž bylo již pojednáno.

U nezletilého pacienta musí lékař posuzovat jeho rozumovou vyspělost a sám vyhodnotit, jestli je tento pacient již dostatečně rozumově vyspělý (§ 2638 NOZ – (1) **Poskytovatel srozumitelně vysvětlí ošetřovanému zamýšlené vyšetření i navrhovanou péči o zdraví; po příslušném vyšetření poskytovatel vysvětlí ošetřovanému jeho zdravotní stav a péči o zdraví i při dalším postupu. Žádá-li o to ošetřovaný, podá mu poskytovatel vysvětlení v písemné formě.**(2) **Není-li ošetřovaný plně svéprávný, ale přesto je schopen úsudku, poučí se způsobem přiměřeným jeho schopnosti vysvětlení pochopit; vysvětlení se podá i jeho zákonnému zástupci. A § 31NOZ** – Má se za to, že každý nezletilý, který nenabyl plně svéprávnosti, je způsobilý k právním jednáním co do povahy přiměřeným rozumové a volní vyspělosti nezletilých jeho věku a může o svém stavu sám rozhodnout. Podle nového občanského zákoníku nezletilý, který není plně svéprávný, může v obvyklých záležitostech udělit souhlas k zákroku na svém těle sám, je-li přiměřeně rozumové a volní vyspělosti nezletilých jeho věku a jedná se o výkon nezanechávající trvalé nebo závažné následky. Proto v případě, že je zákonný zástupce proti stanovenému postupu, ale nezletilý pacient dokáže již sám o sobě rozhodovat, postačí k zákroku i jeho souhlas. V případě, že má lékař stanovisko dvou zákonných zástupců, s tím, že si vzájemně odporují – jeden se zákrokem souhlasí a druhý nikoli, lékař provede jen neodkladné úkony, ale konečný souhlas bude nahrazen až rozhodnutím soudu. Rovněž si zákon vyžaduje souhlas soudu v případě, že se jedná o nezletilého od 14 let a zásahu do jeho integrity a k zákroku vyjádřil nesouhlas zákonný zástupce. O tomto je vhodné obeznámit i druhého zákonného zástupce, pokud má lékař tuto možnost, a rovněž mu sdělit všechny informace, aby měl možnost se k dané problematice vyjádřit. V případě hospitalizace nezletilého pacienta musí lékař oznámit tuto skutečnost zákonnému zástupci a v případě, že nedisponuje touto informací (kde je, nemá na něj kontakt apod.) obeznámit Policii ČR (PČR).

## NÁHRADA ŠKODY A NEMAJETKOVÉ ÚJMY - CIVILNÍ ODPOVĚDNOST LÉKAŘE

K tomu, aby na občanskoprávní odpovědnost poskytovatele zdravotní péče došlo, aby byla založena, musí dojít ke splnění

podmínek stanovených právním řádem, přičemž jejich splnění prokazuje žalobce: Za první: Žalobce prokazuje, že byla porušena povinnost lege artis, ergo žalobce popíše v žalobě a navrhne důkazní prostředky, aby byl prokázán postup non lege artis. Za druhé: Ke škodě nebo nemajetkové újmě musí skutečně dojít a opět toto musí prokázat žalobce; škodou se rozumí škoda na majetku, cestovní výlohy, ušlý zisk, náklady léčby a nemajetkovou újmu se rozumí bolestné a ztížení společenského uplatnění, zásah do osobního a rodinného života.

Za třetí: Musí existovat příčinná souvislost mezi porušením lékařových povinností a nastalou škodou či nemajetkovou újmu, opět prokazuje žalobce.

Právní řád pamatuje na možnost zproštění odpovědnosti poskytovatele v případě, když žalovaný prokáže, že škodu nezavinil, a to ani z nedbalosti.

S materií náhrady škody a nemajetkové újmy úzce souvisí problematika pojištění jako ochrana před nepříznivými finančními dopady. **Pojištění** může jak poskytovatele, tak i lékaře ochránit před náhradou škody. Zde je nutno zdůraznit, že se nesmí jednat o úmyslné poškození. U pojištění se uzavírají častokrát standardní formulářové smlouvy, a tedy to, co je nutné ohlídat, je výše pojistného krytí.

Uplatňuje-li pacient náhradu škody či nemajetkové újmy, je potřeba zvážit, zda byl postup lege artis a zda je škoda v příčinné souvislosti. Následně je potřeba uvědomit pojistitele o pojistné události se stanoviskem a odpověď na žádost pacienta o náhradu škody ve smyslu, že je potřeba vyčkat stanoviska pojistitele. Po obdržení písemného stanoviska uvědomit pacienta, zda je jeho požadavek oprávněný či nikoliv.

Je nutné si uvědomit, že celá věc se dá řešit mimosoudně, ovšem z mimosoudní dohody nehradí pojistovna krytí, aniž by k tomu dala předem souhlas. Řešit věc mimosoudně připadá v úvahu samozřejmě v případě, kdy lékař pochybil a své pochybení uzná. Je-li tomu tak, pak lze mimosoudní vyrovnání pouze doporučit zejména z důvodu, že bude rychlejší a méně nákladné.

## TRESTNÍ ODPOVĚDNOST LÉKAŘE

Stále přibývá případů, kdy pacient řeší svoji nespokojenost trestním oznámením na lékaře, jelikož se jedná o levné řešení (náklady na znalecké posudky platí stát, pacient neplatí soudní poplatek, trestní soud může rozhodnout i o majetkové újmě).



I s ohledem na psychologickou stránku věci pacient bude prohlašovat, že chce jen spravedlnost za životní neštěstí způsobené lékařem, a ne peníze.

Po zjištění, že je na lékaře podáno trestní oznámení, by měl lékař zajistit kopii zdravotnické dokumentace pro PČR a připravit se na podání vysvětlení a zvážit právní zastoupení. Není nutné podávat vysvětlení „teď a tady“, radši si domluvit termín a připravit se.

Ze strany lékaře se tedy může při jeho pochybení jednat o **nedbalost vědomou** (věděl, že může způsobit škodlivý následek, a spoléhal, že jej nezpůsobí) vs. **nedbalost nevědomou** (nevěděl, že může způsobit škodlivý následek, ale vědět měl a mohl, ale spoléhal, že takový následek nenastane) vs. **o úmyslné zavinění** (málo časté). Po podání vysvětlení většinou následuje žádost o znalecký posudek. Lze požádat o posudek i odbornou vědeckou komisi. V případě, že si je lékař vědom nějakého pochybení, ale nejedná se o odborné pochybení, tedy vybočení z rámce lege artis, ale o disciplinární delikt, je možné policistu navést k tomu, aby se případem dál nezabýval a předal věc k řešení disciplinární komisi ČLK.

Výpověď musí být formulována lékařem, ne policistou, důležité je nenechat se manipulovat a následně podepsat protokol, který je spíš zápis policisty, a ne přesné vyjádření lékaře.

Po případném zahájení trestního stíhání je vhodné celou záležitost konzultovat s právníkem, který doporučí další vhodné kroky, aby nebyl lékař krácen na svých právech a využil všechny možnosti, které trestní právo ve prospěch lékaře nabízí.

V případě, že si lékař uvědomí svoji chybu a svého jednání lituje, je možné podat žádost o podmíněné zastavení trestního stíhání – kdy dojde ze strany lékaře k náhradě škody a nemajetkové újmy pacienta, lze tedy uzavřít dohodu o narovnání s poškozeným, s tím, že trest nebude vůbec uložen. Toto musí odsouhlasit státní zástupce, a je proto vhodné konzultovat tyto věci s obhájcem, jenž posoudí již předem, jestli je tato varianta vhodná a schůdná.

**Novým institutem v právním řáde je i dohoda o vině a trestu** – mezi státním zastupitelstvím a obhajobou (obviněným), kterou schvaluje soud – v případě zákazu výkonu povolání je toto možné domluvit jen na určité období nebo na určité úkony apod. Tudíž lékař bude moci alespoň částečně vykonávat svoji profesi.

Dojde-li ke zproštění, má lékař nárok na náhradu škody, kterou uplatňuje u ministerstva spravedlnosti – hradí se náklady obhajoby (v zákonem stanovené výši),

náklady znaleckého posudku. Zpravidla ministerstvo nepřistupuje k úhradě nemajetkové újmy (za pranýřování lékaře a poškození jména).

### ZDRAVOTNICKÁ DOKUMENTACE A MLČENLIVOST ZDRAVOTNÍKŮ

Lékař je povinen vést a uchovávat zdravotnickou dokumentaci a nakládat s ní podle zákona o zdravotních službách a tento zákon předepisuje, co všechno by měla obsahovat.

Lékař do ní zaznamenává průkazně, pravdivě, čitelně, průběžně a bez zbytečného odkladu při lůžkové péči udělá záznam nejméně 1x denně. Tento záznam musí obsahovat: datum (hodina, minuta), podpis pracovníka, otisk razítka se jménem lékaře, u elektronické podoby se postupuje podle § 55 zákona o zdravotních službách. U doplnění na žádost pacienta je nutné, aby pacient tento záznam kromě lékaře i sám podepsal. Pacient nebo jeho zákonný zástupce má právo nahlížet do zdravotnické dokumentace nebo si z ní dělat kopie. Pacient může určit i jiné osoby, které jsou oprávněné k nahlížení, ovšem toto nesmí narušit poskytování služeb a lékař musí umožnit nahlédnout bez zbytečného odkladu. V případě pořizování kopií platí 30denní lhůta od podání žádosti, u státních orgánů je tato lhůta kratší, a to 15 dnů (může požadovat náhradu nákladů s pořizováním kopií).

Originál zdravotnické dokumentace lékař vydává jen na žádost České správy sociálního zabezpečení pro účely posudkové činnosti, jelikož tato dokumentace slouží mimo zaznamenávání úkonů zejména k ochraně lékaře před případným sporem s pacientem a je nejzásadnějším dokumentem pro znalce, který z ní bude vycházet ve svém znaleckém posudku. Pro všechny další případy lékař **vydává pouze kopie**.

V poslední době je hodně brán ohled i na poskytování informací, což již reflektovaly i zákony, a porušování této povinnosti mlčenlivosti (tedy i zákona) je nyní častým důvodem žalob pacientů. Podle zákona má lékař povinnost mlčenlivosti o všech skutečnostech, o kterých se dověděl v souvislosti s poskytováním zdravotních služeb. Samozřejmě dost neříkající věta, jelikož samotný zákon poskytuje několik výjimek.

Za porušení se nepovažuje:

- sdělování mezi jednotlivými zdravotnickými pracovníky,
- případy, kdy je lékař zproštěn samotným pacientem,

- zákonná oznamovací povinnost – zejména šíření přenosných chorob a nákaz,

- pro potřeby trestního řízení nebo v případě zákonné povinnosti překazit trestný čin nebo oznámit jeho páchaní (především týrání),

- pro ochranu vlastních práv – ať již v trestním, nebo občanskoprávním řízení, poskytnutí znalci, komoře, advokátovi,

- sdělování profesní komoře v rámci kontroly.

Důležité pro lékaře je, aby si uvědomil, že pokud zaměstnává jiné pracovníky, je nutné je rovněž poučit o této povinnosti mlčenlivosti, za kterou i za ně odpovídá vlastním jménem. Ovšem může se této odpovědnosti částečně zprostit, resp. v případě sporu ochránit, když si tato školení – nebo pokyny – nechá tímto pracovníkem podepsat. Rovněž důležité je postupovat s veškerou opatrností i vůči pacientovi, jenž bude ten první, který by mohl namítat porušení povinnosti mlčenlivosti. A tedy při přijetí pacienta do péče si nechat pacientem podepsat dokument, ve kterém bude uvedené, komu (ústně, písemně) bude možné poskytovat informace o zdravotním stavu, komu bude umožněno nahlížet do zdravotnické dokumentace, popřípadě komu vysloveně ne, kdo má právo rozhodovat v případě, že pacient nemůže sám rozhodovat o své osobě (dávat pokyny lékařům, souhlasy apod.).

V případě, že se lékař dostane do situace, kdy nemá projev vůle pacienta, koho může a nemůže informovat, pak obecně platí, že bude informovat osoby blízké. Pozor by si měli dát i poskytovatelé větších zdravotnických zařízení, jelikož odpovídají za povinnost mlčenlivosti oni, a tedy by měli zabezpečit informace k osobním údajům pacientů jen pro osoby, které byly seznámeny s povinností mlčenlivosti a vyslovily s ní souhlas (typicky nemocnice, kde by se k informacím mohl dostat i jiný než zdravotnický personál).

Při občanském soudním řízení, kde je lékař předvolán jako svědek, platí bez výjimky povinnost mlčenlivosti (nevztahuje se na ochranu vlastních práv a zájmů), a aby mohl u soudu sdělovat konkrétní zdravotní stav nebo jiné informace o pacientovi, je potřebné si vyžádat jeho souhlas.

Všechny poskytnuté informace by měl lékař evidovat ve zdravotnické dokumentaci – co, komu, kdy a na základě čeho poskytl.

### MOŽNOSTI ODMÍTNUTÍ PÉČE O PACIENTA

Nejjednodušším institutem, o který se může lékař opřít v případě, že má pacienta, jenž nespolupracuje nebo jinak zne-





přijemňuje a narušuje ostatní zdravotní služby, je vnitřní řád. Tento vnitřní řád doporučujeme vytvořit jak pro soukromé ordinace, tak pro větší zdravotnické zařízení. Neměl by být obsáhlý, a jelikož se jím pacient musí řídit, měl by být dostupný na stránkách ordinace nebo na dveřích, v ordinaci, při první návštěvě apod.

Vnitřní řád stanoví pravidla pro pacienty, a je tedy pro ně závazný, a je na tom kterém lékaři, co považuje za důležité tam uvést. Avšak obecně doporučujeme uvádět formulku o tom, že by se pacient měl chovat slušně k lékaři a ostatním zdravotnickým pracovníkům, rovněž i k jiným spolupacientům – porušení by mohlo být důvodem k vyřazení pacienta z péče (ovšem

ne bavíme se o neodkladných úkonech, které by měly za následek záchranu pacientova života). Rovněž by měl tento řád obsahovat poučení o tom, že pacient bude respektovat navržený lékařský postup, možnosti sdělování informací, hlášení změn relevantních pro výkon lékařské praxe (pojišťovna, zdravotní stav, jiná medikace...).

Co se týče návštěv pacientů nebo osob blízkých, může se rovněž stát, že přijedou-li za/s pacientem již ve stavu navozeném návykovými látkami nebo budou jinak obtěžovat zdravotní pracovníky, je možné tyto osoby vykázat (možné stanovit rovněž vnitřním řádem) nebo při nezvladatelné situaci zavolat na pomoc PČR. Je možné

na základě tohoto důvodu vyloučit z péče i samotného pacienta, pokud by to stanovil vnitřní řád.

Závěrem lze doporučit, že jedinou formou prevence pro lékaře, ve smyslu vyhnutí se případným sporům nebo ve sporech uspět, je papír. Doporučujeme být důsledný ve vedení zdravotnické dokumentace, nechat si sepsat informované souhlasy, vnitřní řády. Je nutno počítat se skutečností, že obecné soudy a soudci jsou oproti lékařům laici, rozhodují v takovýchto kauzách v naprosté většině jen podle předložených dokumentů a podle svědeckých výpovědí, kde mají trend bohužel se spíš přiklonit na stranu oběti, za kterou považují pacienta, a ne lékaře.

**JUDr. Marek Bánský, vedoucí partner AK Bánský&partneři**

**e-mail: [marek.bansky@akbansky.cz](mailto:marek.bansky@akbansky.cz)**

[www.akbansky.cz](http://www.akbansky.cz)

## DERMATOVENEROLOG | PRAHA, Nové Město na Moravě

Pro naši zavedenou ordinaci v Praze a v Novém Městě na Moravě hledáme  
lékaře/lékařku DERMATOVENEROLOGA

### Nabízíme:

- Zajímavé mzdové ohodnocení + motivační odměňování
- Týden dovolené navíc, další placený týden na odborná školení a další 3 dny na zotavenou
- Flexibilní pracovní úvazek – plný nebo dle dohody i částečný

- Možnost úpravy pracovní doby dle požadavku nového lékaře/lékařky
- Příjemné pracovní prostředí

### Náplň:

- Ambulantní péče o pacienty
- Denní osobní i telefonická komunikace s pacienty

## MediClinic<sup>+</sup>

- Vedení ambulance, rozhodování o organizaci práce
- Minimum administrativy – spolupráce s odděleními z back-office

**V případě zájmu nás prosím kontaktujte:**

[www.mediclinic.cz](http://www.mediclinic.cz)

Hana Janečková

e-mail: [hana.janeckova@mediclinic.cz](mailto:hana.janeckova@mediclinic.cz)

tel. 733 679 623



**Česká akademie dermatovenerologie  
vyhlašuje:**

---

---

## **Cenu prof. Novotného**

za nejlepší publikaci o psoriáze  
publikovanou dermatologem do 35 let  
v roce 2015.

---

---

**Cena je dotována  
společností Eli Lilly  
částkou 20.000,- Kč.**

**Přihlášky do 10. 11. 2016**  
na mail: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz).

---

---

Cena bude předána  
na 5. Trýbově dermatologickém dnu  
25. 11. 2016 v Brně.

140 let

## Lilly Nyní i v dermatologii v léčbě středně těžké a těžké psoriázy.

### STO ČTYŘICET LET SPOLEČNOSTI, KTERÁ MĚNÍ SVĚT K LEPŠÍMU

Společnost Eli Lilly byla založena na jaře roku 1876 v Indianapolis v USA. Od jejího vzniku uplynulo již sto čtyřicet let. Tato nadnárodní farmaceutická společnost s vlastní výzkumnou základnou v sobě spojuje výzkum i zdravotnickou péči, aby dala naději na lepší život lidem na celém světě.

Zakladatel společnosti, plukovník Eli Lilly, osmatřicetiletý chemik a veterán americké občanské války, byl frustrován špatně připravenými, netestovanými a často neúčinnými či dokonce nebezpečnými léky, které se v jeho době běžně používaly. Mnoho lidí, včetně plukovníkovy ženy a jednoho z jeho dětí, zemřelo na nemoci, které se dnes běžně léčí či jim lze předejít. Kromě toho, že byl plukovník Lilly důstojníkem americké armády, i on sám se stal součástí armády těch, kteří ztratili své blízké jen proto, že jim nebyla poskytnuta správná léčba. To vše vedlo Lillyho k rozhodnutí, že založí společnost, která bude vyrábět léky v té nejvyšší možné kvalitě. Za další cíl si vytkl, že společnost bude vyvíjet jen takové léky, které budou předepisovat lékaři, místo aby je pouze nabízeli obchodní cestující, jejichž primární a často jedinou motivací byl zisk z prodeje. Jako chemik měl plukovník Lilly dobrý přehled o léčebných přípravcích i způsobu jejich výroby, a proto si slíbil, že jeho společnost bude využívat ty nejmodernější poznatky své doby.



#### Milníky, které znamenaly průlom

Společnost se už od samého počátku úspěšně rozrůstala, ale plukovník přesto nebyl spokojen s jednou záležitostí: s kontrolou kvality výrobků, jež se řídila pouze tradičními postupy, které shledával jako nevyhovující. V roce 1886 tedy zaměstnal mladého chemika, který používal a také zlepšoval nejnovější technologie kontroly kvality. Oba muži tak dali pevný základ tradici, jíž se společnost řídí dodnes: poté, co se soustředili na kvalitu stávajících výrobků, svou činnost rozšířili o výzkum a vývoj nových, lepších léků. Výsledky na sebe nenechaly dlouho čekat.

1922 začali výzkumní pracovníci společnosti Lilly spolupracovat s vědci z Torontské univerzity na vývoji průmyslové výroby inzulínu a jen o rok později byl uveden na trh první komerčně dostupný inzulín na světě určený k léčbě cukrovky 1. typu, která byla v té době smrtelnou nemocí. Po letech následovala výroba syntetického lidského inzulínu a jeho rychle účinkující formy. Vývoj a výroba inovativních přípravků pro léčbu diabetu postupuje historií společnosti až do současnosti.

1928 společnost představila přípravek pro léčbu perniciózní anémie, jenž se pak používal jako standardní terapie po celá desetiletí. Spolupracovníci společnosti (G. R. Minot, W. P. Murphy a G. H. Whipple) za svůj objev získali v roce 1934 Nobelovu cenu.

1943 Lilly jako jedna z prvních společností na světě vyvinula metodu pro průmyslovou výrobu penicilínu, vůbec prvního antibiotika, a přispělata k průlomu v léčbě infekčních nemocí.

1945 zaznamenala společnost světové prvenství, když zahájila výrobu vakcíny proti poliomyelitidě (dětské přenosné obrně).

1953 uvádí Eli Lilly na trh první veterinární produkty a v roce 1960 po reorganizaci vzniká Elanco, divize Eli Lilly and Company, která se dodnes zabývá vývojem a výrobou vysoce kvalitních produktů pro veterinární péči.

1958 následovalo uvedení dalšího antibiotika, tentokrát pro léčbu infekcí způsobených některými typy rezistentních bakterií, a v dalších desetiletích se antibiotické portfolio rozšířilo. Na počátku šedesátých let minulého století vstoupila společnost Lilly i do oblasti onkologických léků, kde působí až do současnosti.

1982 patří k průlomovým momentům, protože Lilly představila celosvětově první rekombinantní humánní inzulín, vyrobený technologií genetického inženýrství.

1987 společnosti začíná uvedením prvního antidepresiva úspěšná éra výzkumu, vývoje a výroby inovativních léčivých přípravků k terapii deprese, bipolární poruchy, schizofrenie a poruchy pozornosti s hyperaktivitou.

1998 dává společnost na trh svůj první lék proti postmenopauzální osteoporóze, v roce 2004 následuje další (osteobanobolický) přípravek.

2002 přichází na trh jeden z dosud nepoužívanějších přípravků pro oblast mužského zdraví (erektilní dysfunkce).

2005 dává Lilly světu první inkretinové mimetikum (ve spolupráci s Amylinem).

2016 je schválen nový biologický přípravek pro léčbu středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, čímž Lilly vstoupila do oblasti autoimunity a dermatologie.



CZTLZ00015





# Výroční zpráva České akademie dermatovenerologie

Hercogová J.

## VÝROČNÍ ZPRÁVA 2015

Výroční zpráva za rok 2014 byla publikována v České dermatovenerologii 2015, 5, č. 1, s. 61–63. V letošním roce řešíme povinnou změnu právní formy České akademie dermatovenerologie (ČADV), o které budete na webových stránkách [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu) informováni.

## VÝBOR

Během 21. národního dermatologického kongresu v Brně byl zvolen nový výbor a revizní komise naší Akademie. Výbor bude po funkčním období let 2015–2018 pracovat ve složení prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MHA – předsedkyně, prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc. – vědecký sekretář, prim. MUDr. Jaroslav Strejček, CSc. – místopředseda, MUDr. Miloslav Nečas, Ph.D. – místopředseda, prim. MUDr. Darina Zelenková – pokladník, a revizní komise ve složení MUDr. Veronika Slonková, Ph.D. – předsedkyně, prim. MUDr. Marie Policarová, prim. MUDr. Hana Tomková, Ph.D., a Ing. Josef Pohůnek – členové.

## ČLENOVÉ

Počet členů ČADV byl k 31. 12. 2015 celkem 632, z toho 495 dermatovenerologů, 55 lékařů jiné specializace, 15 nelékařů, 58 sester a 9 partnerů.

## ČESTNÍ ČLENOVÉ A OCENĚNÍ

V roce 2015 bylo uděleno čestné členství ČADV v průběhu 21. národního dermatologického kongresu v Brně prof. Erwinu Tschachlerovi, MD (Vídeň, Rakousko) a Dr. Pedragu Stiletovi, MD (Budva, Montenegro). Cena profesora Janovského za přínos k rozvoji české dermatovenerologie byla udělena paní prof. MUDr. Věře Semrádové, CSc., a prof. MUDr. Františku Novotnému, DrSc. Trýbovu cenu za nejlepší publikaci mladého dermatologa získala MUDr. Anna Jiráková, Ph.D.

## ČLENSTVÍ V MEZINÁRODNÍCH ORGANIZACÍCH

ČADV je národní dermatologickou společností ILDS (International League of Dermatological Societies, [www.ilds.org](http://www.ilds.org)). Sedmdesáti osmi členům ČADV jsme uhradili členské poplatky v EADV, pěti členům i poplatky v ESDR a tři členské poplatky s ESPD.

## KANDIDATURA ČESKÉ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE NA POŘÁDÁNÍ 24. SVĚTOVÉHO KONGRESU ILDS V ROCE 2019

V loňském roce byla hlavní aktivita ČADV směřována ke kandidatuře na pořádání 24. WCD v roce 2019. Přestože jsme neměli podporu ČDS ČLS JEP (ČDS měla dva hlasy, z nichž jeden kandidát se ani nedostavil k hlasování), skončili jsme třetí za Milánem a Dubají. Přítomná prezentace Prahy byla hodnocena všemi zúčastněnými (asi 250 delegátů z celého světa) za bezkonkurenčně nejlepší. Chtěla bych proto poděkovat za pomoc agentuře Guarant a panu profesorovi Vašků za cenné rady, dále kolegům – dermatovenerologům, kteří kandidaturu veřejně prosazovali (např. prof. Tsankovovi ze Sofie, prof. Adaskieviczovi z Vitebsku, prof. Szalai z Debrecenu, prof. Szepietowskemu z Vroclavi, prof. Lottimu z Florencie). Škoda, že mezi ně nepatřili čeští dermatologové, nečlenové ČADV.

Přípravě kandidatury jsme opravdu obětivali mnoho času, protože jsme věděli, že šance na další pořádání Světového kongresu v Evropě bude další až za řadu let, neboť nyní v roce 2019 je na řadě Evropa, potom by měla následovat Severní Amerika, Jižní Amerika, Asie, Austrálie atd. – to vše ve čtyřletých intervalech. A kdo bude znát Českou republiku mimo evropských kolegů za 4, 8, 12, 16 atd. let? Protože většina voličů na zasedání ILDS nejsou Evropané (moje funkce ve výboru International

Čes. Dermatovenerol., 2016, 6, č. 3, s. 192–193

Society of Dermatology, stejně jako má funkce prezidentky kongresu ISD v roce 2009 v Praze, budou logicky brzy zapomenuty).

## ODBORNÁ SETKÁNÍ ORGANIZOVANÁ AKADEMIÍ

V roce 2015 jsme vykoukali na dosud neznámé pole vzácných nemocí a ve spolupráci s vedoucím Národního koordinačního centra pro vzácná onemocnění profesorem MUDr. Milanem Mackem, DrSc., MHA, uspořádali ve dnech 17.–18. 4. 2015 v hotelu Angelo v Praze Kongres vzácných nemocí. Zúčastnilo se ho na 200 kolegů, o programu jsme referovali na stránkách časopisu. Během kongresu účastníci soutěžili v odborném kvízu a vítězkami se staly kolegyně MUDr. Bohumila Michalová a MUDr. Dita Pospíšilová. Obdržely cestovní grant 500 eur na kongres EADV. O kongresu napsala Medical Tribune (26. 5. 2015, roč. XI, č. 11, s. B6).

Tradiční Školy dermatohistopatologie v Plzni se konaly na jaře 13.–14. 3. 2015 a 16.–17. 10. 2015, zúčastnilo se 72 rezidentů. Nově jsme pro rezidynty uspořádali i Letní školu venerologie ve dnech 18.–19. 9. 2015 v Nových Zámkách. Zjistili jsme, že téma je vysoce aktuální a na odborných setkáních opomíjené.

21. národní dermatologický kongres se konal v Brně v hotelu Best Western Premier ve dnech 13.–14. 11. 2015, zúčastnilo se jej na 350 dermatologů. Během kongresu se konala plenární schůze ČADV, na které byl zvolen nový výbor a revizní komise (viz výše).

## PUBLIKACE AKADEMIE

Pokračovali jsme pátým rokem ve vydávání našeho časopisu Česká dermatovenerologie, hlavními tématy byly spinocelulární karcinom, doporučený postup pro diagnostiku a léčbu syfilidy v ČR, pachyonychia congenita a primární lymfedém a jeho



genetické vlastnosti, a dále jsme vydali i čtyři čísla Zpravodaje SPAE, kde jsme se v edukační části věnovali lichen planus, alopecii, nemocem nehtů a pyodermiím. Ke kurzu rezidentů v dermatohistopatologii jsme vydali skripta (J. Hercogová, D. Kacerovská: Dermatohistopatologie pro rezidenty).

**OSVĚTOVÁ ČINNOST AKADEMIE**  
15. ročník Evropského dne melanomu v ČR se konal v 77 dermatologických ambulancích a zapojilo se do něj 119 kolegů. Ti během jednoho dne vyšetřili celkem 2164 osob, vyslovili podezření na 13 melanomů a 64 kožních karcinomů, histopatologicky bylo potvrzeno toto podez-

ření v případě tří melanomů, 11 bazocelulárních karcinomů a dva *in situ* karcinomů.

Dále jsme odpovídali on-line do 24 hodin na otázky týkající se lupénky na webu [www.bezlupenky.cz](http://www.bezlupenky.cz).

Tab.

Ekonomika ČADV o. s. a CZADV o. p. s.

CZADV o. p. s.		ČADV o. s.	
stav 31. 12. 2015	741.514,-	261.548,-	
<b>příjmy</b>	La Roche Posay 150 000,- Meda Pharma 24 250,-	Janssen-Cilag 200 000,- členské poplatky, kurzy 208 200,-	
<b>náklady</b>	granty, ceny		
	dr. Březinová 19 571,- dr. Koblová 13 607,- dr. Míková 2203,- nejlepší přednášky 5100,- ILDS 11 954,- ESDR 1673,- kongresy, kurzy kongres vzácných nemocí 69 602,- letní škola STD 29 950,- kurzy histopatologie 27 575,- kandidatura WDC 134 958,- SPAE zpravodaj 136 137,- Evropský den melanomu 53 84,- webové stránky 23 572,- sekretářka 51 000,- účetnictví 8000,- DPH 68 040,- daně 47 100,-	dr. Pospíšilová 13 794,-  EADV 305 639,-  kurz histopatologie 29 000,- nájem 9504,- podatelna 3759,-  Bez lupénky web 16 000,-  účetnictví 6000,- výbor 16 376,- kancel. potřeby 25 204,-	

## HOSPODAŘENÍ

### Poděkování

Chtěla bych poděkovat vám všem, kteří se účastníte našich odborných akcí, kteří čtete se zájmem náš časopis, vyu-

žíváte výhod členství v ČADV v podobě snížených poplatků na odborných akcích, úhradě členských poplatků v evropských dermatologických společnostech. Děkuji členům odstupujícího výboru a revizní komise. Za podporu našich aktivit dě-

kuji našim partnerům, farmaceutickým firmám, zejména firmě Pierre Fabre, Novartis a Janssen-Cilag. Vám všem, kterým není lhostejná budoucnost našeho oboru.

Jana Hercogová



# 22. národní dermatologický kongres

22.–23. 4. 2016, Praha,  
hotel Hilton



Prof. Bata (čestné členství ČADV)



Doc. MUDr. Dastychová (druhá zleva, čestné členství ČADV)



Prof. Adaskievicz (čestné členství ČADV)



MUDr. Jelínková (druhá zleva, čestné členství ČADV)



Prim. Tomková (vlevo) a as. prim. Policarová  
řídí sekci kongresu



Společenský večer



Z výstavy firem





## 22. národní dermatologický kongres – abstrakta (1. část)

### Historie venerologie v ČR a ve světě

**Kružicová, Z.**

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

Největším popudem urychlujícím formování a vývoj venerologie jako nedílné součásti dermatovenerologie byl prudký nárůst výskytu pohlavních nemocí, a to zejména syfilis, která zachvátila Evropu ve středověku a stala se metlou novověku. V historii syfilis zůstává dosud řada nezodpovězených otázek. Za hlavní příčinu explozivního rozšíření choroby na přelomu 15. a 16. století se považují zhoršené hygienické, nutritivní a sociální podmínky za dlouhé francouzsko-italské války. Příčina velké evropské pandemie po Kolumbově návratu je spatřována v přenosu infekce do odlišných klimatických a sociálních podmínek. Syfilitická nákaza se koncem 15. století nevyhnula ani českým zemím a zůstala trvalým problémem po celá dlouhá staletí. Ze starých kronik a úředních záznamů se dovídáme, že v Praze bylo v roce 1500 takové obrovské množství nakažených, že nemocní lidé leželi bez pomoci na ulicích nebo v kramářských boudách na Koňském trhu a ostatní obyvatelé města se jich štítili a báli. Zpočátku se nevědělo, že jde o nemoc pohlavní, ale považovala se za „bič boží“, v níž se spatřoval trest za všeobecnou bezbožnost. Syfilitici byli v Evropě nejdříve litováni a později izolováni v tzv. leprosáriích, zařízeních původně určených pro osoby nakažené leprou. Počet nemocných se prudce zvyšoval, čímž se na jejich udržování nedostávalo dostatečné množství peněz. Postupně, v průběhu šíření syfilis, docházelo i k rozvoji různých názvů obávané nemoci. Z doby kolem roku 1500 pocházejí názvy Morbus gallicus, Pestis, Mala frances, Malum francicum nebo jednoduše francouzská nemoc. Francouzi naopak tuto nemoc nazývali Mal de Naples – nemoc neapolská, Poláci nemoc německá, Rusové polská nemoc etc. V našich krajinách se nejvíc zdomácněl název nemoc francouzská nebo uherská<sup>50</sup>. Novodobý název pro syfilis pochází z roku 1521 od italského básníka a lékaře Girolama Fracastora (1478-1553). Girolamo Fracastoro se narodil ve Veroně, studoval medicínu na slavné padovské univerzitě, graduoval na artistické fakultě v roce 1502 a o tři roky později získal doktorát medicíny. Historici medicíny se začali znovu vracet k dílu G. Fracastora v druhé polovině 19. století, když si uvědomili, že jeho teorie o nakažlivost s předstihem tří a půl století předpovídala pozdější objevy učiněné v průběhu mikrobiologické revoluce velikány jako Louis Pasteur (1822-1895) či Robert Koch (1843-1910). Dnes nejběžnější název nemoci syfilis však zdomácněl mnohem později, až kolem 18. století. Předtím byla tato nemoc rovněž označována jako morbus venereus, lues venerea (venerický mor) či Venušina nemoc. Český název nemoci přijíce pocházel od Antonína Jugmanna (1715-1854), profesora porodnictví v Praze, který název odvodil od slovanské bohyně lásky Prije. V 16. a 17. století se nemoc nadále šířila hlavně vojenskými akcemi a pohyby velkých armád, ve kterých se míchaly různé národnosti žoldnéřů (včetně Čechů), ve kterých nechyběly ani velké počty vojaček, kurtizán a prostitutek stěhujících se spolu s armádami. Po ukončení vojenských tažení se vojáci vraceli domů ke svým ženám či přijali žold v jiné armádě, a tak tuto infekci šířili dále.

Samotný původce syfilis bakterie *Treponema pallidum* byla objevena až roku 1905 německým bakteriologem Fritzem Richardem Schaudinnem (1871-1906) a dermatologem Erichem Hoffmannem (1868-1959). Hned o rok později, v roce 1906, byla popsána Bordet-Wassermannova komplement fixační reakce, sloužící k diagnostice syfilis. Jedním z nejdůležitějších objevů v léčbě syfilis byl objev preparátu 606 s patentním názvem Salvarsan německým chemikem a lékařem Paulem Ehrlichem (1854-1915) v roce 1909. Janovský ve svých dílech publikuje doporučené léčebné postupy syfilis založené hlavně na použití Salvarsanu, rtuti, jodu a bismutu.



### Je téma STI v ČR a Evropě aktuální?

Hercogová, J., Rob, F., Jůzlová, K., Matoušů, I.

#### Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce v Praze

Venerické nemoci jsou infekce definované zákonem jako nemoci sexuálně přenosné (STD), jsou to syphilis (SY), gonorrhoea (GO), ulcus molle, lymphogranuloma venereum (LGV), granuloma inguinale. Jsou to nemoci přenášené převážně pohlavním stykem, ale i těsným tělesným kontaktem (kůží), ale i krví a přenosem tkáně, během gravidity a porodu. Sexuálně přenášené infekce (STI) jsou nemoci nebo infekce přenášené hlavně nepohlavním kontaktem. Protože veneričtí pacienti často nemají klinické příznaky (mezi něž patří výtok, vředy na genitálu, bolest břicha), je vhodnější označení STI. Původci STI je 30-50 patogenů, z nich je 8 nejčastějších, přitom 4 STI jsou vyléčitelné (SY, GO, chlamydiózy genitálu (CH) a trichomoniáza) a 4 nevléčitelné (VHB, HSV, HIV, HPV). STI mají vliv na zdraví a reprodukci, patří mezi 5 skupin nemocí, proč chodí lidé k lékaři. Jeden milion lidí na světě onemocní za den STI. Přítomnost STI zvyšuje riziko přenosu HIV min. 3x. Při přenosu STI na dítě může dojít k potratu, úmrtí při porodu, hypotrofii novorozence, ale také k sepsi, pneumonii, konjunktivitidě či k manifestaci vrozené vady. STI jsou zodpovědné za 305.000 potratů a úmrtí při porodu ročně. Infekce HPV je zodpovědná za 530.000 případů karcinomu hrdla ročně, z nich 275.000 zemře každý rok. GO a CH jsou nejčastější příčinou PID, komplikací během gravidity a neplodnosti. Nejčastějšími STI v Evropě jsou hepatitida, SY, GO a CH.

V ČR bylo v Registru pohlavních nemocí v roce 2012 hlášeno 1856 STI onemocnění u 1802 osob (1271 mužů, 531 žen), z toho GO 1151, SY 696, LGV 9. Chlamydiózy byly nejčastějšími STI (5100 případů), bylo hlášeno 226 nemocných s HIV a 29 s AIDS. Mezi rizikové faktory STI patřily partnerský stav (svobodní 69 %), základní vzdělání, nezaměstnanost a ambulantní léčba. ÚZIS ČR nepublikoval data z Registru pohlavních nemocí od roku 2012, od té doby se připravuje nový webový reportingový server. Proto jsme se rozhodli oslovit všechny dermatovenerology, všechny kožní fakultní kliniky, všechna lůžková dermatovenerologická oddělení a všechny dermatovenerology zodpovědné za venerologickou péči v Praze, kde se koncentruje historicky nejvíce pacientů s STI.

Odpovědi odeslalo do 10.9.2016 133 dermatovenerologů, z nich bylo 76 ambulantních a 57 nemocničních. Všichni dotázaní kromě 6 ambulantních dermatovenerologů mají nasmlouvané venerologické kódy se zdravotními pojišťovnami, ale 17 kolegů udalo, že se venerologii nevěnují (13, tj. 17 % ambulantních kolegů, a 4 nemocniční).

Lůžkových dermatovenerologických oddělení jsme se ptali, kolik případů SY, GO a LGV diagnostikovali a léčily v letech 2013, 2014 a 2015. Odpovědělo celkem 20 reprezentantů jednotlivých lůžkových oddělení, včetně šesti ze sedmi dermatovenerologických klinik. Nejvíce případů STI bylo hlášeno v Praze (2815), dále v Ústí n/Labem (561) a v Českých Budějovicích (275). V posledním roce 2015 nejvíce případů STI léčily Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce (335 - SY 173, GO 125, LGV 37), Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN (291 - SY 109, GO 189) a Medicentrum Praha 5 (207 - SY 44, GO 162 a jeden případ LGV). Konkrétní data budou prezentována spolu s výsledky dotazníků venerologických pacientů cílených na jejich sexuální chování.

A proč je téma STI stále aktuální? Nejen že přibývají nové případy klasických venerických chorob, ale nově je od roku 2010 v ČR hlášeno i LGV, diagnostikované jen na našem pracovišti již u 108 pacientů. Nárůst rezistence antibiotik v léčbě GO, nedostatečná informace o skutečném výskytu i nejčastější evropské STI – chlamydiózy, chybějící informace o nárůstu HPV infekce a její role v etiopatogenezi nádorů při trvale vzrůstajícím počtu HIV infekce jsou jen některými tématy, kterým bychom se měli v rámci mezioborové spolupráce za podpory státu a orgánů veřejného zdraví mnohem více věnovat.



## **Registr pohlavních nemocí**

**Slezák, P.**

**Státní zdravotní ústav, Praha**

Hlášení pohlavních nemocí má v Česku dlouhou tradici. Výroční publikace o výskytu pohlavních nemocí jsou dostupné od roku 1959. Elektronický registr pohlavních nemocí (RPN) je provozován od roku 1992, jako webová aplikace od roku 2002. Poslední větší změna nastala v roce 2015 s přechodem registru na jednotnou technologickou platformu.

Povinnost hlášení pohlavních nemocí vyplývá jak z národní, tak nadnárodní (evropské) legislativy. Podrobný postup hlášení do RPN vyšel na konci roku 2014 ve Věstníku MZ (částka 6/2014).

Do RPN se hlásí syfilis, gonokokové infekce, lymfogranuloma venereum, chancroid (ulcus mole) a donovanóza. Povinnost hlášení má zdravotnické zařízení, poskytující péči, které stanoví diagnózu, nebo podezření na ni. Dispensární péči a depistáž provádí dermatovenerolog podle místa bydliště nemocného ve spolupráci se spádovým orgánem ochrany veřejného zdraví (OOVZ).

Hlášení do RPN lze nově zadávat elektronicky už od úrovně zdravotnického zařízení. Hlášení je přitom viditelné jen tomu, kdo jej zadal a územně příslušnému OOVZ. Na celostátní úrovni (MZ, UZIS) se pracuje s agregovanými daty. ČR poskytuje anonymizovaná data ročně do evropského systému surveillance (TESSy).

Při hlášení je třeba klást důraz na správnou epidemiologickou klasifikaci případu (potvrzený, pravděpodobný případ), která vychází zejména ze správně zvolené a provedené metody laboratorního průkazu původce. V novém formuláři od roku 2015 přibýly údaje o citlivosti na antibiotika pro kultivačně potvrzené gonokokové infekce a byly sjednoceny pojmy pro socioekonomické ukazatele.

V dalším výhledu se připravuje laboratorní část RPN (hlášení laboratorního průkazu venerického agens). Spárováním klinických a laboratorních hlášení by se docílilo výrazně vyšší kvality dat v RPN.

## **Péče o rizikové skupiny osob pracujících v erotickém průmyslu**

**Procházka, P.**

**Venerologická ambulance Medicentrum Beroun s.r.o. se sídlem Lidická 30 Praha 5**

Erotický průmysl začal v České republice po listopadové revoluci 1989 i díky změnám společenských poměrů nebývale vzkvétat. Prostituce je sice zakázána, jako taková není trestná. Trestné je kuplířství, obchodování se ženami, ohrožování mravní výchovy mládeže. Prostituce se stala tedy velmi výnosnou záležitostí, která však díky tomu, že nemá vymezené žádné zákonné mantinely, které by stanovovaly kritéria rizikového chování prostitutek, je velmi závažným epidemiologickým problémem. Prostitutky ani v současné době stále nemají povinnost se testovat na STI. Stejně tak natáčení pornofilmů je velice rizikovou zdravotní záležitostí, vzhledem ke stále častější poptávce po natáčení snímků s prezentací análního sexu, krvavých praktik, pissingu. Nebezpečným epidemiologickým rizikem je fakt, že natáčení probíhá bez kondomů a velice často ve formě skupinového sexu. A ani v této branži neexistuje zákonem daná povinnost testovat se před natáčením na STI, protože v České republice oficiálně pojem pornoherectví se ve slovníku českých zákonodárců nevyskytuje. Přednáška popisuje zdravotní i společenská rizika, kterým se osoby pracující v erotickém průmyslu vystavují a má je charakterizovat i ukázat na jejich důvody práce v tomto byznysu i má nastítnit otázky k řešení prevence šíření STI v tomto odvětví.

## **Motivační faktory sexuální promiskuity a rizikového sexu**

**Procházka, I., Zvěřina, J.**

**Sexuologický ústav, 1. LF UK a VFN, Praha**

V prezentaci se zaměříme na vývoj názorů, co považovat za bezpečnější sex a promiskuitní chování včetně nejasností a miskonceptů v užívané terminologii.

Koncept promiskuitního chování není jasně definován a slouží tedy spíše k dehonestaci a stigmati-





zaci pacienta/klienta, což se následně odráží i na zhoršení terapeutického vztahu. Nedávný nárůst sexuálně přenosných nemocí, zejména syfilidy, rozšíření tzv. chemsexu, ale i preventivní efekt protivirové léčby HIV infekce, vytváří podmínky pro přehodnocení původního konceptu bezpečnějšího sexu, který byl primárně založen na prevenci HIV infekce jako fatálního onemocnění. Rigidní koncept bezpečnějšího sexu může mít i negativní právní důsledky pro pacienta.

V další části zmíníme faktory, které rizikové chování ovlivňují, ať již na úrovni demografických ukazatelů, evolučních změn, osobnostních charakteristik, emočních reakcí, sociálních norem, sexuálních poruch a subjektivního odhadu rizik.

Zmíněné teoretické závěry se pokusíme ilustrovat příklady z praxe.

### **HIV infekce a sexuálně přenosné hepatitidy v ČR**

**Jilich, D.**

#### **Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí 1. LF UK v Praze a Nemocnice Na Bulovce**

Infekce HIV-1 a HIV-2 je závažné virové onemocnění postihující především tzv. buněčnou imunitu. Celosvětově dominujícím způsobem přenosu HIV je sexuální cesta. Data z České republiky se v tomto nijak neliší. Za rizikové skupiny považujeme promiskuitní osoby, osoby poskytující placené sexuální služby a muže mající sex s muži. Účinnou léčebnou intervencí je dlouhodobé používání antiretrovirotik. Použití této terapie značným způsobem prodlužuje délku života infikovaných osob, stejně tak příznivě ovlivňuje morbiditu v souvislosti s HIV infekcí. Antiretrovirová léčba dále významným způsobem snižuje infekčnost léčených osob a pomáhá tak v celosvětovém boji s HIV infekcí.

Mezi sexuálně přenosné hepatitidy řadíme tradičně virovou hepatitidu typu B a nověji také virovou hepatitidu typu C. Oba tyto typy mohou probíhat subklinicky nebo zcela bezpříznakově. V kombinaci s poměrně dlouhou inkubační dobou tak mohou snadno uniknout pozornosti. Vzhledem ke společné cestě přenosu se často setkáváme s koinfekcí HIV a některé z virových hepatitid.

### **HIV – symptomy, klasifikace, možnosti terapie**

**Machala, L.**

#### **Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí 3. LF UK a NNB, Praha**

### **Transmise HIV infekce, postexpoziciční profylaxe**

**Veselý, D.**

#### **Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí 2. LF UK a NNB, Praha**

### **Anogenitální herpetické infekce**

**Labská, K.<sup>1</sup>, Plodková, H.<sup>1</sup>, Pumannová, M.<sup>2</sup>, Benešová, K.<sup>2</sup>, Špaček, M.<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Národní referenční laboratoř pro herpetické viry, Státní zdravotní ústav, Praha**

**<sup>2</sup>1. interní klinika, 1.LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha**

Anogenitální výsevy afekcí vyvolaných virem herpes simplex (HSV) představují narůstající problém. Roste promořenost populace HSV typem 2, primoinfekce HSV typem 1 se posouvá z dětství do dospělosti a narůstá počet anogenitálních herpesů vyvolaných HSV typem 1. Virus HSV je teratogenní a při primoinfekci v 3. trimestru těhotenství vyvolává ve vysokém procentu případů (40%) systémové onemocnění novorozence. V nižším procentu je přenos na novorozence možný i při recidivujících výsevech (0,02% výsevy anamnesticky, 1-3% výsev v době porodu). Prevence přenosu HSV na novorozence je upravena v doporučeném postupu SIL ČSL JEP ([www.infekce.cz](http://www.infekce.cz)). Základním lékem v terapii HSV zůstává aciclovir (ACV) a jeho deriváty. Rezistence na tyto preparáty se vyskytuje v populaci imunokompromitovaných pacientů, zejména s hematologickými malignitami (až 11%), v běžné populaci je nízká (0,3-07%), česká data o tomto problému neexistují. Při rezistenci HSV k ACV jsou alternativou antivirotika cidofovir a foscarnet, která jsou obě v současnosti na mimo-



řádný dovoz. Od podzimu 2016 poskytuje NRL pro herpetické viry ve zkušebním režimu vyšetření na rezistenci HSV k ACV. Práce je podpořena Institucionální podporou č. rozhodnutí: 1 RVO-SZÚ/2016 z 21.3.2016, č.j.: MZDR2407/2016-17/VLP

### **Diagnóza syfilis?**

**Policarová, M.**

**Kožní oddělení, Nemocnice Jihlava**

Uvedená dvě kazuistická sdělení.

V první kazuistice popsán případ pacientky s tumorózním útvarem v oblasti genitálu a perianálně. Z opakovaných probatorních excízi benigní histologické vyšetření, až na vyšším pracovišti potvrzena diagnóza karcinomu vulvy. U pacientky pozitivní PCR vyšetření na *Treponema pallidum* ze stěru z mokvajících ložisek tumoru, opakované krevní testy na lues negativní – falešně pozitivní test PCR (pravděpodobná přítomnost spirochety *Treponema denticola*). Diagnóza syfilis nepotvrzena.

V druhé kazuistice popsán případ homosexuálního páru, kdy u jednoho z partnerů diagnostikována syfilis při odběru krve před plánovaným dárcovstvím krve, druhý partner, který také daroval krev, měl test na lues negativní, jeho krev podána příjemci. Při depistážním šetření a opakování odběru s měsíčním odstupem již testy na syfilis pozitivní. Diagnóza syfilis u dárce krve potvrzena. Příjemce krevního derivátu byl vyšetřen, testy na lues negativní.

### **Klinický případ syphilis connata**

**Štrnálová, E.<sup>1</sup>, Langerová, E.<sup>1</sup>, Vašků, V.<sup>1</sup>, Múčková, K.<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU**

**<sup>2</sup>Patologicko - anatomický ústav FN Brno**

Vrozený syfilis představuje závažný medicínský problém. Infekci dítěte musíme hodnotit komplexně, v korelácii s anamnézou, vyšetřeními a léčbou matky. V kazuistice popisujeme případ 20 ročnej ženy vyšetrenej na gynekologickej ambulancii v 20. týždni gravidity s pozitívnym skríníngom na syfilis. Sonografickým vyšetrením bola zistená hypotrofia plodu, mikrocefália, kardiomegália a hepatomegália. Bola doplnená genetická konzultácia s doporučením umelého prerušenia tehotenstva. Histopatologické vyšetrenie potvrdilo prenatálne úmrtie s morfológickým korelátom na plode a placentu.

### **Případ krční lymfadenopatie**

**Blümlová, K.**

**Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň**

Kazuistika popisuje průběh onemocnění a diagnostických postupů u 31-letého pacienta, vyšetřovaného pro výraznou oboustrannou krční lymfadenopatii, bolesti v krku, bolesti břicha a febrilie. Po léčbě antibiotiky a po změně antiepileptické terapie došlo u pacienta navíc k výsevu symetrického exantému na trupu i končetinách. Diferenciálně diagnostická vyšetření pro uzlinový syndrom zahrnula postupně kromě laboratorních vyšetření i vyšetření ultrazvukem, biopsii z krční uzliny s histologickým vyšetřením a hematologickým vyšetřením. Pro podezření na krční lymfom následovalo vyšetření kostní dřeně a PET CT vyšetření k určení stagingu onemocnění. Teprve pro vedlejší kožní nález diskrétních makulopapul na skrotu, které zjistil infekcionista, byl pacient odeslán na venerologickou ambulanci. Důkladná venerologická anamnéza a základní screeningové vyšetření vedlo k překvapivé diagnóze, která byla příčinou všech obtíží.



**Neobvyklý případ lymphogranuloma venereum u promiskuitního pacienta  
Procházka, P.**

**Venerologická ambulance Medicentrum Beroun s.r.o. se sídlem Lidická 30 Praha 5**

Původcem je Chlamydia trachomatis, biovar LGV, sérotypy L1, L2 a L3. S inkubační dobou 14 – 21dní, pohlavním stykem přenosná infekce postihující genitál a regionální lymfatické uzliny. V kazuistice prezentován případ MSM pacienta s anamnézou opakovaných nálezů STD: 3x lues (2006, 2008, 2014), 7x kapavka (2008, 2009, 2011, 2012, 2/2013, 5/2013, 2015), 1x urogenitální chlamýdie serotyp D-K -2008, 2x scabies (2005, 2015). V depistážním šetření uváděl vždy vícečetné sexuální partnery. V období srpna a září 2015 léčen ve venerologické ambulanci Medicentrum pro erozivní proctitis a erozivní dermatitis na corpi penis a skrotu s kolikvaci regionálních lymfatik. Diagnosticky zjištěná infekce LGV léčena TTC ATB, v úvodu v kombinaci s makrolidovými antibiotiky, s velmi dobrým terapeutickým efektem. Nález byl modifikován mykotickou superinfekcí, čímž možno vysvětlit primárně výskyt pustul v postižených lokalitách.





# Otázky k tématu Kožní melanom

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

- 1. Melanom pochází:**
  - a) ze stratum basale epidermis,
  - b) ze stratum spinosum epidermis,
  - c) z melanocytů.
- 2. Melanom tvoří % kožních nádorů:**
  - a) 4,
  - b) 8,
  - c) 2.
- 3. Většina nově vzniklých nádorů je indukována:**
  - a) kouřením,
  - b) UV zářením,
  - c) arzenem.
- 4. Breslow skóre je:**
  - a) tloušťka nádoru v milimetrech,
  - b) přítomnost ulcerace,
  - c) počet mitóz na milimetr.
- 5. Sentinelová uzlina:**
  - a) je palpovatelná,
  - b) identifikuje se předoperační scintigrafií,
  - c) nachází se vždy v axilách nebo v tříselech.
- 6. Diagnostika maligního melanomu:**
  - a) jen klinické vyšetření a dermatoskopické vyšetření,
  - b) jen dermatoskopické vyšetření,
  - c) klinické vyšetření, dermatoskopické vyšetření, histopatologické vyšetření, paging.
- 7. Léčba melanomu:**
  - a) chirurgická + vždy adjuvantní,
  - b) chirurgická + adjuvantní (nemá metastázy prokázané, ale lze je předpokládat s vysokou pravděpodobností),
  - c) adjuvantní terapie - ipilimumab.
- 8. Šířka ochranného lemu.**
  - a) MM *in situ* - 2 cm,
  - b) MM *in situ* - 1 cm,
  - c) MM *in situ* - 0,5 cm.
- 9. Nejčastější výskyt metastáz melanomu:**
  - a) játra,
  - b) plíce,
  - c) lymfatické uzliny.
- 10. Ipilimumab:**
  - a) BRAF inhibitor,
  - b) MEK inhibitor,
  - c) protilátka proti CTLA-4.
- 11. Vemirafenib:**
  - a) BRAF inhibitor,
  - b) MEK inhibitor,
  - c) protilátka proti CTLA-4.
- 12. Nejčastější mutace BRAF:**
  - a) V600E,
  - b) V600K,
  - c) V600R.
- 13. Indikace léčby BRAF inhibitory:**
  - a) nemusí být prokázána BRAF mutace z tumoru,
  - b) musí být prokázána BRAF mutace z tumoru či metastázy,
  - c) musí být prokázána BRAF mutace jen z metastázy.
- 14. Trametinib:**
  - a) BRAF inhibitor,
  - b) MEK inhibitor,
  - c) protilátka proti CTLA-4.
- 15. Nivolumab:**
  - a) BRAF inhibitor,
  - b) protilátka proti PD-1,
  - c) protilátka proti CTLA-4.
- 16. Oligometastatické postižení mozku, léčba:**
  - a) BRAF inhibitory,
  - b) adjuvatní terapie,
  - c) radiochirurgie.
- 17. Pro lokalizaci melanomu platí:**
  - a) nevyskytuje se na sliznicích,
  - b) může se vyskytovat v retině,
  - c) nepostihuje jiné lokalizace než kůži.
- 18. Mezi indikace vyšetření sentinelové LU patří:**
  - a) Breslow skóre nižší než 1 mm,
  - b) přítomnost ulcerace,
  - c) jakýkoliv počet mitóz.
- 19. Mezi histologické markery melanomu patří:**
  - a) melan A,
  - b) HMB-40,
  - c) melanom nemá histologické markery.
- 20. Mezi základní typy melanomu patří**
  - a) bazoskvamózní,
  - b) nodulární,
  - c) sklerodermiformní.



Vážení kolegové,

své odpovědi zasílejte nejpozději do 31. 10. 2016 na adresu [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz). Tři nejrychlejší řešitelé obdrží registraci na 23. národní dermatologický kongres, který se uskuteční ve dnech 24–25. 11. 2017 v Brně.

### Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 3/2016

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 5	a	b	c	d	Otázka 9	a	b	c	d	Otázka 13	a	b	c	d
Otázka 2	a	b	c	d	Otázka 6	a	b	c	d	Otázka 10	a	b	c	d	Otázka 14	a	b	c	d
Otázka 3	a	b	c	d	Otázka 7	a	b	c	d	Otázka 11	a	b	c	d					
Otázka 4	a	b	c	d	Otázka 8	a	b	c	d	Otázka 12	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](mailto:dermatology@bulovka.cz)

Všechny tyto položky jsou povinné.

# Enstilar®

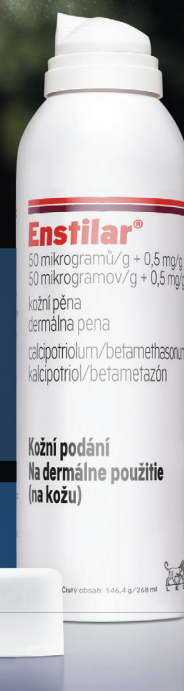
kalcipotriol / betamethason-dipropionát

KOŽNÍ PĚNA

Inovativní  
kožní pěna

## Efektivní terapie psoriázy

Vysoká účinnost<sup>1,2</sup> • Rychlý nástup účinku<sup>3</sup>  
• Pohodlná aplikace



### Zkrácená informace o léčivém přípravku

**Název přípravku:** Enstilar 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g. **Složení:** Jeden gram kožní pěny obsahuje kalcipotriolum 50 mikrogramů (jako kalcipotriolum monohydricum) a betamethasonum 0,5 mg (jako betamethasoni dipropionas). **Léková forma:** kožní pěna. **Indikace:** Topická léčba psoriasis vulgaris u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Jednou denně na postižená místa. Doporučená délka léčby jsou 4 týdny. Maximální denní dávka nemá překročit 15 g, tj. jedna 60g nádobka má vystačit na nejméně 4 dny. 15 g odpovídá množství, které je z nádobky aplikováno, pokud je aplikátor zcela stlačen po dobu zhruba jedné minuty. Dvousekundová aplikace odpovídá přibližně množství 0,5 g. 0,5 g pěny má pokrytí plochu kůže odpovídající přibližně velikosti dlaně dospělého člověka. Pokud jsou používány další topické přípravky s obsahem kalcipotriolu, celková denní dávka kalcipotriolu nemá překročit 15 g. Celková ošetřená plocha těla nemá překročit 30 %. **Porucha funkce ledvin a jater:** Bezpečnost a účinnost u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo těžkými poruchami funkce jater nebyla hodnocena. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Před použitím je třeba nádobku protřepat po dobu několika sekund. Aplikuje se ve vzdálenosti nejméně 3 cm od kůže držení nádobky v jakémkoliv směru kromě horizontálního. Koupání ani sprchování bezpečně po aplikaci se nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Erytrodermická a pustulózní psoriáza. Vzhledem k obsahu kalcipotriolu je Enstilar kontraindikován u pacientů se zjištěnými poruchami metabolismu vápníku. Vzhledem k obsahu kortikosteroidů je Enstilar kontraindikován při následujících stavech: virové (např. herpetické infekce nebo varicella) kožní léze, mykotické nebo bakteriální kožní infekce, parazitární infekce, kožní projevy tuberkulózy, periorální dermatitida, atrofická kůže, atrofické stříže, fragilita kožních žil, ichthyóza, acné vulgaris, acné rosacea, rosacea, vředy a rány. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Kvůli systémové absorpci se mohou objevit i během topické léčby kortikosteroidy nežádoucí účinky, které byly pozorovány u systémové léčby kortikosteroidy, jako je suprese kůry nadledvin nebo porucha kompenzace diabetu mellitu. Je nutné se vyhnout aplikaci pod okluzivní obvaz, na velké plochy poškozené kůže, na sliznice nebo do kožních záhybů. Nepoužívat na obličej a genitálie. Po každé aplikaci umýt ruce. Při léčbě psoriázy topickými kortikosteroidy existuje po přenesení léčby nízkou generalizované pustulózní psoriázy nebo rebound fenoménu. Doporučuje se vyhnout nadměrné expozici přirozenému nebo umělému slunečnímu záření. Pomocnou látku butylhydroxytoluen může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu), nebo podráždění očí a sliznic. **Interakce:** Žádné studie interakcí nebyly provedeny. **Těhotenství a kojení:** U těhotných žen není dostatek údajů. Enstilar se může používat během těhotenství pouze, pokud očekávaný přínos vyváží případné riziko. Při předepisování přípravku Enstilar kojícím ženám je zapotřebí opatrnosti. Pacientka má být upozorněna, že během kojení nemá aplikovat Enstilar na pokožku prsou. **Nežádoucí účinky:** Méně časté: folikulitida, hyperkalcemie, kožní hyperpigmentace, rebound fenomén, svědění v místě aplikace, podráždění v místě aplikace. **Vzácné:** hypersenzitivita. Nežádoucí účinky související s farmakologickou třídou kalcipotriolu a betamethasonu: reakce v místě aplikace, pruritus, podráždění kůže, pocit pálení a pichání, suchá kůže, erytém, vyrážka, dermatitida, zhoršení psoriázy, fotosenzitivita, atrofie kůže, teleangiektázie, stříže, folikulitida, hypertrichóza, periorální dermatitida, alergické kontaktní dermatitidy, depigmentace a koloidních milia, hypersenzitivní reakce včetně velmi vzácných případů angioedému a faciálního edému, velmi vzácné systémové účinky způsobující hyperkalcemii nebo hyperkalciurii, generalizovaná pustulózní psoriáza. Systémové reakce po topickém použití kortikosteroidů jsou u dospělých vzácné, avšak mohou být závažné (adrenokortikální suprese, katarakta, infekce, poruchy kompenzace diabetu mellitu a zvýšení nitroočního tlaku). **Uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Extrémně hoflavý aerosol. Tlaková nádobka: může se roztrhnout, pokud je vystavena horku. Chraňte před slunečním zářením. Nevystavujte teplotám nad 50 °C. Nepropichujte nebo nepalte ani po vyprázdnění. Nestříkejte do otevřeného ohně nebo jiného zdroje vznícení. Neuchovávejte v blízkosti vzniku jisker, otevřeného ohně nebo jiného zdroje vznícení. V blízkosti nádobky nekuřte. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registrační číslo:** 46/254/16-C. **Způsob vydeje a hrazení:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 8. 6. 2016. **Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte úplnou verzi souhru údajů o přípravku.**

### Reference:

1. Koo J et al. *Dermatol Treat.* 2016 Mar; 27(2): 120-127 | 2. Lebnwohl MG et al. *J Clin Aesthet Dermatol*; in press. | 3. Leonardi C et al. *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 1468-1477

Reklama na léčivý přípravek

LEO®

LEO Pharma s.r.o., Hanusova 18/1411, 140 00 Praha 4



# Cosentyx®

## secukinumab

Ložisková psoriáza<sup>1</sup>  
Psoriatická artritida<sup>1</sup>  
Účinný u nehtové psoriázy<sup>1</sup>  
Účinný u palmoplantární  
ložiskové psoriázy<sup>1</sup>

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU • Cosentyx® 150 mg injekční roztok v předplněném peru.

▼ 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.

**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 chorobou 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 $\alpha$  (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. Ankylozující spondylitida: Doporučená dávka je 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. Pacienty 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 lupínkou nebyly vyhodnocovány bezpečnost a účinnost přípravku Cosentyx v kombinaci s imunosupresivní, 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 uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C). Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jednorázová předplněná injekční stříkačka vložená do pera SensorReady, 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:** 15.1.2015, **Datum poslední revize textu SPC:** 1.4.2016, **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 pouze v indikaci 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 1.4.2016, <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210317&tab=texts>, datum přístupu 2.6.2016.

Novartis s. r. o., Gemini - budova B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4  
tel.: +420 225 775 111, fax: +420 225 775 222, [www.novartis.cz](http://www.novartis.cz)

CI2609520676/09/2016

 **NOVARTIS**