REFERÁTOVÝ VÝBĚR®
z dermato venerologie
ODBORNÝ DVOUMĚSÍČNÍK
ROČNÍK 67
6/2025

„The Best of 2025“

TO NEJLEPŠÍ ZE SVĚTOVÉ DERMATOLOGIE

LA ROCHE POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

7 KREDITŮ ČLK
PRO AUTORY ČLÁNKŮ

Download on the App Store
Available on the Google Play

@referatovyvyber
www.rvdnews.cz
www.referatovyvyber.cz

CZECH MEDICAL PRESS
VYCHÁZÍ POD ZÁŠTITOU ČESKÉ DERMATOVENEROLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
CENA: 57 KČ

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: OPDUALAG 240 mg/80 mg koncentrát pro infuzní roztok. Kvalitativní a kvantitativní složení: 1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 12 mg nivolumabu a 4 mg relatlimabu. **Terapeutická indikace:** OPDUALAG je indikován k léčbě první linie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících od 12 let s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1 %. **Dávkování a způsob podání:** Pacienti mají být k léčbě přípravkem OPDUALAG vybíráni na základě exprese PD-L1 potvrzené validovaným testem. Doporučená dávka přípravku pro dospělé a dospívající od 12 let je 480 mg nivolumabu a 160 mg relatlimabu jednou za 4 týdny v intravenózní infuzi podávané po dobu 30 minut. Tato dávka je stanovena pro dospívající pacienty s tělesnou hmotností alespoň 30 kg. V léčbě přípravkem OPDUALAG se má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo do doby, kdy přestane být léčba pacientem tolerována. Zvyšování ani snižování dávky se nedoporučuje. V závislosti na individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné odložení nebo ukončení dávkování. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** U nivolumabu v kombinaci s relatlimabem se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky vyžadující náležitou léčbu včetně nasazení kortikosteroidů a úpravy léčby. Současně se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující zároveň více než jeden orgánový systém. Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně 5 měsíců po poslední dávce), protože nežádoucí účinek přípravku OPDUALAG se může objevit kdykoli během podávání nebo po ukončení léčby. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být přípravek OPDUALAG vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Jestliže je pro léčení nežádoucího účinku použita imunosuprese kortikosteroidy, musí být po zlepšení dávka snižována postupně po dobu nejméně 1 měsíce. V případě závažných opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být přípravek OPDUALAG trvale vysazen. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nivolumab a relatlimab jsou lidské monoklonální protilátky; proto u nich nebyly provedeny žádné studie interakcí. Protože monoklonální protilátky nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léčivé látky, nepředpokládá se, že by inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými léčivými přípravky měla vliv na farmakokinetiku relatlimabu či nivolumabu. Použití systémových kortikosteroidů a jiných imunosupresiv ve výchozím stavu, před zahájením léčby nivolumabem v kombinaci s relatlimabem, je třeba se vyhnout z důvodu jejich potenciální interference s farmakodynamickou aktivitou přípravku. Nicméně systémové kortikosteroidy a další imunosupresiva mohou být použity po zahájení léčby nivolumabem v kombinaci s relatlimabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Účinek nivolumabu a/nebo relatlimabu na fertilitu mužů a žen není znám. Údaje o podávání nivolumabu v kombinaci s relatlimabem těhotným ženám jsou omezené. Na základě jejich mechanismu účinku a údajů ze studií na zvířatech může nivolumab v kombinaci s relatlimabem způsobit poškození plodu, když je podáván těhotným ženám Podávání přípravku OPDUALAG se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab a/nebo relatlimab vylučuje do lidského mateřského mléka. **Nežádoucí účinky*:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou únava, muskuloskeletální bolest, vyrážka, artralgie, průjem, pruritus, bolest hlavy, nauzea, kašel, snížená chuť k jídlu, hypotyreóza, bolest břicha, vitiligo, horečka, zácpa, infekce močových cest, dušnost a zvracení. Nejčastější závažné nežádoucí účinky jsou adrenální insuficience, anemie, bolest zad, kolitida, průjem, myokarditida, pneumonie a infekce močových cest. Incidence nežádoucích účinků 3. až 5. stupně u pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem byla 43 % u pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem a 35 % u pacientů léčených nivolumabem. *Další nežádoucí účinky viz souhrn údajů o přípravku (SmPC).* **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neotevřené injekční lahvičky lze uchovávat při kontrolované pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 72 hodin. **Velikost balení:** Jedna injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/22/1679/001. **Poslední revize textu:** 12/2024.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SmPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění od 1. 8. 2024. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) https://ema.europa.eu nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

1425-CZ-2400030

Bristol Myers Squibb®

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. | Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 | www.bms.com/cz

LEDEN V ORDINACI, ANEB KDYŽ SE DERMATOVENEROLOG NADECHUJE K JARU

Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA
předseda ČDS ČLS JEP, z.s.

Začátek nového roku má v sobě cosi očistného. Lidé si dávají předsevzetí, kupují si diáře, které budou s železnou pravidelností ignorovat, a s pohledem upřeným k horizontu očekávají, že se jejich život promění podobně rychle jako reklama na omlazující krém. Dermatovenerolog naproti tomu ví, že lidská kůže má k reklamním sloganům přirozenou skepsi. A že leden je měsícem, kdy se pokožka i svědomí dostávají do ambulantní péče ve zvýšeném množství.

Zatímco běžný občan vítá nový rok přípitkem, dermatovenerolog vítá leden popraskanými rty pacientů, zarudlými tvářemi a dotazy, zda lze během tří týdnů „něco udělat s vráskami, protože v únoru máme ples“. V této chvíli je třeba si připomenout, že kůže je orgán s pamětí. Pamatuje si silvestrovské prosecco, půlnoční ohňostroj i to, že krém s ochranným faktorem zůstal loni v červenci doma na poličce.

Každý leden začíná stejně: „Pane doktore, od Nového roku začínám žít zdravě.“ To je věta, kterou dermatolog slyší s jistou něhou i obezřetností. Znamená totiž, že pacient přestal kouřit a jeho kůže si zatím není jistá, zda tomu věřit, začal pít dva litry vody denně, což sdělí s výrazem, jako by objevil nový chemický prvek, a koupil si pět druhů sér, jejichž kombinace by vydala na menší klinickou studii.

Kůže je ovšem konzervativní orgán. Nemá obvykle ráda rychlá řešení. Pokud ji někdo deset let zanedbává a pak na ni během tří dnů aplikuje kyselinu hyaluronovou, retinoidy, peptidy a víru v lepší zítřky, reaguje obvykle zarudnutím. A zarudnutí je její způsob, jak říci: „Prosím, méně nadšení, více rozumu.“

Dermatovenerolog v lednu často funguje jako tlumočník mezi euforií a epidermis.

Zimní kůže bývá sušší než humor na kongresu o základním výzkumu. Zima je pro pokožku obdobím zkoušek. Studený vzduch venku, suchý vzduch uvnitř, střídání teplot, topení na maximum. To vše vytváří prostředí, ve kterém se kožní bariéra cítí podobně komfortně jako dermatolog bez dermatoskopu.

Pacienti za námi přicházejí s ekzémy, které „nikdy předtím neměli“, ale které se objevují pravidelně každou zimu, svěděním, jež je intenzivnější večer, zejména při čtení internetových diskusí a popraskanýma rukama, které statečně čelily dezinfekci i detergentům při mytí nádobí.

Zde je třeba připomenout základní pravdu, že hydratace není marketingový pojem, ale fyziologická nutnost. Kožní bariéra k ní potřebuje lipidy, nikoli jen dobré úmysly. Dermatolog proto trpělivě vysvětluje rozdíl mezi krémem, mlékem, mastí a „něčím,

co bylo ve slevě a hezky vonělo“. A přestože je leden měsícem chladným, v ordinaci bývá živo.

Součástí našeho oboru je i venerologie, na přelomu roku něco jako diskrétní kapitola zimního kalendáře. Zatímco dermatologická část ambulance řeší suchost, zarudnutí a pigmentace, venerologická část má své vlastní sezónní zákonitosti. Svátky jsou obdobím setkávání, návratů i nových začátků. A někdy i neplánovaných mikrobiologických překvapení. Je to paradox. Zatímco příroda o Vánocích odpočívá, lidské vztahy bývají překvapivě aktivní. Dermatovenerolog zde vystupuje jako diplomat mezi emocemi a realitou. S nadhledem vysvětluje, že prevence není nedůvěra, ale forma respektu k sobě i k druhému.

S blížícím se jarem se atmosféra mění. Ordinací začíná proudit jiný typ energie. „Pane doktore, na jaře bych chtěla začít s nějakým omlazením“ nebo „Chtěl bych odstranit ty pigmentové skvrny, než začnu jezdit na kole.“ Jaro je obdobím plánů. Dermatolog ví, že právě nyní je ideální čas na některé zákroky, které by letní slunce proměnilo v nevhodný experiment. Laserové ošetření, chemický peeling, korekce drobných nedokonalostí, to vše má svůj rytmus, podobně jako příroda. A příroda je v tomto směru moudrá učitelka. Učí nás, že regenerace potřebuje čas. Že zimní klid má svůj význam. A že po období útlumu přichází růst.

Slunce na obzoru je radost i výzva. Jakmile se v březnu objeví první paprsky, pacienti zapomenou na všechny lednové poučky o ochraně před UV zářením. Slunce je totiž optimista. A optimismus je nakažlivý. Dermatolog v této fázi roku přechází do role kazatele a s lehkým úsměvem pronáší: „Ano, slunce je příjemné. Ale pigmentové skvrny si také vedou svůj vlastní kalendář.“ Prevence fotoagingu není populární téma. Zní méně romanticky než první jarní opalování. Přesto právě zde se rozhoduje o tom, jak bude kůže vypadat za deset či dvacet let. Každý paprsek je malý biologický experiment. A kůže si experimenty pamatuje s přesností archiváře.

S prodlužujícími se dny roste i ochota měnit věci. Pacienti se více usmívají, více plánují, více chtějí. Dermatolog je svědkem toho, jak se zdravotní péče prolíná s psychologií. Kůže je zrcadlem. Odráží stres, radost, únavu i naději. A jaro je obdobím, kdy se naděje dere na povrch podobně jako první listy na stromech. Právě na jaře přibývá zájmu o preventivní vyšetření znamének. Víte, že v roce 2026 budeme mít Stan proti melanomu na Václaváku už podvacáté? Lidé si začínají více všímat svého těla, protože ho budou častěji vystavovat světu. A to je dobře. Prevence je nejkrásnější forma péče.

Dermatovenerolog je v této době jako sezónní filozof. Začátek roku je i pro nás obdobím bilancování. Vidíme důsledky minulých let i možnosti těch příštích. Učíme se trpělivosti, protože kůže se mění pomalu. Učíme se empatii, protože za každým pupínkem či skvrnou je příběh. Leden přináší sucho, únor očekávání a březen první náznak lehkosti. V tomto rytmu se pohybuje i kožní medicína. Ne jako dramatický seriál, ale jako dlouhodobý vztah mezi lékařem a pacientem. A možná je právě zde skryta podstata celé novoroční symboliky. Ne v radikálních změnách, ale v postupném, uvážlivém kroku. Kůže obvykle nepotřebuje blesková řešení. Potřebuje péči, ochranu a trochu respektu. A především znamená pokračování dialogu. Dialogu mezi člověkem a jeho největším orgánem. Mezi ročními obdobími a biologickými zákonitostmi. Mezi touhou po kráse a realitou buněčné obnovy.

Když se tedy na přelomu února a března otevře okno a dovnitř pronikne první skutečně jarní vzduch, dermatovenerolog se usměje. Ví, že přichází období světla. A světlo správné vlnové délky a správně dávkované může být i léčivé. Nový rok není pro naši kůži začátkem od nuly. Je pokračováním příběhu, který píšeme každý den krémem, sluncem, stresem i radostí. A jaro je kapitolou, která slibuje, že i po nejdelší zimě může pokožka stejně jako člověk znovu rozkvést. Stačí jí k tomu trochu péče. A někdy i trochu humoru v ordinaci.

13. KONGRES ESTETICKÉ A LASEROVÉ MEDICÍNY

13TH CONGRESS OF AESTHETIC AND LASER MEDICINE

ESTETIKA A MEDICÍNA 3.0

5. - 6. ČERVNA 2026 | 5 – 6 JUNE 2026

O₂ universum, Českomoravská 2345/17 | Praha 9 Libeň | Česká republika
Prague 9 | Czech Republic

TÉMATA

Medicína 3.0 | Longevity & metabolické zdraví | AI v praxi
Estetika obličeje | Kvalita péče & bezpečnost | Sono v estetice
Tělo a kvalita kůže | Ekonomika & právo

REGISTRACE OTEVŘENA

SPOLEČNOST ESTETICKÉ A LASEROVÉ MEDICÍNY ČLS JEP

SOCIETY FOR AESTHETIC AND LASER MEDICINE OF THE CZECH MEDICAL ASSOCIATION OF JEP

www.kongres-esteticke-mediciny.cz

OBSAH

6/2025

1 LEDEN V ORDINACI, ANEB KDYŽ SE DERMATOVENEROLOG NADECHUJE K JARU
Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA

5 MIKROSKOPIA NECHTOVÉHO LÔŽKA V SÚVISLOSTI S PROTILÁTKAMI U DERMATOMYOZITÍDY S POZDNÝM NÁSTUPOM ROZŠIRUJE MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY

8 DÁNSKÁ STUDIE DVOJČAT: TETOVACÍ BARVY JSOU SPOJENY S VÝSKYTEM LYMFOMU A KOŽNÍCH NÁDORŮ

11 DELGOCITINIB KRÉM, RYCHLÁ ÚLEVA OD SVĚDĚNÍ A BOLESTI U CHRONICKÉHO EKZÉMU RUKOU

14 VLIV ZNEČIŠTĚNÍ OVZDUŠÍ A KLIMATICKÝCH ZMĚN NA ZDRAVÍ KŮŽE

18 HOJENÍ DIABETICKÝCH RAN ZA POMOCI FEKÁLNÍ MIKROBIÁLNÍ TRANSPLANTACE

21 NOVÁ ÉRA V LÉČBĚ PSORIATIKŮ? GLP-1 AGONISTÉ SNIŽUJÍ ÚMRTNOST I VÝSKYT PŘIDRUŽENÝCH KOMORBIDIT

24 ASOCIACE MEZI POMĚREM PROCENTUÁLNÍHO ZASTOUPENÍ NEUTROFILŮ K ALBUMINU A GENERALIZOVANOU PUSTULÓZNÍ PSORIÁZOU

27 KARDIOVASKULÁRNA BEZPEČNOSŤ SYTÉMOVEJ LIEČBY PSORIÁZY

30 NADĚJE PRO LÉČBU CHRONICKÝCH RAN U RECESIVNÍ DYSTROFICKÉ EPIDERMOLYSIS BULLOSA

33 NÍZKE DÁVKY UV ŽIARENIA: fotoadaptácia, zápalové prahy a dermatologické dôsledky

36 POTENCIÁLNÍ ÚČINNOST DIFAMILASTU PŘI ZLEPŠENÍ DYSFUNKCE KOŽNÍ BARIÉRY U PACIENTŮ S ATOPICKOU DERMATITIDOU V KLINICKÉ I EXPERIMENTÁLNÍ PRAXI

40 LEBRIKIZUMAB U ATOPICKÉ DERMATITIDY: klinický benefit pokračující léčby u primárních non-responderů

43 MÝT ČI NEMÝT? NOVÉ POZNATKY O VLIVU FREKVENCE KOUPÁNÍ NA ZÁVAŽNOST ATOPICKÉ DERMATITIDY

46 GENERALIZOVANÉ GRANULOMA ANNULARE ÚSPĚŠNĚ LÉČENÉ BARICITINIBEM U DVOU PŘÍPADŮ – kazuistika

INZERCE

TITULNÍ FOTO: © MELNYK58/123RF
ILUSTRAČNÍ FOTO: 123RF – str. 9: treewat0071; str. 15: rudzhan; str. 25: fusssergei; str. 28: maksim1717; str. 34: designua; str. 38: tpimovit; str. 41: lialfoto

REFERÁTOVÝ VÝBĚR z dermatovenerologie

ŠÉFREDAKTOR
Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA

ODBORNÉ RECENZE A KONZULTACE
Prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.
MUDr. Hana Ciferská, Ph.D.

REDAKCE
PhDr. Jarmila Drhlíková
602 229 255, czechopress@czechopress.cz
Jari Sheller
724 918 215, jarisheller@gmail.com
Adéla Burešová
Marie Tormová
Daniela Varechová
Dominik Höpfler
Jaroslav Smička
Asistentka
724 116 414, office@czechopress.cz

REDAKČNÍ RADA
Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA
Prof. MUDr. Věra Adámková, CSc.
Prof. MUDr. Mária Šimaljaková, Ph.D. MHA, MPH
Prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc.
Prof. MUDr. Martin Péč, Ph.D.
Doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.
Doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc.
Doc. MUDr. Dušan Buchvald, CSc.
As. MUDr. Libuše Mardešićová
Prim. MUDr. Slavomír Urbanček, Ph.D.
MUDr. Marta Hašková
JUDr. Jan Mach

DO ČÍSLA PŘISPĚLI
Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA
Marie Tormová
Daniela Varechová
Dominik Höpfler
Jaroslav Smička

LAYOUT, GRAFICKÁ ÚPRAVA
Michaela Croft, Petra Costello

ADRESA REDAKCE
FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY
Dermatovenerologická klinika
Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

VYDÁVÁ
CZECHOPRESS AGENCY, s.r.o.
Na Strži 1702/65, 140 00 Praha 4
Tel: 602 229 255
E-mail: czechopress@czechopress.cz

STATUTÁRNÍ ZÁSTUPCE
PhDr. Jarmila Drhlíková – jednatelka

OBJEDNÁVKY PŘEDPLATNÉHO A INZERCI PŘIJÍMÁ
CZECHOPRESS AGENCY, s.r.o.
Na Strži 1702/65, 140 00 Praha 4
Tel.: 602 229 255
E-mail: czechopress@czechopress.cz
E-mail: referatovy.vyber@czechopress.cz

MK ČR E 13665
ISSN 1213-9106 (Print), ISSN 1803-778X (Online)

Číslo 6/2025, Ročník 67

Excerpováno v Bibliographia medica Čechoslovaca

Časopis je indexován v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik Rady pro výzkum, vývoj a inovace Úřadu vlády ČR

DISTRIBUCE
Czechopress Agency, s.r.o.

CENA: 57 Kč

ZA ODBORNOU SPRÁVNOST PŘÍSPĚVKŮ ODPOVÍDAJÍ AUTOŘI ČLÁNKŮ.

MIKROSKOPIA NECHTOVÉHO LÔŽKA V SÚVISLOSTI S PROTILÁTKAMI U DERMATOMYOZITÍDY S POZDNÝM NÁSTUPOM ROZŠIRUJE MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY

-var-

Dermatomyozitída je zápalové ochorenie typicky postihujúce svaly a kožu. Možnosti diagnostiky s potenciálnym využitím mikroskopického vyšetrenia nechtového lôžka a asociácie zistených znakov s prítomnými protilátkami zisťovala štúdia systematickou rešeršou desiatok dostupných štúdií.

Dermatomyozitída (DM) predstavuje heterogénne imunitne mediované ochorenie charakterizované kombináciou kožných a svalových prejavov, pričom v časti prípadov môže prebiehať amyopaticky (Callen a Wortmann, 2006). Komplexnosť jej fenotypov je úzko spätá s autoprotilátkovým profilom, ktorý významne ovplyvňuje klinickú prezentáciu, rozsah orgánového postihnutia aj prognózu pacienta. Wolstencroft a Fiorentino (2018) upozorňujú, že rôzne subtypy autoprotilátok špecifických pre myozitídu (MSA) a autoprotilátok asociovaných s myozitídou (MAA) sú spojené s odlišným spektrom kožných aj systémových prejavov. Napriek tomu, že klasické kožné prejavy DM sú dobre známe, klinická diagnostika môže byť náročná z dôvodu atypických kožných nálezov, variabilnej progresie alebo minimálnych úvodných prejavov. Diagnostická neistota môže viesť k oneskoreniu liečby, čo je obzvlášť závažné vzhľadom na vyššie riziko malignít, intersticiálneho pľúcneho ochorenia a ďalších systémových komplikácií.

V poslednom období narastá záujem o využitie neinvazívnych zobrazovacích techník, najmä kapilaroskopie a dermatoskopie, na identifikáciu mikrovaskulárnych abnormalít pri DM. Torres-Ruiz a kol. (2024) preukázali významné asociácie medzi mikrocirkulačnými zmenami a autoprotilátkovými profilmi v rámci idiopatických zápalových myopatií. Medzi výhody kapilaroskopie patrí aj jednoduchosť, cenová dostupnosť a reprodukovateľnosť tejto metódy, čo umožňuje jej využitie nielen v diagnostike, ale aj pri monitorovaní dynamiky ochorenia. Dôležitú rolu dermatoskopie podporujú aj výsledky štúdie Sinza a kol. (2017), ktorá preukázala vysokú presnosť tejto metódy pri posudzovaní nepigmentovaných kožných lézií, no uplatnenie nachádza aj pri diferenciálnej diagnostike idiopatických zápalových myopatií a poruchách spojivového tkaniva (Bertolazzi a Cutolo, 2017). Výskumy využitia kapilaroskopie pri autoimunitných ochoreniach majú dlhú tradíciu, siahajúcu k práci Maricqa (1981), ktorý položil

základy klasifikácie kapilárnych vzorcov pri ochoreniach spojivového tkaniva. Systematická revízia Flatleyho a kol. (2025) predstavuje doposiaľ najkomplexnejší prehľad mikroskopických nálezov na nechtových lôžkach u dospelých pacientov s DM.

Po prehľadaní databáz MEDLINE, Scopus a Embase bolo vyselektovaných 37 štúdií zahŕňajúcich spolu 346 pacientov. Autori extrahovali morfologické zmeny kapilár v najvýraznejšej prítomnej podobe a následne analyzovali ich výskyt, typológiu a súvislosť s autoprotilátkovým profilom. Použitá metodika bola dôkladná, pričom autori revidovali aj nesprávne pomenované termíny a kontaktovali autorov prác pri nedostupných údajoch o veku pacientov, čo zvyšuje presnosť záverov systematickej revízie. Najčastejším nálezom v súbore bola dilatácia kapilár, pozorovaná u 64,5 % pacientov. Táto kategória zahŕňala široké spektrum zmien – od nešpecifického rozšírenia až po megakapiláry. Druhým najčastejším nálezom bola znížená vaskularita (57,5 %), manifestujúca sa stratou kapilár alebo avaskulárnymi zónami. Tieto dve kategórie tvoria centrálnu časť tzv. vzorca sklerodermického spektra (scleroderma-spectrum pattern), ktorého koncept pôvodne definoval Cutolo (2000). Scleroderma-spectrum pattern bol v systematickej revízii Flatleyho zaznamenaný u 45,1 % pacientov. Častým nálezom boli tiež mikrohemoragie (45,1 %) odrážajúce fragilitu cievnej steny a zvýšenú aktivitu zápalového procesu, ako aj dezorganizácia kapilárnej architektúry (31,2 %), indikujúca pokročilejšie poškodenie mikrovaskulatúry. Menej časté ale pravidelne pozorované zmeny zahŕňali elongované kapilárne kľučky, tortuozitu, krížové štruktúry, neovaskularizáciu typu tzv. rozvetvených kapilár (bushy capillaries) a zmeny kutikulárneho okolia vo forme nepravidelností.

„Klasické kožné prejavy DM sú dobre známe, napriek tomu klinická diagnostika môže byť náročná...“

Podrobné hodnotenie autoprotilátkového profilu ukázalo, že jednotlivé MSA sú spojené s odlišnými typmi mikrovaskulárnych abnormalít. Najpočetnejšou skupinou boli pacienti s anti-MDA5 autoprotilátkami, opísaní napríklad Sugimotom (2021, 2023) a Hamaguchim (2021). U týchto pacientov sa pravidelne vyskytovali dilatované kapiláry, rozsiahla kapilárna strata, mikrohemoragie a výrazné abnormality sklerodermického spektra. Keďže anti-MDA5 je známe ako rizikový marker rýchlo progredujúceho intersticiálneho pľúcneho ochorenia, interpretácia týchto mikroskopických zmien má nielen diagnostický, ale aj prognostický význam.

Druhou skupinou boli pacienti s anti-TIF1γ autoprotilátkami, kde Kubo (2019) a Sugimoto (2021) pozorovali najmä megakapiláry a rozsiahle abnormality typu sklerodermického spektra. U pacientov s anti-NXP2 bola takmer univerzálne prítomná kombinácia dilatovaných kapilár, mikrohemoragií a kapilárnej straty, čo odráža vysokú aktivitu ochorenia (Marchitto 2023; Milne 2022). Anti-Jo-1 pozitívni mali predispozíciu ku kapilárnym štruktúram s výraznou tortuozitou, ramifikáciou a architektonickou dezorganizáciou (Dandelooy 2016; Riccieri 2010). U anti-Ro52 pozitívneho pacienta opísaného Molina-Ruizom (2015) boli popísané masívne dilatované kapilárne kľučky, mikrohemoragie a rozsiahle avaskulárne oblasti. Anti-Mi2 pozitívny pacient z práce Pokhrela (2020) mal atypický Raynaudov fenotyp sprevádzaný výraznými kapilaroskopickými zmenami.

Variabilita týchto nálezov predstavuje odraz odlišných patofyziologických mechanizmov v rámci DM. Dilatované kapiláry a megakapiláry poukazujú na endoteliálnu dysfunkciu, pokles pericytárnej podpory a zvýšenú permeabilitu cievnej steny. Strata kapilár a tvorba avaskulárnych zón odzrkadľuje pokročilejšie štádium chronického poškodenia a môže odrážať ischemické procesy. Mikrohemoragie predstavujú marker akútnej fragility cievnej steny, pričom ich výskyt býva spojený s exacerbáciou ochorenia. Neovaskularizácia

typu „bushy capillaries“ je dôsledkom pokusu organizmu obnoviť kapilárnu sieť a môže indikovať reparatívnu fázu procesu.

Dynamický charakter mikrovaskulárnych zmien pri DM potvrdzujú longitudinálne pozorovania viacerých autorov. Park (2019), De Angelis (2010) a Sugimoto (2021) opisujú progresívne aj regresívne zmeny v priebehu času, pričom tieto fluktuácie súviseli s aktivitou ochorenia, prítomnosťou malignity, rýchlosťou progresie pľúcneho postihnutia alebo účinnosťou intenzívnej imunomodulačnej liečby. V niektorých prípadoch sa mikroskopické zmeny objavili ešte pred vznikom typických kožných lézií, čo uvádzajú Ekmekci (2005) či McBride (2016). Tieto zistenia zdôrazňujú význam kapilaroskopie ako metódy, ktorá môže podporiť skorú diagnostiku DM ešte pred plným rozvinutím klinického fenotypu.

Kapilaroskopia má výrazný význam aj pri diferenciálnej diagnostike v rámci idiopatických zápalových myopatií. Ganczarczyk (1988) a Wong (1988) uvádzajú, že polymyozitída nevykazuje typický vzorec sklerodermického spektra, čo umožňuje pomerne spoľahlivé odlíšenie od DM. Mikrovaskulárne nálezy môžu zároveň indikovať aj riziko orgánového postihnutia, ako je intersticiálne pľúcne ochorenie. Výskyt rozsiahlej avaskularity, výrazných dilatácií kapilár alebo rozsiahlych mikrohemoragií môže signalizovať potrebu agresívnejšej liečby, častejšieho monitorovania alebo skríningu komplikácií. Kapilaroskopia môže tiež slúžiť ako nástroj sledovania odpovede na liečbu – De Angelis (2010), Sugimoto (2021) a Mugii (2023) pozorovali vo svojich štúdiách zlepšenie mikrovaskulárnych nálezov po účinnej imunomodulačnej terapii.

Systematická revízia zároveň poukazuje aj na viaceré metodologické limity existujúcich štúdií. Výrazná heterogenita terminológie komplikuje porovnávanie medzi štúdiami, podobne ako rozdiely v technológiách – niektoré práce využívali dermatoskopiu, iné videokapilaroskopiu či dokonca optickú koherenčnú tomografiu (Ring 2016). Rozdiely v rozlíšení a v prístupe môžu viesť k odlišnej schopnosti detegovať jemné abnormality. Z týchto dôvodov Smith a kol. (2023) apelujú na potrebu jednotnej medzinárodnej klasifikácie morfologických zmien. Ďalším limitom mnohých štúdií bol malý počet pacientov, čo je pochopiteľné vzhľadom na nízky výskyt DM, avšak táto skutočnosť znižuje štatistickú silu záverov.

Napriek týmto obmedzeniam poskytuje práca Flatleyho a kolektívu robustný a komplexný prehľad mikrovaskulárnych abnormalít pri DM a ich vzťahu k autoprotilátkovým subtypom. Ukazuje, že vzorec sklerodermického spektra a jeho komponenty predstavujú centrálne morfologické prejavy mikrovaskulárneho poškodenia pri dermatomyozitíde a že autoprotilátkový profil významne ovplyvňuje typ a rozsah týchto abnormalít. Tieto poznatky podporujú čoraz výraznejšiu úlohu kapilaroskopie v diagnostike, monitorovaní a prognostickom hodnotení pacientov s DM. Presná identifikácia mikrovaskulárnych vzorcov môže v budúcnosti umožniť lepšiu stratifikáciu pacientov, personalizáciu liečby a skoršiu identifikáciu tých, u ktorých hrozí rozvoj závažných komplikácií.

KĽÚČOVÉ SLOVÁ: **dermatomyozitída – diagnostika – mikroskopické vyšetrenie – kapilaroskopia – autoprotilátky**

ZDROJ: Flatley, E.M.; Collins, D.; Lukowiak, T.M. *et al.* Nailfold microscopy in adult-onset dermatomyositis in association with myositis antibodies. *Arch Dermatol Res* 2025;317,34 DOI: 10.1007/s00403-024-03521-z

Dostupné z: https://doi.org/10.1007/s00403-024-03521-z [cit. 2025-12-08]

DÁNSKÁ STUDIE DVOJČAT: TETOVACÍ BARVY JSOU SPOJENY S VÝSKYTEM LYMFOMU A KOŽNÍCH NÁDORŮ

-hop-

S rostoucí popularitou tetování v západní společnosti, kde v některých zemích zdobí pokožku až čtvrtiny populace, se do popředí dostávají otázky týkající se dlouhodobé bezpečnosti aplikace pigmentů do dermis. Nedávná studie publikovaná v lednu 2025 v prestižním žurnálu BMC Public Health přináší znepokojivá data naznačující možnou souvislost mezi expozicí tetovacímu inkoustu a rozvojem malignit, konkrétně lymfomu a kožních nádorů.

Fenomén tetování zaznamenal v posledních dekádách bezprecedentní nárůst, přičemž prevalence se v některých zemích pohybuje mezi 20 a 25 % a u mladších generací je dokonce dvojnásobná. S tímto trendem však vyvstávají naléhavé otázky týkající se zdravotní nezávadnosti tetovacích inkoustů, které často obsahují technické saze (carbon black), polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH) či azobarviva, které mohou uvolňovat karcinogenní aromatické aminy. Částice inkoustu nezůstávají pouze v místě vpichu, ale migrují krevním a lymfatickým řečištěm, přičemž se prokazatelně akumulují v regionálních lymfatických uzlinách. Právě tato skutečnost vedla autory dánské studie k formulaci tzv. „hypotézy depozice inkoustu“, která předpokládá, že cizorodý materiál vyvolává v místě uložení chronický zánět, jenž může vést k abnormální buněčné proliferaci a následnému rozvoji nádorového bujení, zejména kožních nádorů a lymfomů. Aby tuto hypotézu ověřili, sestavili výzkumníci kohortu dánských dvojčat (Danish Twin Tattoo Cohort), což jim umožnilo aplikovat dva robustní analytické přístupy: kohortovou studii a design případ-spoludvojče (case-cotwin), který je zlatým standardem pro eliminaci vlivu sdíleného rodinného prostředí a genetiky.

V rámci analýzy dat, která zahrnovala 2 367 dvojčat v kohortové studii a 316 dvojčat ve studii případ-kontrola narozených v letech 1960–1996, dospěli autoři ke statisticky významným zjištěním. V kohortovém designu byla u tetovaných jedinců zjištěna dramaticky vyšší pravděpodobnost rozvoje kožních nádorů. Konkrétně hazard ratio (HR) pro kožní nádory dosáhlo hodnoty 3,91 (95% interval spolehlivosti 1,42–10,8) a pro bazocelulární karcinom hodnoty 2,83 (95% CI 1,30–6,16). Tyto výsledky naznačují

téměř čtyřnásobné zvýšení rizika u kožních nádorů a téměř trojnásobné u bazocelulárního karcinomu ve srovnání s netetovanou populací. Pokud byly oba typy nádorů analyzovány společně, riziko zůstalo stále vysoké (HR 3,28). Tato data jsou o to závažnější, že modelování zohledňovalo tetování jako časově proměnnou expozici – tedy účastníci přispívali do „rizikového času“ až od okamžiku, kdy si pořídili své první tetování.

„Výsledky naznačují, že tetování, zejména ta velkého rozsahu, nejsou pouze estetickou záležitostí, ale mohou představovat reálné zdravotní riziko spojené s rozvojem lymfomu a kožních malignit…“

Neméně zajímavé, ačkoliv statisticky složitější na interpretaci, byly výsledky týkající se lymfomu. V základní analýze případ-kontrola na úrovni jednotlivců nebylo prokázáno obecné zvýšení rizika lymfomu pro všechny tetované (HR 1,35; p=0,39). Obraz se však radikálně změnil, jakmile byla do modelu zahrnuta velikost tetování. Pro tetování, jejichž plocha přesahovala velikost dlaně, vzrostlo riziko rozvoje lymfomu na hazard ratio 2,73 (95% CI 1,33–5,60). Tento nález silně naznačuje existenci vztahu dávka-odpověď, kdy větší plocha tetování představuje větší zátěž pro imunitní systém a lymfatické uzliny, kam je pigment drénován. Analogický trend byl pozorován i u kožních nádorů v rámci studie případ-kontrola, kde velká tetování byla spojena s HR 2,37 (95% CI 1,11–5,06), zatímco menší tetování statistickou významnost nevykazovala. Tato zjištění podporují teorii, že celkové množství cizorodého materiálu v těle hraje klíčovou roli v patogenezi.

Výzkumníci se rovněž pokusili analyzovat vliv barvy inkoustu, zejména s ohledem na časté alergické reakce spojované s červeným inkoustem a přítomnost karcinogenních látek v černém inkoustu (saze, PAH). Překvapivě nebyl nalezen specifický statisticky významný efekt červeného inkoustu na riziko lymfomu či kožních nádorů. Analýza spíše naznačovala, že i absence červeného inkoustu (tedy přítomnost převážně černého či jiných barev) je spojena se zvýšeným rizikem, což autoři interpretují opatrně vzhledem k tomu, že většina tetování je vícebarevná a černá barva tvoří základ většiny motivů. Je tedy pravděpodobné, že kancerogenní potenciál není vázán výhradně na jeden typ pigmentu, ale spíše na obecnou reakci organismu na cizí těleso nebo na koktejl chemických látek přítomných v různých inkoustech.

Design studie využívající dvojčata umožnil také provedení párové analýzy (matched analysis), která je obzvláště silná v eliminaci nepozorovaných sdílených faktorů, jako je výchova nebo socioekonomický status. U 14 párů dvojčat diskordantních pro expozici tetování a výskyt kožního nádoru bylo zjištěno HR 1,33 (95% CI 0,46–3,84). Ačkoliv tento

výsledek není statisticky signifikantní kvůli malému počtu informativních párů, směr asociace je konzistentní s výsledky z kohortové analýzy a individuální analýzy případ-kontrola. Autoři upozorňují, že pro získání signifikantních výsledků v párovém designu, který je považován za jeden z nejsilnějších nástrojů epidemiologie, by bylo zapotřebí ještě rozsáhlejších kohort. Přesto fakt, že i po kontrole genetických faktorů a sdíleného prostředí zůstává náznak zvýšeného rizika, posiluje hypotézu, že samotné tetování, nikoliv životní styl s ním spojený, může být kauzálním faktorem.

Autoři Clemmensen a kol. zdůrazňují, že mechanismus může být podobný jako u anaplastického velkobuněčného lymfomu spojeného s prsními implantáty (BIA-ALCL), což je vzácný typ T-buněčného lymfomu. V obou případech se jedná o reakci na cizí materiál. Imunitní systém reaguje na trvalou přítomnost pigmentu v kůži a jeho transport do lymfatických uzlin chronickým zánětem. Pokud inkoust navíc obsahuje genotoxické látky, jako jsou výše zmíněné PAH nebo štěpné produkty azobarviv vznikající například působením slunečního záření či laserovým odstraňováním, může dojít k přímému poškození DNA okolních buněk. Studie také zmiňuje, že pigmenty byly nalezeny i v Kupfferových buňkách jater, což svědčí o systémové distribuci inkoustu krevním řečištěm, ačkoliv pro rakovinu močového měchýře studie prozatím nenašla dostatek důkazů, pravděpodobně z důvodu dlouhé latence onemocnění.

„Dlouhodobá přítomnost pigmentu v kůži a lymfatických uzlinách může udržovat nízce stupňovaný chronický zánět…“

Je nutné zmínit i limitace studie, které autoři transparentně uvádějí. Jedním z potenciálních zkreslení je tzv. surveillance bias (zkreslení dozorem). Tetování může na jedné straně maskovat počínající kožní léze, což vede k jejich pozdějšímu záchytu v pokročilejším stadiu, nebo naopak může vést k tomu, že si jedinci své kůže více všímají. Dalším významným faktorem je expozice slunečnímu záření. Studie neměla k dispozici přesná data o chování účastníků na slunci. Existuje hypotéza, že tetovaní lidé mohou své ozdoby více vystavovat, nebo je naopak chránit před vyblednutím, což činí směr tohoto zkreslení nejednoznačným. Přesto autoři provedli citlivostní analýzy, včetně zohlednění kouření jako zástupného faktoru pro rizikový životní styl, a výsledky zůstaly robustní, zejména pro bazocelulární karcinom, kde se po úpravě o kouření riziko dokonce zvýšilo na HR 3,52.

Výsledky tedy naznačují, že tetování, zejména ta velkého rozsahu, nejsou pouze estetickou záležitostí, ale mohou představovat reálné zdravotní riziko spojené s rozvojem lymfomu a kožních malignit. V kontextu veřejného zdraví se tak otevírá diskuze o nutnosti přísnější regulace složení tetovacích inkoustů a lepší informovanosti veřejnosti.

KLÍČOVÁ SLOVA: **tetování – lymfom – karcinom kůže – bazocelulární karcinom – studie dvojčat**

ZDROJ: Clemmensen, S.B.; Mengel-From, J.; Kaprio, J.; Frederiksen, H.; von Bornemann Hjelmborg, J. Tattoo ink exposure is associated with lymphoma and skin cancers – a Danish study of twins. BMC Public Health. 2025 Jan 15;25(1):170. doi: 10.1186/s12889-025-21413-3. PMID: 39819495; PMCID: PMC11736920.

Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39819495/ [cit. 2026-01-01]

DELGOCITINIB KRÉM, RYCHLÁ ÚLEVA OD SVĚDĚNÍ A BOLESTI U CHRONICKÉHO EKZÉMU RUKOU

-hop-

Novou naději pro pacienty s chronickým ekzémem rukou přináší delgocitinib, topický inhibitor pan-Janus kináz (JAK). Následující článek shrnuje výsledky sdružené analýzy dvou klíčových studií fáze 3 (DELTA 1 a DELTA 2), které hodnotily účinnost a bezpečnost krému s obsahem delgocitinibu u dospělých se středně těžkým až těžkým chronickým ekzémem rukou. Data prokazují nejen statisticky významnou, ale především klinicky relevantní a rychlou úlevu od klíčových symptomů onemocnění.

Chronický ekzém (CHE) rukou je jedním z nejčastějších zánětlivých onemocnění postihujících ruce a zápěstí, přičemž jeho prevalence a chronický charakter z něj činí závažný socioekonomický problém. Onemocnění je definováno jako ekzém, který přetrvává déle než tři měsíce nebo se vrací alespoň dvakrát ročně. Klinický obraz je variabilní, avšak subjektivní příznaky, zejména intenzivní svědění (pruritus) a bolest, jsou pacienty vnímány jako nejvíce obtěžující aspekty choroby. Tyto symptomy vedou k poruchám spánku, úzkostem a omezení v běžných denních činnostech i v zaměstnání. Ačkoliv jsou topické kortikosteroidy (TCS) považovány za první linii léčby, jejich dlouhodobé užívání je spojeno s rizikem nežádoucích účinků, jako je atrofie kůže, což limituje jejich použitelnost u chronického onemocnění. V kohortové studii, zahrnující přes 700 pacientů s CHE, uvedlo téměř 85 % respondentů nežádoucí účinky spojené s TCS a více než tři čtvrtiny vyjádřily preferenci pro nesteroidní topickou léčbu. V tomto kontextu představuje delgocitinib, topický nesteroidní inhibitor pan-Janus kináz, inovativní terapeutický přístup, který cílí na klíčové mediátory zánětu.

Pro ověření účinnosti a bezpečnosti této molekuly byly realizovány dvě randomizované, dvojitě zaslepené, vehikulem kontrolované studie fáze 3, označené jako DELTA 1 a DELTA 2. Do sdružené analýzy těchto studií bylo zařazeno celkem 960 dospělých pacientů z 10 zemí, kteří trpěli středně těžkým až těžkým chronickým ekzémem rukou a u nichž byla předchozí léčba topickými kortikosteroidy nedostatečná nebo kontraindikovaná. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k aplikaci krému s delgocitinibem v koncentraci 20 mg/g nebo vehikula (krémový základ bez účinné látky), a to dvakrát denně po dobu 16 týdnů. Demografická data ukazují, že průměrný věk účastníků se pohyboval okolo 44 let a medián délky trvání onemocnění byl 5 let, což potvrzuje chronicitu a perzistenci onemocnění v léčené populaci. Většina pacientů (více než 70 %) měla v době vstupu do studie středně závažný ekzém dle škály IGA-CHE.

Klíčovým aspektem hodnocení v těchto studiích nebylo pouze objektivní posouzení klinických projevů lékařem, ale také detailní monitorování subjektivních příznaků přímo pacienty. K tomu byl využit validovaný nástroj Hand Eczema Symptom Diary (HESD), který pacienti vyplňovali denně v elektronické podobě. Tento deník zachycuje nejhorší intenzitu svědění a bolesti za posledních 24 hodin na číselné škále od 0 (žádné příznaky) do 10 (nejhorší možné příznaky). Tento přístup je v souladu s doporučeními regulačních orgánů, které zdůrazňují význam výstupů hlášených pacienty pro komplexní zhodnocení benefitu léčby. Právě analýza dat z HESD, zaměřená na dynamiku ústupu svědění a bolesti v čase, přinesla zásadní poznatky o rychlosti nástupu účinku delgocitinibu.

Výsledky sdružené analýzy prokázaly statisticky vysoce významnou superioritu delgocitinibu oproti vehikulu již v prvních dnech léčby. U pacientů léčených delgocitinibem došlo k signifikantní redukci svědění již jeden den po první aplikaci krému (průměrná změna skóre od výchozí hodnoty -0,75 bodu u delgocitinibu oproti -0,32 u vehikula; P <0,001). Obdobně rychlý nástup účinku byl zaznamenán i u bolesti, kde byl statisticky významný rozdíl ve prospěch účinné látky pozorován již třetí den léčby (P = 0,001). Tato časná úleva je z klinického hlediska klíčová, neboť rychlé zmírnění symptomů může pozitivně ovlivnit adherenci pacientů k léčbě a okamžitě zlepšit kvalitu jejich spánku a denního fungování.

Pozitivní trend v redukci symptomů nejenže nastoupil rychle, ale byl udržen a prohlubován po celou dobu 16týdenního sledování. V 16. týdnu dosáhlo průměrné týdenní skóre svědění u skupiny s delgocitinibem hodnoty 3,5 bodu oproti 1,7 bodu u vehikula, což představuje rozdíl 1,8 bodu (P <0,001). Analogické výsledky byly pozorovány u bolesti, kde byl v 16. týdnu rozdíl mezi skupinami rovněž 1,8 bodu ve prospěch delgocitinibu.

Pro detailnější pochopení klinického dopadu léčby byla provedena analýza léčebné odpovědi, definovaná jako podíl pacientů, kteří dosáhli zlepšení o 4 a více bodů na škále HESD (u pacientů s výchozím skóre ≥ 4). Tato hranice je považována za robustní indikátor klinicky smysluplného zlepšení. Již od druhého týdne byl podíl pacientů dosahujících tohoto cíle významně vyšší ve skupině s delgocitinibem. Na konci 16. týdne dosáhlo redukce svědění o ≥ 4 body 47,2 % pacientů léčených delgocitinibem ve srovnání s pouhými 21,5 % ve skupině s vehikulem. V případě bolesti byl tento rozdíl ještě markantnější: 48,9 % pacientů na delgocitinibu dosáhlo významné úlevy oproti 25,2 % na vehikulu. Tato data jasně demonstrují, že téměř polovina pacientů se středně těžkým až těžkým ekzémem, kteří trpí výraznými symptomy, může očekávat zásadní úlevu při léčbě delgocitinibem.

„Intenzivní svědění a bolest jsou pacienty vnímány jako nejvíce obtěžující aspekty choroby. Tyto symptomy vedou k poruchám spánku, úzkostem a omezení v běžných denních činnostech i v zaměstnání…“

Zajímavým zjištěním byly výsledky podskupinových analýz, které zkoumaly vliv různých faktorů na účinnost léčby. Účinnost delgocitinibu byla konzistentní bez ohledu na přítomnost environmentálních spouštěcích faktorů (např. dráždivé látky, alergeny, „mokrá práce“) na začátku studie. I když je známo, že expozice vnějším faktorům riziko a závažnost ekzému zvyšuje, delgocitinib prokazoval superioritu nad vehikulem v redukci svědění i bolesti v obou podskupinách – s přítomnými spouštěči i bez nich. Dále se ukázalo, že pacienti s vyšším výchozím skóre závažnosti ekzému (dle indexu HECSI) měli tendenci dosahovat ještě vyššího podílu odpovědi na léčbu. To naznačuje, že lék je vysoce efektivní i u těžších forem onemocnění, které jsou často refrakterní k běžné terapii.

Nedílnou součástí hodnocení nové terapie je její bezpečnostní profil. Ve sdružené analýze studií DELTA 1 a 2 byl krém s delgocitinibem velmi dobře snášen. Celkový výskyt nežádoucích příhod (AE) byl srovnatelný mezi skupinou s delgocitinibem (45,6 %) a skupinou s vehikulem (47,7 %).

Většina hlášených příhod byla mírné nebo střední závažnosti a nebyla hodnocena jako související s léčenou látkou. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí příhody patřily COVID-19, nazofaryngitida a bolesti hlavy, přičemž jejich incidence se mezi skupinami nelišila. Důležité je zmínit, že nebyly zaznamenány žádné specifické bezpečnostní signály typické pro systémové inhibitory JAK, jako jsou tromboembolické příhody, což podporuje bezpečnostní profil topické formy podání, kde je systémová absorpce minimální. Míra přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla dokonce nižší ve skupině s delgocitinibem (0,5 %) než ve skupině s vehikulem (3,4 %), což pravděpodobně odráží lepší kontrolu onemocnění a vyšší spokojenost pacientů s aktivní léčbou.

Interpretace těchto výsledků v širším kontextu managementu CHE je jednoznačná. Svědění a bolest nejsou pouhými doprovodnými jevy, ale centrálními symptomy, které řídí chování pacientů a jejich vnímání nemoci. Tradiční klinické škály hodnocené lékařem (jako IGA-CHE) se zaměřují primárně na viditelné známky zánětu (zarudnutí, šupinatění, trhliny), ale často nedokážou plně zachytit subjektivní utrpení pacienta. Použití nástroje HESD v těchto studiích tak poskytuje cenný vhled do skutečného benefitu léčby z perspektivy pacienta. Rychlost nástupu účinku delgocitinibu je v tomto ohledu zcela zásadní. Zatímco hojení kožních lézí může trvat týdny, úleva od svědění nastupující v řádu dnů (resp. již první den) představuje pro pacienta okamžitou motivaci k pokračování v terapii a přerušuje bludný kruh „svědění-škrábání“, který často vede k exacerbaci ekzému a sekundárním infekcím.

Ačkoliv je délka trvání těchto studií omezena na 16 týdnů, navazující otevřená extenze (studie DELTA 3) naznačuje, že bezpečnost a účinnost delgocitinibu je zachována i při dlouhodobém používání až po dobu 52 týdnů. Srovnání s jinými terapeutickými možnostmi, například v rámci studie DELTA FORCE, kde byl delgocitinib porovnáván s perorálním alitretinoinem u pacientů s těžkým ekzémem, navíc ukázalo vyšší účinnost a příznivější bezpečnostní profil topického delgocitinibu.

Sdružená analýza dat z DELTA 1 a 2 tak poskytuje robustní důkazy o tom, že delgocitinib krém 20 mg/g je účinnou a bezpečnou volbou pro dospělé pacienty se středně těžkým až těžkým chronickým ekzémem rukou, u nichž selhala konvenční terapie. Jeho schopnost rychle a dlouhodobě tlumit klíčové symptomy svědění a bolesti z něj činí významný přírůstek do dermatologického arzenálu, který má potenciál výrazně zlepšit kvalitu života pacientů trpících tímto onemocněním.

KLÍČOVÁ SLOVA: **chronický ekzém rukou – delgocitinib – inhibitory JAK – pruritus – bolest – kvalita života**

ZDROJ: Bauer, A.; Schuttelaar, M.L.; Baranowski, K. et al. Delgocitinib Cream Reduces Itch and Pain in Moderate to Severe Chronic Hand Eczema: Phase 3 DELTA 1 and 2 Pooled Analyses. Dermatol Ther (Heidelb) (2025). https://doi.org/10.1007/s13555-025-01611-y

Dostupné z: https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-025-01611-y [cit. 2026-01-08]

VLIV ZNEČIŠTĚNÍ OVZDUŠÍ A KLIMATICKÝCH ZMĚN NA ZDRAVÍ KŮŽE

-hop-

Znečištění ovzduší a klimatické změny nejsou jen ekologickým tématem, ale akutní dermatologickou výzvou. Tento přehledový článek detailně mapuje cestu od oxidativního stresu k chronickému poškození kůže a předkládá důkazy o vlivu endokrinních disruptorů.

Lidská kůže plní nezastupitelnou roli fyzikálního a biochemického štítu, který chrání vnitřní prostředí organismu před vnějšími vlivy. Tato bariérová funkce je však v současné době vystavena bezprecedentní zátěži plynoucí ze zhoršujícího se stavu životního prostředí. Systematický přehled literatury, který analyzoval data z téměř pěti set původních zdrojů a do finálního hodnocení zahrnul 132 relevantních studií, potvrzuje, že environmentální znečištění a klimatické změny představují významnou hrozbu pro dermatologické zdraví. Chronická expozice polétavým částicím, oxidu dusičitému, ozonu, těkavým organickým látkám, ale i ultrafialovému záření (UVA a UVB) a vysokoenergetickému viditelnému světlu vede ke kaskádě patologických reakcí. Tyto neionizující elektromagnetické vlny a chemické polutanty přispívají k oxidačnímu stresu, zánětlivým odpovědím, epigenetickým modifikacím a narušení kožního mikrobiomu, což ve svém důsledku akceleruje procesy stárnutí (chrono- i fotoaging), vyvolává poruchy pigmentace a zvyšuje prevalenci zánětlivých kožních onemocnění.

Dominantním mechanismem, kterým znečištění poškozuje kůži, je vyvolání oxidativního stresu a následného chronického zánětu. Environmentální polutanty, zejména jemné prachové částice o průměru menším než 2,5 mikrometru (PM2.5), ozon a oxidy dusíku, působí jako potentní generátory reaktivních forem kyslíku (ROS), které zahlcují přirozené antioxidační obranné mechanismy kůže. Zásadním je rozdílná schopnost penetrace částic v závislosti na jejich velikosti. Zatímco větší částice (PM5 a PM10) ulpívají převážně na povrchu kůže, kde přispívají k oxidativnímu stresu bez hlubšího průniku, jemné částice PM2.5 jsou schopny pronikat nejen skrze narušenou kožní bariéru, ale infiltrují i intaktní kůži prostřednictvím vlasových folikulů a potních žláz. Tato infiltrace vede k narušení buněčné rovnováhy, degradaci kolagenu a poškození reparačních procesů, což mimo jiné zvyšuje i riziko malignit. Chronický oxidativní stres oslabuje mechanismy opravy DNA a urychluje viditelné známky stárnutí, jako jsou vrásky, ztráta elasticity a dyschromie. Na molekulární úrovni tento proces aktivuje matrixové metaloproteinázy (MMP) – enzymy zodpovědné za degradaci kolagenu a elastinu, což vede k dermální atrofii a povadlosti pleti. Současně dochází k mitochondriální dysfunkci, která snižuje produkci ATP a zvyšuje uvolňování

pro-apoptotických faktorů, čímž se redukuje regenerační kapacita tkáně.

Neméně závažným dopadem znečištění, který moderní dermatologie začíná hlouběji zkoumat, jsou epigenetické změny. Dlouhodobá expozice polutantům indukuje trvalé alterace v genové expresi prostřednictvím mechanismů, jako je methylace DNA, acetylace histonů a dysregulace mikroRNA. Tyto modifikace ovlivňují klíčové signální dráhy zapojené do zánětu, pigmentace a kožní reparace. Například methylace DNA může inhibovat expresi genů zodpovědných za antioxidační ochranu, čímž dále prohlubuje zranitelnost kůže vůči oxidativnímu stresu. Naopak acetylace histonů může aktivovat zánětlivé dráhy, které udržují chronické podráždění kůže a dysfunkci bariéry.

„Řešení dopadů znečištění a klimatických změn na kůži vyžaduje integrovaný přístup zahrnující nejen dermatologickou péči, ale i legislativní kroky a opatření na ochranu veřejného zdraví…“

Recentní transkriptomické studie prokázaly, že dlouhodobé vystavení znečištěnému ovzduší signifikantně mění vzorce genové exprese související se strukturou a funkcí kůže. Co je znepokojující, tyto epigenetické změny mohou přetrvávat i dlouho poté, co expozice polutantům ustala, což činí kůži náchylnější k předčasnému stárnutí a environmentálním insultům i v budoucnu. Pochopení těchto mechanismů však otevírá dveře pro potenciální terapeutické intervence cílené na epigenom, například s využitím demethylačních činidel.

Další klíčovou oblastí zasaženou environmentálními vlivy je kožní mikrobiom, který hraje esenciální roli v udržování imunitní rovnováhy a integrity bariéry. Expozice znečištění vede k dysbióze, tedy narušení mikrobiální rovnováhy. Studie ukázaly, že jemné prachové částice a těžké kovy selektivně podporují růst prozánětlivých bakteriálních kmenů, jako je Staphylococcus aureus, zatímco potlačují populace prospěšných komenzálních bakterií, jako jsou Cutibacterium acnes a Staphylococcus epidermidis. Tato nerovnováha oslabuje přirozenou obranyschopnost kůže a zvyšuje náchylnost k zánětlivým onemocněním, včetně akné, ekzémů a rosacey. Kromě mikrobiomu je kůže ovlivňována také endokrinními disruptory (EDCs), což jsou chemické látky schopné interferovat s hormonální regulací. Polutanty jako ftaláty, bisfenol A, dioxiny či polychlorované bifenyly mohou napodobovat

nebo blokovat endogenní hormony, čímž narušují androgenní, estrogenní a tyreoidální dráhy. Tyto disrupce se klinicky projevují alterací produkce mazu, proliferací keratinocytů a imunitní odpovědí, což přispívá k hormonálnímu akné, seboroické dermatitidě, melasmatu a zpomalenému hojení ran. UV záření navíc exacerbuje poškození vyvolané EDCs, což podtrhuje nutnost širokospektrální fotoprotekce.

Klimatické změny přinášejí do dermatologie nový rozměr problémů spojených s variabilitou teplot a vlhkosti. Rostoucí globální teploty zintenzivňují UV expozici a zánětlivé reakce. Tepelný stres způsobuje vazodilataci a upregulaci zánětlivých mediátorů, což vede k exacerbacím onemocnění jako rosacea, atopická dermatitida a psoriáza. Zvýšené pocení v důsledku vysokých teplot mění produkci mazu a vytváří prostředí příznivé pro bakteriální a mykotický růst, což vede k vyššímu výskytu akné, folikulitid a plísňových infekcí.

„Řešení dopadů znečištění a klimatických změn na kůži vyžaduje integrovaný přístup zahrnující nejen dermatologickou péči, ale i legislativní kroky a opatření na ochranu veřejného zdraví…“

Dlouhodobá expozice teplu navíc urychluje degradaci kolagenových a elastinových vláken. V kombinaci se znečištěním vytvářejí zvýšené teploty pro kůži značně nepříznivé prostředí, které násobí oxidační poškození a snižuje regenerační schopnosti tkáně. Ruku v ruce s teplotou jde i vlhkost. V prostředí s nízkou vlhkostí dochází ke zvýšené transepidermální ztrátě vody (TEWL), dehydrataci a narušení bariérové funkce, což usnadňuje průnik polutantů a alergenů. Naopak excesivně vysoká vlhkost může vést k maceraci stratum corneum a zvýšenému riziku mikrobiálních infekcí. Extrémní výkyvy počasí tak vyžadují adaptivní strategie péče o pleť přizpůsobené aktuálním podmínkám.

Globální oteplování a s ním spojené klimatické katastrofy, jako jsou vlny veder, požáry a záplavy, vedou k rozsáhlému environmentálnímu vysídlování populací, což přináší specifické dermatologické výzvy. Jedinci, kteří se stěhují z chladnějších podnebí do teplejších a vlhčích regionů, mohou trpět zvýšenou citlivostí kůže, tepelnými vyrážkami a vyšší prevalencí infekcí přenášených vektory, jako je leishmanióza či lymeská borrelióza. Expozice neznámým environmentálním alergenům může spouštět atopickou dermatitidu. Změna klimatu rovněž přispívá ke geografické expanzi infekčních chorob postihujících kůži. Příkladem je kokcidioidomykóza (Valley Fever), historicky omezená na jihozápad USA, která se vlivem oteplování a změn půdy šíří na sever, a dermatologové se tak stále častěji setkávají s kožními projevy systémových mykóz i v dříve neendemických oblastech. Podobně i oteplování oceánů vede k častějšímu výskytu toxických řas, což má za následek nárůst toxinových dermatitid u osob provozujících vodní aktivity.

V reakci na tyto hrozby dochází k významnému rozvoji protektivních strategií. Pokroky v oblasti nanotechnologií umožnily vznik „chytrých textilií“ obohacených o nanočástice blokující UV záření a sloučeniny neutralizující znečištění. Tyto materiály často obsahují oxid zinečnatý nebo titaničitý pro filtraci UV a katalytická činidla, která rozkládají polutanty dříve, než dosáhnou kůže. Některé z nich jsou navíc navrženy s antimikrobiálními vlastnostmi pro udržení rovnováhy mikrobiomu.

Revoluci přináší také personalizovaná péče řízená umělou inteligencí (AI). Diagnostické platformy využívající strojové učení dokážou hodnotit míru oxidativního stresu, predikovat stárnutí způsobené znečištěním a doporučovat individuální režimy péče. Významným průlomem je personalizovaná fotoprotekce, kde AI vyhodnocuje riziko UV záření na základě fototypu, indexu

melaninu a environmentální expozice, a následně navrhuje optimální SPF a intervaly reaplikace. Integrace nositelných biosenzorů umožňuje kontinuální monitoring hydratace kůže, expozice znečištění a oxidativního stresu v reálném čase.

Velkou pozornost si získávají terapie založené na mikrobiomu. Cílem probiotických a postbiotických formulací je obnovit mikrobiální diverzitu narušenou znečištěním a posílit přirozené obranné mechanismy kůže. Tyto terapie se snaží doplnit prospěšné bakteriální druhy, jako jsou Lactobacillus a Bifidobacterium, které pomáhají udržovat pH, redukovat zánět a posilovat kožní bariéru.

Další nadějnou oblastí je regenerativní dermatologie. Exozomy derivované z mezenchymálních kmenových buněk a růstové faktory prokázaly schopnost opravovat oxidativní poškození, stimulovat produkci kolagenu a obnovovat epidermální homeostázu. Pokroky v topické genové terapii využívající RNA nebo technologie CRISPR nabízejí potenciál ke zvrácení epigenetických změn vyvolaných polutanty, což by mohlo znamenat revoluci v léčbě poškození kůže.

Závěrem je nutné zdůraznit, že řešení dopadů znečištění a klimatických změn na kůži vyžaduje integrovaný přístup zahrnující nejen dermatologickou péči, ale i legislativní kroky a opatření na ochranu veřejného zdraví. Přísnější environmentální politiky, udržitelné městské plánování a kontrola emisí jsou nezbytné pro snížení zátěže polutantů.

Kosmetický průmysl musí zajistit vědeckou validaci „anti-pollution“ tvrzení a vyvíjet ekologicky šetrné formulace bezpečné pro mikrobiom. Minerální filtry v opalovacích krémech nabízejí bezpečnější alternativu k chemickým filtrům, které mohou poškozovat mořské ekosystémy.

KLÍČOVÁ SLOVA: **znečištění ovzduší – klimatické změny – stárnutí kůže – oxidativní stres – mikrobiom – epigenetika – endokrinní disruptory**

ZDROJ: Haykal, D.; Lim, H.W.; Calzavara-Pinton, P.; Fluhr, J.; Cartier, H.; Berardesca, E. The impact of pollution and climate change on skin health: Mechanisms, protective strategies, and future directions. JAAD Reviews. 2025;6:1–11. doi: 10.1016/j.jdrv.2025.05.001.

Dostupné z: https://www.jaadreviews.org/article/S2950-1989(25)00061-3/fulltext [cit. 2026-01-07]

HOJENÍ DIABETICKÝCH RAN ZA POMOCI FEKÁLNÍ MIKROBIÁLNÍ TRANSPLANTACE

-tor-

Diabetes mellitus představuje jednu z nejzávažnějších globálních zdravotních výzev, přičemž diabetické vředy a poruchy hojení ran patří mezi jeho nejvíce devastující komplikace, často vedoucí k netraumatickým amputacím dolních končetin. Tradiční pohled na léčbu těchto ran se soustředí primárně na lokální péči, revaskularizaci a kompenzaci glykemie. Recentní výzkum však otevírá zcela novou kapitolu v chápání patofyziologie hojení, a to prostřednictvím střevního mikrobiomu. Koncept střevní mikrobioty jako samostatného funkčního systému, který dynamicky komunikuje se vzdálenými tkáněmi včetně kůže, nabývá na konkrétních obrysech. Průlomová studie přináší fascinující důkazy o tom, že fekální mikrobiální transplantace (FMT) od zdravých dárců dokáže u diabetických subjektů nejen upravit střevní dysbiózu, ale prostřednictvím specifické cytokinové signalizace dramaticky urychlit hojení kožních defektů. Klíčem k tomuto procesu se jeví být interleukin 17A (IL-17A) a následná aktivace hypoxií indukovaného faktoru 1α (HIF-1α), což vede k metabolickému přeprogramování keratinocytů.

Diabetické rány jsou charakteristické komplexní patofyziologií zahrnující neuropatii, angiopatii a přetrvávající zánět, který brání přechodu do proliferační fáze hojení. V posledních letech se pozornost vědecké komunity obrací k souvislosti mezi složením střevní mikrobioty a metabolickými onemocněními. Je známo, že pacienti s diabetes mellitus 2. typu (T2DM) vykazují signifikantní dysbiózu, která přispívá k systémovému zánětu a inzulinové rezistenci. Fekální mikrobiální transplantace (FMT), metoda původně etablovaná pro léčbu rekurentních infekcí Clostridium difficile, prokázala potenciál v úpravě metabolických parametrů. Tým čínských vědců se rozhodl prozkoumat, zda může FMT ovlivnit i tak vzdálený a specifický proces, jakým je hojení kožních ran u diabetiků, a definovat molekulární podstatu této interakce na ose střevo-kůže.

Pro účely studie byl vytvořen robustní model T2DM na myších kombinací vysokotučné diety a nízkodávkovaného streptozotocinu, což věrně simuluje metabolický profil lidského diabetu 2. typu. Zvířata byla rozdělena do čtyř skupin: zdravá kontrola, diabetická skupina (DM), diabetická skupina léčená FMT od zdravých dárců a diabetická skupina léčená FMT s přídavkem

inhibitoru IL-17A (secukinumab). Tento design byl klíčový pro ověření hypotézy, že pozitivní efekt transplantace je zprostředkován právě cytokinem IL-17A. Všem zvířatům byly vytvořeny standardizované kožní excize a následně byl sledován proces hojení na makroskopické, histologické i molekulární úrovni.

Prvním zásadním zjištěním byla analýza samotného mikrobiomu po provedení FMT. DNA sekvenování ukázalo, že diabetické myši měly výrazně sníženou alfa diverzitu a odlišné složení mikrobioty oproti zdravým kontrolám. Dominovaly u nich rody jako Clostridium a Prevotellaceae_UCG-001, které jsou často spojovány se zánětlivými stavy. Aplikace FMT vedla k obnově střevního ekosystému – došlo k obnovení diverzity a posunu v zastoupení bakteriálních rodů směrem k profilu zdravých jedinců. Konkrétně došlo k nárůstu prospěšných rodů jako Alloprevotella, Desulfovibrio a Dubosiella. Alloprevotella je známá svou schopností produkovat mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA), které mají protizánětlivé účinky a posilují střevní bariéru. Analýza korelace později ukázala silnou pozitivní vazbu mezi abundancí rodu Alloprevotella a rychlostí uzavírání rány, zatímco rod Clostridium koreloval negativně.

Klinický efekt FMT na hojení ran byl markantní. Diabetické myši léčené FMT vykazovaly signifikantně rychlejší uzavírání ran v porovnání s neléčenou diabetickou skupinou, a to již od 3. dne po poranění. V 7. den byla plocha rány u skupiny s FMT výrazně menší a míra epitelizace vyšší. Histologické vyšetření odhalilo, že tkáň po FMT vykazuje bohatší a lépe organizovanou granulační tkáň, vyšší hustotu nově tvořených kolagenních vláken a rychlejší regeneraci kožních adnex (chlupových folikulů a žláz). Tento regenerační impuls byl však částečně zrušen podáním secukinumabu, což silně naznačovalo, že IL-17A hraje v tomto procesu důležitou roli. U skupiny blokované secukinumabem bylo hojení pomalejší a kvalita nové tkáně horší než u skupiny s čistou FMT, ačkoli stále lepší než u neléčeného diabetu.

Jakým způsobem tedy změna ve střevě ovlivní vzdálený proces hojení v místě kožního defektu? Výzkumníci se zaměřili na IL-17A, cytokin produkovaný Th17 buňkami, jejichž vývoj je silně závislý na střevní mikrobiotě. Imunofluorescenční analýza a ELISA testy potvrdily, že u diabetických myší jsou hladiny IL-17A snížené nejen ve střevě, ale i v séru a přímo v kožní ráně. FMT vedla k systémovému zvýšení hladin IL-17A, které dosahovaly hodnot srovnatelných se zdravými kontrolami. Zvýšená exprese IL-17A v kůži následně korelovala se zvýšenou expresí HIF-1α. Ačkoliv je IL-17A často vnímán negativně v kontextu autoimunitních chorob jako psoriáza, v kontextu hojení ran a obrany sliznic hraje nezastupitelnou reparativní roli.

„Ukazuje se, že modulace mikrobiomu může mít systémové účinky s přímým dopadem na regenerační schopnost tkání...“

Studie předkládá ucelený řetězec událostí, který vysvětluje mechanismus účinku. Celý proces začíná obnovou zdravé střevní mikrobioty u diabetika, konkrétně zvýšením zastoupení rodů jako Alloprevotella a snížením rodu Clostridium. Zdravý mikrobiom následně stimuluje produkci IL-17A (pravděpodobně prostřednictvím Th17 lymfocytů ve střevě), který se dostává do systémové cirkulace. Zvýšený systémový IL-17A dosahuje místa kožního poranění, kde se váže na své receptory na keratinocytech. V ráně IL-17A aktivuje signální dráhu AKT, která následně stimuluje mTOR (mammalian target of rapamycin). Tato kaskáda vede k upregulaci HIF-1α a následnému zvýšení exprese hexokinázy 2, což je klíčový enzym glykolýzy. Výsledkem je metabolické přeprogramování buněk, které energeticky podporuje jejich migraci a urychluje uzavírání rány.

Pro potvrzení těchto intracelulárních mechanismů autoři provedli sérii experimentů na lidských keratinocytech v prostředí s vysokou koncentrací glukózy, která simuluje hyperglykemii. Zjistili, že hyperglykemie výrazně zpomaluje migraci keratinocytů, tedy základní předpoklad pro reepitelizaci rány. Přidání exogenního IL-17A však dokázalo tuto inhibici zvrátit a obnovit migrační kapacitu buněk. Pomocí specifických inhibitorů byla ověřena celá signální dráha. Použití inhibitorů glykolýzy nebo inhibitorů HIF-1α v experimentu zcela zrušilo pro-migrační efekt IL-17A, což potvrzuje, že metabolické přeprogramování směrem ke glykolýze je pro tento proces nezbytné. HIF-1α jako transkripční faktor v tomto kontextu umožňuje buňkám adaptaci na hypoxické prostředí rány a zajišťuje dostatek energie pro pohyb buněk.

„Změny ve složení střevní mikrobioty vedou k metabolickému přeprogramování keratinocytů přes dráhu IL-17A–AKT–mTOR–HIF-1α…“

Výsledky této studie mají značný přesah do klinické praxe, ačkoliv přímá aplikace FMT pro léčbu diabetických ran u lidí vyžaduje další ověření. Ukazuje se, že modulace mikrobiomu může mít systémové účinky s přímým dopadem na regenerační schopnost tkání. Identifikace specifických bakteriálních rodů, které korelují s hojením, otevírá cestu k vývoji cílených probiotik nebo postbiotik nové generace, která by mohla nahradit komplexní FMT. Dále studie rehabilituje roli IL-17A v kontextu regenerace tkání a upozorňuje na rizika paušální imunosuprese u pacientů s chronickými ranami.

Z hlediska limitací je třeba zmínit, že studie byla provedena na myším modelu a translační potenciál na člověka, jehož mikrobiom a imunitní odpovědi jsou komplexnější, musí být ověřen klinickými studiemi. Rovněž dlouhodobé účinky zvýšené hladiny IL-17A u diabetických pacientů, kteří jsou náchylní k chronickému zánětu, by měly být pečlivě monitorovány. Nicméně, důkaz o tom, že uzdravení střeva vede k uzdravení kůže prostřednictvím definované molekulární dráhy, představuje silný argument pro holistický přístup k léčbě diabetických komplikací.

Závěrem lze konstatovat, že tato práce poskytuje robustní preklinický důkaz o účinnosti FMT v podpoře hojení diabetických ran. Mechanistické vysvětlení přes osu IL-17A–mTOR–HIF-1α a napojení na buněčný metabolismus nabízí nové terapeutické cíle. Pro dermatology a chirurgy ošetřující diabetické defekty to znamená, že v budoucnu by součástí terapie mohla být nejen péče o ránu samotnou, ale i cílená intervence do střevního ekosystému pacienta.

KLÍČOVÁ SLOVA: **diabetická rána – fekální mikrobiální transplantace – osa střevo-kůže**

ZDROJ: Peng, Chenmei et al. Effect of fecal microbiota transplantation on diabetic wound healing through the IL-17A-mTOR-HIF1a signaling axis. Applied and Environmental Microbiology, 2025, roč. 91, č. 3, e02019–24.

Dostupné z: https://journals.asm.org/doi/10.1128/aem.02019-24 [cit. 2026-01-04]

NOVÁ ÉRA V LÉČBĚ PSORIATIKŮ? GLP-1 AGONISTÉ SNIŽUJÍ ÚMRTNOST I VÝSKYT PŘIDRUŽENÝCH KOMORBIDIT

-tor-

Psoriáza je v moderní dermatologii chápána nikoliv pouze jako kožní choroba, ale jako systémové zánětlivé onemocnění s významnou metabolickou a kardiovaskulární zátěží. Pacienti s lupénkou čelí prokazatelně vyššímu riziku infarktu myokardu, cévních mozkových příhod a metabolického syndromu, což je dáváno do souvislosti se sdílenými zánětlivými dráhami, zejména osou IL-23/IL-17 a TNF-α. V posledních letech se v diabetologii a obezitologii etablovala léková skupina agonistů receptoru pro glukagonu podobný peptid (GLP-1RA), jako je semaglutid či liraglutid, které vykazují pleiotropní účinky přesahující pouhou kompenzaci glykemie či redukci hmotnosti. Vzhledem k protizánětlivému potenciálu těchto látek vyvstala hypotéza, zda by jejich podávání nemohlo specificky benefitovat právě pacienty s psoriázou, kteří trpí komorbidní obezitou či diabetem 2. typu. Mezinárodní tým výzkumníků proto provedl rozsáhlou retrospektivní kohortovou studii na datech z USA, jejíž výsledky naznačují, že GLP-1RA mohou u psoriatiků dramaticky snižovat mortalitu i riziko závažných kardiovaskulárních a psychiatrických komplikací, a to dokonce výrazněji než u běžné populace.

Psoriáza postihuje 2 až 3 % světové populace a je spojena s chronickým systémovým zánětem, který akceleruje aterogenezi a zvyšuje incidenci závažných kardiovaskulárních příhod. Kromě somatických komorbidit, jako je hypertenze, dyslipidemie či diabetes mellitus, je psoriáza asociována i s významnou psychiatrickou morbiditou, včetně depresí, úzkostí a zvýšeného rizika abúzu alkoholu. Tradiční management těchto rizikových faktorů je často složitý a vyžaduje multidisciplinární přístup. Agonisté receptoru GLP-1 (GLP-1RA), schválení pro léčbu diabetu 2. typu a obezity, fungují na principu inkretinového efektu, ale receptory pro GLP-1 se nacházejí v mnoha tkáních včetně cév, imunitních buněk a mozku. To vedlo autory studie k myšlence využít data z reálné klinické praxe k ověření, zda tato terapie přináší psoriatikům přidanou hodnotu nad rámec standardní péče.

Výzkumníci identifikovali dospělé pacienty s diagnózou psoriázy a současnou diagnózou obezity

nebo diabetu mellitu 2. typu. Aby byla zajištěna validita diagnózy psoriázy a vybráni pacienti s klinicky relevantním onemocněním, byli do studie zařazeni pouze ti, kteří měli v záznamech uvedenu systémovou antipsoriatickou léčbu. Z této populace byly vytvořeny dvě kohorty: skupina léčená GLP-1RA po dobu alespoň 24 měsíců a kontrolní skupina léčená jinými systémovými antidiabetiky či léky na obezitu (např. metformin, SGLT2 inhibitory, sulfonylurea) po stejnou dobu. Pacienti po bariatrické operaci byli vyloučeni. Zásadním metodologickým krokem bylo využití tzv. Propensity Score Matching (PSM) v poměru 1:1, což je statistická metoda umožňující vyrovnat obě skupiny v klíčových rizikových faktorech a demografických ukazatelích, a tím simulovat podmínky randomizované studie na observačních datech. Párování zohledňovalo věk, pohlaví, rasu, kardiovaskulární rizikové faktory, psychiatrickou anamnézu i užívání inzulinu.

Po aplikaci párování bylo do každé skupiny (GLP-1RA vs. kontrolní) zařazeno 3 048 pacientů. Průměrný věk v obou skupinách se pohyboval kolem 56 let a převažovaly ženy (cca 60–62 %). Zastoupení běloské populace bylo přibližně 76 %. Analyzovány byly výstupy v horizontu dvou let od zahájení léčby, přičemž první měsíc byl z analýzy vyloučen, aby se předešlo zkreslení reverzní kauzalitou. Primárními sledovanými parametry byly celková mortalita, kardiovaskulární příhody, psychiatrické komorbidity, autoimunitní následky a bezpečnostní profil léčby. Pro ověření specifičnosti účinku u psoriázy byla paralelně provedena identická analýza na kohortách pacientů s obezitou či diabetem, ale bez diagnózy psoriázy.

Výsledky analýzy mortality a kardiovaskulárních rizik byly statisticky vysoce významné a klinicky působivé. Léčba GLP-1RA byla u pacientů s psoriázou spojena s dramatickým snížením celkové mortality ze všech příčin. Poměr rizik (Hazard Ratio – HR) činil 0,219 (95% CI 0,123–0,391; P <0,001). To znamená, že riziko úmrtí bylo ve skupině s GLP-1RA přibližně pětinové oproti kontrolní skupině léčené jinými preparáty. Podobně příznivý efekt byl pozorován u složeného parametru závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, který zahrnoval srdeční selhání, kardiogenní šok, cévní mozkovou příhodu a akutní infarkt myokardu. Riziko kardiovaskulárních příhod bylo u skupiny s GLP-1RA sníženo téměř o polovinu (HR 0,561; 95% CI 0,442–0,714; P <0,001). Při detailnějším pohledu na jednotlivé komponenty bylo zjištěno signifikantní snížení rizika srdečního selhání (HR 0,534) a cévní mozkové příhody (HR 0,352). Riziko infarktu myokardu a ischemické choroby srdeční bylo numericky nižší, ale rozdíl nedosáhl statistické významnosti po korekci na mnohočetné testování.

„Léčba GLP-1RA je u pacientů s psoriázou a komorbidní obezitou či diabetem nejen bezpečná, ale přináší významné benefity v podobě snížení mortality a kardiovaskulárních rizik…“

Zajímavým a důležitým zjištěním bylo srovnání s populací bez psoriázy. Ačkoliv i u pacientů bez psoriázy vedla léčba GLP-1RA ke snížení mortality a kardiovaskulárních rizik (což je v souladu se známými daty z kardiologických studií), míra redukce rizika byla u pacientů s psoriázou výrazně vyšší. Například u celkové mortality byl absolutní rozdíl v riziku i poměr rizik příznivější pro psoriatickou kohortu. To naznačuje, že GLP-1RA mohou mít specifický benefit v kontextu chronického zánětu spojeného s psoriázou, možná díky synergickému působení na metabolické a imunitní dráhy.

Psychiatrické komorbidity představují u psoriázy závažný problém, často označovaný jako „osa mozek-kůže“. Studie přinesla povzbudivá data i v této oblasti. Pacienti s psoriázou léčení GLP-1RA vykazovali signifikantně nižší riziko abúzu alkoholu (HR 0,346; 95% CI 0,174–0,685; P = 0,009) a abúzu jiných návykových látek (HR 0,510; 95% CI 0,350–0,743; P = 0,002).

Ačkoli riziko sebevražedných myšlenek bylo také numericky nižší, rozdíl nebyl statisticky významný. Tyto nálezy korespondují s recentními poznatky o vlivu GLP-1 na dopaminergní systém odměny v mozku, což může snižovat touhu po návykových látkách. Na rozdíl od některých farmakovigilančních hlášení tato studie nepotvrdila zvýšené riziko sebevražedného chování spojeného s GLP-1RA.

V oblasti bezpečnosti a autoimunitních komplikací studie neprokázala žádné varovné signály specifické pro pacienty s psoriázou. Riziko hypoglykemie, nevolnosti, zvracení či zácpy bylo srovnatelné mezi skupinou s GLP-1RA a kontrolní skupinou s jinými léky. Je zajímavé, že v kohortách bez psoriázy byla rizika těchto nežádoucích účinků u GLP-1RA mírně zvýšená, což je v souladu s jejich známým profilem, avšak u psoriatiků tento rozdíl vymizel. Dále nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci psoriatické artritidy, Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy ani uveitidy mezi oběma léčebnými rameny. To naznačuje, že léčba GLP-1RA nevede k exacerbaci jiných autoimunitních onemocnění, která se často vyskytují společně s psoriázou.

A co víme o možných mechanismech účinku? GLP-1RA mohou působit protizánětlivě prostřednictvím inhibice signální dráhy NF-κB přímo v keratinocytech. Předchozí studie ukázaly, že GLP-1RA mohou snižovat počty invariantních NK buněk, γδ T lymfocytů a monocytů, a také hladiny IL-17, což jsou klíčové komponenty patogeneze psoriázy. Kromě přímého imunomodulačního efektu hraje roli i redukce viscerálního tuku, který je zdrojem prozánětlivých adipokinů, jako je leptin. Leptin je u psoriatiků zvýšený a podporuje vaskulární zánět. Redukce hmotnosti a zlepšení metabolického profilu tak synergicky působí proti systémovému zánětu.

Studie má své limitace vyplývající z retrospektivního designu. Ačkoliv byla použita metoda PSM (propensity score matching) k eliminaci vlivu zavádějících faktorů, nelze zcela vyloučit vliv neměřených proměnných, jako je adherence k léčbě nebo životní styl. Dále studie neměla k dispozici data o závažnosti psoriázy (např. skóre PASI), nicméně zařazení pouze pacientů na systémové léčbě zajišťuje, že se jednalo o středně těžké až těžké případy. Navzdory těmto omezením byla robustnost výsledků potvrzena několika senzitivními analýzami, včetně analýzy s opožděným začátkem sledování (6 měsíců po zahájení léčby) a analýzy po vyloučení pacientů s pustulózní psoriázou.

Závěrem lze konstatovat, že tato rozsáhlá studie z reálné praxe poskytuje silné důkazy o tom, že léčba GLP-1RA je u pacientů s psoriázou a komorbidní obezitou či diabetem nejen bezpečná, ale přináší významné benefity v podobě snížení mortality a kardiovaskulárních rizik. Pozorované snížení rizika abúzu návykových látek je dalším vítaným efektem u této zranitelné populace. Výsledky naznačují vhodnost zvážení nasazení GLP-1RA jako součást komplexního managementu psoriázy. Tato léková skupina se tak jeví jako slibný nástroj pro zlepšení celkového zdraví a prognózy pacientů s psoriázou.

KLÍČOVÁ SLOVA: **psoriáza – GLP-1 agonisté – kardiovaskulární riziko – mortalita – psychiatrické komorbidity**

ZDROJ: Olbrich, H. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and reduced mortality, cardiovascular and psychiatric risks in patients with psoriasis: a large-scale cohort study. *British Journal of Dermatology*, 2026, roč. 194, č. 1, s. 59–66. doi: 10.1093/bjd/ljaf346.

Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40897378/ [cit. 2026-01-03]

ASOCIACE MEZI POMĚREM PROCENTUÁLNÍHO ZASTOUPENÍ NEUTROFILŮ K ALBUMINU A GENERALIZOVANOU PUSTULÓZNÍ PSORIÁZOU

-smi-

Novým nadějným biomarkerem u generalizované pustulózní psoriázy je poměr neutrofilů k albuminu (NPAR). Jeho zvýšené hodnoty přesně kopírují závažnost zánětu a aktivitu nemoci. Díky silné korelaci s klinickým stavem a poklesu po léčbě umožňuje NPAR efektivní monitoring terapie této nebezpečné dermatózy.

Generalizovaná pustulózní psoriáza (GPP) představuje vzácnou a potenciálně život ohrožující formu psoriázy, která se klinicky manifestuje opakujícími se vzplanutími, systémovým zánětem a výsevem sterilních pustul. Vzhledem k závažnosti tohoto onemocnění, které může vést až k respiračnímu selhání či oběhovému kolapsu, existuje v klinické praxi naléhavá potřeba přesných biomarkerů, schopných reflektovat aktuální aktivitu nemoci a predikovat odpověď na terapeutickou intervenci.

Poměr procentuálního zastoupení neutrofilů k hladině albuminu, označovaný zkratkou NPAR, se v současné medicíně profiluje jako nadějný zánětlivý marker, který v sobě integruje informaci o aktivaci imunitního systému a nutričním, respektive vaskulárním, statusu pacienta. Přestože byl tento parametr zkoumán u jiných septických či zánětlivých stavů, jeho relevance specificky v kontextu GPP zůstávala dlouho neobjasněna. Retrospektivní analýza, provedená na souboru pacientů z Univerzitní nemocnice v Tokiu, se proto zaměřila na detailní evaluaci klinické užitečnosti NPAR, přičemž porovnávala hodnoty tohoto indexu mezi pacienty s GPP, psoriázou vulgaris (PsV), psoriatickou artritidou (PsA) a zdravými kontrolami.

Do analytického souboru byli zařazeni pacienti diagnostikovaní s GPP v období od ledna 2017 do března 2025. Pro zajištění robustnosti srovnání byly do studie zahrnuty také kohorty pacientů s PsV a PsA, jejichž vstupní vyšetření proběhla mezi lednem 2024 a březnem 2025, a skupina zdravých kontrol. Diagnostika byla v rukou zkušených dermatologů a revmatologů, přičemž klíčovým vylučovacím kritériem pro pacienty s GPP byla přítomnost komplikující infekce, která by mohla zkreslit zánětlivé parametry. Laboratorní data pro výpočet NPAR byla u pacientů s GPP shromažďována v době vrcholné

aktivity onemocnění, tedy buď při první návštěvě, nebo během hospitalizace. U ostatních skupin byla data získána při prvním vyšetření.

Výpočet NPAR vycházel ze vzorce, kde procentuální podíl neutrofilů je dělen hladinou albuminu v g/dl. Pro posouzení dynamiky změn v čase byla u pacientů s GPP analyzována také data získaná přibližně tři měsíce po zahájení terapie. Celkový soubor čítal 124 subjektů, z toho 13 pacientů s GPP, 44 s PsV, 37 s PsA a 30 zdravých kontrol. Demografická analýza skupiny s GPP ukázala medián věku 58 let s rozptylem od 22 do 73 let a převahu ženského pohlaví v poměru 9 ku 4.

Statistická analýza prokázala signifikantně zvýšené hodnoty NPAR u pacientů s GPP ve srovnání se všemi ostatními skupinami. Při použití Kruskal-Wallisova testu s následnou Dunn-Bonferroniho post hoc korekcí byl rozdíl vysoce statisticky významný oproti pacientům s psoriázou vulgaris ($p = 0,0046$), psoriatickou artritidou ($p = 0,0048$) i zdravým kontrolám ($p = 0,0016$). Tato data jasně indikují, že NPAR není pouze obecným markerem psoriatického onemocnění, ale specificky reflektuje intenzivní systémovou zánětlivou odpověď charakteristickou pro pustulózní formu.

„Poměr procentuálního zastoupení neutrofilů k hladině albuminu (NPAR), se v současné medicíně profiluje jako nadějný zánětlivý marker, který v sobě integruje informaci o aktivaci imunitního systému a nutričním, respektive vaskulárním, statusu pacienta…“

Důležitým zjištěním byla rovněž reakce tohoto biomarkeru na léčbu. Analýza párových dat před a po zahájení terapie pomocí Wilcoxonova testu ukázala významný pokles hodnot NPAR ($p = 0,021$). Tento pokles korespondoval s klinickým zlepšením stavu pacientů, což naznačuje potenciál NPAR sloužit jako dynamický nástroj pro monitorování efektivity léčby v reálném čase. Schopnost biomarkerů objektivně kvantifikovat ústup zánětu je klíčová pro optimalizaci dávkování léků a rozhodování o délce trvání terapie.

Hlubší vhled do klinické relevance NPAR přinesla korelační analýza s etablovanými ukazateli závažnosti onemocnění. Byla zjištěna silná pozitivní korelace mezi hodnotami NPAR a indexem GPPASI (Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index), s korelačním koeficientem $r = 0,8636$ a hladinou významnosti $p = 0,0012$. Obdobně silná vazba byla pozorována mezi NPAR a hladinami C-reaktivního proteinu (CRP), který je standardním markerem zánětu ($r = 0,8352$, $p = 0,0007$).

Ještě těsnější korelace byla zaznamenána ve vztahu k celkovému skóre závažnosti GPP (Severity Score), kde hodnota r dosáhla 0,8695 při $p = 0,0009$. Tyto statisticky robustní vztahy potvrzují, že NPAR věrně odráží celkovou zátěž organismu nemocí a může sloužit jako spolehlivý indikátor aktivity GPP, srovnatelný nebo doplňující konvenční metody hodnocení.

Patofyziologický podklad pro využití NPAR u GPP je logický a vychází z mechanismů onemocnění. Zvýšení podílu neutrofilů, které je pro GPP typické, přímo odráží aktivaci vrozené imunity a nábor zánětlivých buněk do kůže a systémové cirkulace. Současně dochází u těžkých forem GPP k poklesu hladiny albuminu. Tento fenomén není pouze nutričním deficitem, ale primárně

důsledkem zvýšené vaskulární permeability spojené se systémovým zánětem. U pacientů s GPP se často rozvíjí tzv. capillary leak syndrom, kdy dochází k úniku tekutin a proteinů z cévního řečiště do intersticia, což se klinicky projevuje otoky a v extrémních případech může vést k oběhové nestabilitě. Zahrnutí albuminu do jmenovatele rovnice NPAR tak přidává k informaci o buněčném zánětu (neutrofily) také informaci o integritě cévní stěny a intenzitě systémové reakce (albumin). Kombinace těchto dvou parametrů do jednoho indexu poskytuje komplexnější obraz o stavu pacienta než každý parametr zvlášť. NPAR tak funguje jako kompozitní biomarker spojující zánětlivou a vaskulární komponentu patogeneze GPP.

Praktické využití těchto poznatků v klinické praxi je značné. Vzhledem k tomu, že změny NPAR silně korelují s klinickým zlepšením i s poklesem standardních zánětlivých parametrů, může tento poměr sloužit jako snadno dostupný a levný nástroj pro stratifikaci rizika a sledování průběhu nemoci. Na rozdíl od nákladných specializovaných testů vyžaduje stanovení NPAR pouze základní krevní obraz a biochemické vyšetření séra, což jsou rutinní procedury dostupné v každém zdravotnickém zařízení. To umožňuje časté a opakované hodnocení stavu pacienta bez zbytečné zátěže zdravotního systému. Výrazný pokles NPAR po léčbě naznačuje, že tento parametr by mohl být využit k časné identifikaci pacientů, kteří na terapii neodpovídají dostatečně, což by umožnilo rychlejší změnu terapeutické strategie.

„Zařazení NPAR mezi rutinně sledované laboratorní parametry může zpřesnit hodnocení aktivity onemocnění u generalizované pustulózní psoriázy…“

Interpretace výsledků je však nutné vnímat v kontextu limitací studie. Retrospektivní design a relativně malý počet pacientů s GPP (n = 13), který je dán vzácností onemocnění, vyžadují opatrnost při zevšeobecňování závěrů. I přes malý vzorek byla však statistická síla dostatečná k prokázání významných rozdílů, což svědčí o robustnosti NPAR jako markeru. Budoucí výzkum by se měl zaměřit na prospektivní validaci těchto zjištění na větších kohortách pacientů a na zkoumání prediktivní hodnoty NPAR pro dlouhodobé výsledky léčby, včetně rizika relapsu. Je také otázkou, zda by NPAR mohl sloužit k odlišení GPP od jiných febrilních stavů s kožními projevy v akutní medicíně.

NPAR představuje slibný, patofyziologicky opodstatněný biomarker pro generalizovanou pustulózní psoriázu. Jeho schopnost integrovat informace o neutrofilní aktivaci a vaskulárním úniku albuminu z něj činí citlivý ukazatel závažnosti onemocnění. Silná korelace s klinickými skóre a CRP, spolu s prokazatelnou dynamikou při léčbě, podporuje jeho zavedení do rutinní klinické praxe jako nástroje pro zpřesnění managementu pacientů s touto závažnou diagnózou. Další studie nepochybně upřesní jeho místo v diagnostických a terapeutických algoritmech, nicméně současná data již nyní poskytují přesvědčivé důkazy o jeho užitečnosti.

KLÍČOVÁ SLOVA: **generalizovaná pustulózní psoriáza – neutrofil – albumin – NPAR – psoriáza**

ZDROJ: Yoshimura, A.; Sato, S.; Shibata, S. Association between the neutrophil percentage-to-albumin ratio and generalized pustular psoriasis. Journal of Cutaneous Immunology and Allergy. 2025, vol. 8, No. 15227. ISSN 2574-4593. doi.org/10.3389/jcia.2025.15227.

Dostupné z: https://www.frontierspartnerships.org/journals/journal-of-cutaneous-immunology-and-allergy/articles/10.3389/jcia.2025.15227/full [cit. 2025-12-05]

KARDIOVASKULÁRNA BEZPEČNOSŤ SYTÉMOVEJ LIEČBY PSORIÁZY

-var-

Psoriáza nie je len kožné ochorenie – prináša aj vyššie riziko infarktu a mozgovej príhody. Nová prospektívna štúdia odhaľuje, ktoré systémové terapie môžu riziko kardiovaskulárnych príhod znižovať a ktoré naopak zvyšovať.

Psoriáza je v súčasnej dermatológii vnímaná nielen ako izolované kožné ochorenie, ale ako komplexný systémový zápalový stav s významnými komorbiditami. Epidemiologické dáta, ktoré analyzovali Parisi a kol., poukazujú na globálny nárast prevalencie tohto ochorenia, čo so sebou prináša zvýšenú potrebu riešenia pridružených zdravotných rizík. Medzi najzávažnejšie patria kardiovaskulárne ochorenia.

Je dobre známe, že pacienti so psoriázou čelia zvýšenému riziku výskytu závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (MACE – Major Adverse Cardiovascular Events), ako sú infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda či kardiovaskulárna mortalita, čo potvrdzujú aj zistenia Gelfanda a kol. a Egeberga a kol. Tento vzťah je obzvlášť silný u pacientov s ťažkou formou psoriázy, a to aj po zohľadnení tradičných rizikových faktorov, na čo upozorňujú Armstrong a Read. Patofyziologickým podkladom tejto asociácie je pravdepodobne systémový zápal sprostredkovaný dráhami Th-1, Th-17 a Th-22, ktoré indukujú endoteliálnu dysfunkciu a aterosklerózu, ako naznačujú práce Boehnckeho a kol. Z tohto predpokladu vychádza hypotéza, že systémová liečba, ktorá účinne tlmí zápal, by mala znižovať aj riziko MACE. Dôkazy o kardiovaskulárnej bezpečnosti jednotlivých terapeutických modalít sú však často nejednoznačné a obmedzené, pričom väčšina dát pochádza z klinických štúdií s prísnymi vylučovacími kritériami, ktoré nemusia plne reflektovať reálnu klinickú prax, ako uvádzajú García-Doval a kol.

S cieľom vniesť viac svetla do tejto problematiky bola realizovaná rozsiahla prospektívna kohortová štúdia vychádzajúca z údajov španielskeho registra BIOBADADERM, ktorej výsledky nedávno publikovali Lluch-Galcerá a kol. Cieľom autorov bolo vyhodnotiť incidenciu MACE spojenú s jednotlivými systémovými liekmi používanými pri liečbe psoriázy a porovnať tieto miery s metotrexátom (MTX), ktorý slúžil ako referenčný komparátor.

Výber metotrexátu ako referencie nebol náhodný; ide o zlatý štandard konvenčnej liečby a najčastejšie predpisované liečivo prvej línie, pričom predchádzajúce metaanalýzy, napríklad od Micha a kol., naznačovali jeho protektívny alebo aspoň neutrálny vplyv na kardiovaskulárny systém. Do analýzy boli zahrnuté údaje od 5 622 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou, čo predstavovalo 11 368 liečebných cyklov a celkovo 21 762 pacientorokov sledovania. Na elimináciu skreslenia spôsobeného nerandomizovaným prideľovaním liečby autori použili pokročilú štatistickú metódu propensity score matching, čím sa vyrovnali rozdiely v základných charakteristikách pacientov,

ako sú vek, pohlavie, BMI, trvanie ochorenia, prítomnosť psoriatickej artritídy a predchádzajúce kardiovaskulárne komorbidity.

Výsledky tejto robustnej analýzy priniesli niekoľko zásadných zistení, ktoré majú potenciál ovplyvniť rozhodovacie procesy v klinickej praxi. Primárnym výstupom bolo porovnanie upraveného pomeru mier incidencie (IRR) pre MACE medzi pacientmi liečenými MTX a pacientmi na inej systémovej liečbe. Najvýraznejší ochranný efekt bol pozorovaný pri liečbe apremilastom a inhibítormi IL-17. Apremilast bol spojený so štatisticky významným znížením rizika MACE (IRR = 0,17; 95 % CI, 0,04–0,70) v porovnaní s MTX. Tento výsledok koreluje s nedávnymi zisteniami Strobera et al. a Gelfanda et al., ktorí v iných štúdiách pozorovali zlepšenie kardiometabolických parametrov a redukciu vaskulárneho zápalu pri liečbe apremilastom. Predpokladá sa, že tento kardioprotektívny efekt môže súvisieť s redukciou hladín LDL cholesterolu a glykovaného hemoglobínu, hoci presný mechanizmus si vyžaduje ďalšie skúmanie.

„Je dobre známe, že pacienti so psoriázou čelia zvýšenému riziku výskytu závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod, ako sú infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda či kardiovaskulárna mortalita...“

Podobne priaznivý profil ukázali aj inhibítory IL-17, u ktorých bolo riziko MACE významne nižšie než pri MTX (IRR = 0,43; 95 % CI, 0,20 – 0,91). Toto zistenie je obzvlášť zaujímavé v kontexte teórie, že cytokín IL-17 zohráva kľúčovú úlohu v prepojení psoriázy a aterosklerózy, ako to navrhujú Von Stebut a kol. Hoci predchádzajúce randomizované klinické štúdie, analyzované napríklad Egebergom a kol., nepreukázali signifikantný vplyv anti-IL-17 terapie na MACE, autori aktuálnej štúdie argumentujú, že dlhšie obdobie sledovania v registroch reálnej praxe (v porovnaní s krátkym trvaním klinických štúdií) umožňuje lepšie zachytiť preventívny efekt liečby na rozvoj kardiovaskulárnych príhod.

Na opačnom póle spektra sa ocitol cyklosporín. Analýza ukázala, že liečba cyklosporínom je spojená s viac ako trojnásobne vyšším rizikom výskytu MACE v porovnaní s MTX (IRR = 3,59; 95 % CI, 1,17–10,99). Tento výsledok nie je prekvapivý a je konzistentný s farmakologickým profilom liečiva, ktoré je známe svojím potenciálom zvyšovať krvný tlak, zhoršovať lipidový profil a negatívne ovplyvňovať renálne funkcie, na čo vo svojich odporúčaniach upozorňujú aj Hugh a kol. Z hľadiska absolútneho rizika to v tejto kohorte znamenalo 8,9 dodatočných príhod na 1 000 pacientorokov oproti MTX. Tento fakt podčiarkuje nutnosť opatrnosti pri indikácii cyklosporínu pacientom s už existujúcimi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, najmä pri dlhodobej terapii.

Zaujímavé sú aj výsledky týkajúce sa ostatných tried biologík a konvenčných liekov. Inhibítory TNF-alfa, IL-12/23 (ustekinumab) a IL-23 nepreukázali štatisticky významný rozdiel v riziku MACE oproti metotrexátu. V prípade TNF inhibítorov existuje v literatúre určitá heterogenita; zatiaľ čo niektoré metaanalýzy, ako napríklad práca Yanga a kol., naznačujú zníženie rizika, iné prospektívne štúdie, vrátane tej od Rungapiromnana et al., potvrdzujú skôr neutrálny efekt, čo je v súlade

s výsledkami z registra BIOBADADERM. Podobne pri ustekinumabe (IL-12/23) sú dáta konzistentné s veľkými registrami ako PSOLAR, ktoré nenašli zvýšené riziko MACE, napriek skorším obavám spojeným s liečivom briakinumab. Acitretín vykazoval trend k zvýšenému riziku, avšak po úprave o zavádzajúce faktory tento rozdiel nedosiahol štatistickú významnosť. Dimetylfumarát taktiež nebol asociovaný so zvýšeným ani zníženým rizikom.

Diskusia autorov štúdie sa zameriava aj na limitácie a silné stránky ich práce. Jednou z hlavných výhod je použitie dát z reálnej klinickej praxe (RWE), ktoré zahŕňajú širšie spektrum pacientov vrátane tých s komorbiditami, ktorí by boli z bežných randomizovaných štúdií vylúčení. Dlhodobé sledovanie a prísna validácia dát prostredníctvom auditov zvyšujú reliabilitu výsledkov.

Na druhej strane observačný charakter štúdie prináša riziko indikačného biasu, ktoré sa autori snažili minimalizovať pomocou propensity score, avšak reziduálne skreslenie (napríklad vplyv životného štýlu, stravy či fajčenia, ktoré nemusia byť v registroch plne zachytené) nemožno úplne vylúčiť. Taktiež je dôležité poznamenať, že samotný komparátor (MTX) má v literatúre popísaný potenciálny kardioprotektívny účinok, čo mohlo teoreticky sťažiť preukázanie ochranného efektu iných liekov. Fakt, že apremilast a IL-17 inhibítory napriek tomu ukázali superioritu nad MTX, dodáva týmto zisteniam na váhe. Autori tiež zvolili širšiu definíciu MACE (zahŕňajúcu aj tranzitórny ischemický atak a nestabilnú angínu pektoris), čo viedlo k zachyteniu väčšieho počtu príhod a zvýšeniu štatistickej sily analýzy.

„U pacientov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom môže preferenčná voľba apremilastu alebo inhibítorov IL-17 predstavovať racionálnu stratégiu personalizovaného manažmentu psoriázy...“

Záverom možno konštatovať, že táto štúdia poskytuje cenné dôkazy pre personalizovanú medicínu v dermatológii. Vzhľadom na to, že kardiovaskulárne ochorenia sú hlavnou príčinou morbidity a mortality u pacientov so psoriázou, výber terapeutickej modality by mal zohľadňovať nielen účinnosť na kožné prejavy, ale aj bezpečnostný profil lieku v kontexte celkového zdravia pacienta. Zistenia naznačujú, že u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom môže byť preferenčná voľba apremilastu alebo inhibítorov IL-17 výhodnejšia, zatiaľ čo použitie cyklosporínu by malo byť starostlivo zvážené. Tieto výsledky, podporené robustnými dátami z registra BIOBADADERM, posúvajú naše chápanie manažmentu psoriázy smerom k holistickému prístupu, kde dermatológ zohráva kľúčovú úlohu nielen v liečbe kože, ale aj v prevencii systémových komplikácií.

Ako zdôrazňujú autori, ďalší výskum je nevyhnutný na potvrdenie týchto pozorovaní a na hlbšie objasnenie mechanizmov, ktorými jednotlivé liečivá ovplyvňujú kardiovaskulárny systém.

KĽÚČOVÉ SLOVÁ: **psoriáza – systémová terapia – kardiovaskulárna bezpečnosť – biologická liečba**

ZDROJ: Lluch-Galcerá, J.J.; Carrascosa, J.M.; González-Quesada, A.; Sahuquillo-Torralba, A. et al. Cardiovascular safety of systemic psoriasis treatments: A prospective cohort study in the BIOBADADERM registry. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2025; 39: 1631–1642. doi:10.1111/jdv.20705

Dostupné z: https://doi.org/10.1111/jdv.20705 [cit. 2026-01-02]

NADĚJE PRO LÉČBU CHRONICKÝCH RAN U RECESIVNÍ DYSTROFICKÉ EPIDERMOLYSIS BULLOSA

-hop-

Studie VIITAL hodnotila účinnost a bezpečnost autologní genové terapie prademagene zamikeracel. Tato terapie, využívající geneticky modifikované keratinocyty ve formě transplantovaných štěpů, prokázala v přímém srovnání se standardní péčí statisticky významné zlepšení v hojení velkých chronických ran a snížení bolesti, čímž otevírá nové terapeutické možnosti pro pacienty s touto devastující chorobou.

Recesivní dystrofická epidermolysis bullosa je vzácné genetické onemocnění způsobené mutacemi v genu COL7A1, který kóduje kolagen typu VII, klíčový protein pro soudržnost epidermis a dermis. Absence funkčního kolagenu vede k tomu, že i minimální trauma způsobí oddělení vrstev kůže, což má za následek vznik bolestivých puchýřů a následně chronických ran. Tyto rány, často přesahující velikost 20 cm^2, představují pro pacienty nejen zdroj neustálé bolesti a svědění, ale také významné riziko infekce, sepse a rozvoje agresivního spinocelulárního karcinomu. Zatímco nedávno schválené topické terapie prokázaly účinnost u menších ran, léčba velkých a dlouhotrvajících defektů zůstávala nenaplněnou klinickou potřebou. Studie VIITAL byla navržena právě s cílem ověřit účinnost jednorázové chirurgické aplikace prademagene zamikeracel – autologního buněčného štěpu geneticky modifikovaného k expresi kolagenu VII – u těchto klinicky nejproblematičtějších ran.

Absence funkčního kolagenu často vede k tomu, že i minimální trauma způsobí vznik bolestivých puchýřů a následně chronických ran, které pro pacienty představují nejen zdroj neustálé bolesti a svědění, ale také významné riziko infekce, sepse a rozvoje agresivního spinocelulárního karcinomu.

Design studie VIITAL byl koncipován jako randomizované, otevřené, intraindividuálně kontrolované hodnocení fáze 3, které probíhalo ve dvou centrech ve Spojených státech. Do studie byli zařazeni pacienti starší 6 let s potvrzenou diagnózou RDEB, kteří vykazovali expresi aminoterminálního fragmentu NC1 kolagenu VII a neměli imunitní reakci proti tomuto proteinu. Klíčovým prvkem designu bylo párování ran; u každého pacienta byly vybrány páry velkých chronických ran (nad 20 cm^2), které si odpovídaly velikostí, dobou trvání a anatomickou lokalizací. V rámci každého páru byla jedna rána náhodně přidělena k léčbě prademagene zamikeracel a druhá ke standardní péči. Celkem bylo do studie zařazeno 11 pacientů, u nichž bylo randomizováno 43 párů ran,

tedy celkem 86 ran. Medián věku účastníků byl 21 let a rány byly přítomny v průměru po dobu 5 let, což potvrzuje chronický charakter léčených defektů.

Primární analýza účinnosti se zaměřila na dva společné primární cílové ukazatele vyhodnocované ve 24. týdnu od aplikace: podíl ran s alespoň 50% zhojením oproti výchozímu stavu a průměrná změna v bolesti spojené s ránou. Výsledky ukázaly jednoznačnou převahu genové terapie. Ve 24. týdnu dosáhlo hranice alespoň 50% zhojení 35 ze 43 ran (81 %) léčených prademagene zamikeracel, zatímco v kontrolní skupině se standardní péčí to bylo pouze 7 ze 43 ran (16 %). Rozdíl mezi skupinami činil 67 % (95% interval spolehlivosti 50 až 89) a byl statisticky vysoce významný s hodnotou p <0,0001. Je důležité poznamenat, že rány léčené experimentální terapií podstoupily před aplikací chirurgický debridement, zatímco kontrolní rány nikoliv, aby se předešlo riziku jejich zvětšení, což odpovídá etickým a bezpečnostním standardům pro tuto křehkou tkáň.

Druhý koprimární ukazatel, kterým byla redukce bolesti hodnocená pomocí škály Wong-Baker Faces, rovněž prokázal statisticky významný benefit. Průměrná změna skóre bolesti od výchozího stavu do 24. týdne činila -3,07 bodu u ran léčených prademagene zamikeracel oproti -0,90 bodu u kontrolních ran. Průměrný párový rozdíl mezi léčenou a kontrolní ránou byl -2,23 bodu (p = 0,0002). Tato redukce o více než dva body je považována za klinicky relevantní a odpovídá vnímání „mnohem menší bolesti“ ze strany pacientů. Výsledky byly konzistentní i při hodnocení pomocí domácích deníků bolesti a nástrojů PROMIS, kde bylo zaznamenáno snížení senzorických složek bolesti. Kromě bolesti došlo u léčených ran také k významnému snížení svědění, přičemž průměrný rozdíl oproti kontrole činil -1,56 bodu.

Sekundární a explorativní cíle studie dále potvrdily robustnost efektu léčby. Kompletního zhojení bylo ve 24. týdnu dosaženo u 16 % ran léčených prademagene zamikeracel, zatímco u kontrolních ran nedošlo ke kompletnímu zhojení v žádném případě (p = 0,016). Ještě výraznější rozdíl byl pozorován při hodnocení hranice 75% zhojení ve 24. týdnu, kterého dosáhlo 65 % léčených ran oproti pouhým 7 % ran kontrolních. Rychlost nástupu účinku byla patrná již ve 12. týdnu. Data rovněž ukázala, že účinnost terapie nebyla ovlivněna anatomickou lokalizací; rány na zádech, které jsou obecně hůře hojitelné kvůli tření a tlaku, vykazovaly srovnatelnou míru hojení jako rány na jiných částech těla.

Z hlediska bezpečnosti byla terapie prademagene zamikeracel dobře snášena a během studie nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky související s léčbou. Všech 11 pacientů nahlásilo alespoň jeden nežádoucí účinek, přičemž většina byla mírné nebo střední závažnosti. Nejčastěji hlášenými událostmi byly infekce rány a procedurální bolest. Infekce rány se vyskytovaly častěji u léčených míst (21 %) než u kontrolních (9 %), což autoři studie přisuzují faktu, že léčené rány byly po dobu 7 dnů po operaci ponechány pod krytím bez převazu, aby se podpořilo přihojení štěpu, zatímco kontrolní rány mohly být ošetřovány častěji. Žádná z infekcí však nebyla závažná. Důležitým bezpečnostním zjištěním je absence retroviru schopného replikace v séru pacientů v jakémkoliv sledovaném bodě a absence systémové imunologické odpovědi či vzniku spinocelulárního karcinomu v místě aplikace. Jeden případ

„Zatímco existující topické genové terapie vyžadují opakovanou aplikaci a jsou vhodné spíše pro menší rány, prademagene zamikeracel nabízí možnost jednorázového chirurgického řešení pro velké chronické defekty s dlouhodobým efektem.“

karcinomu byl zaznamenán, avšak na ruce, která nebyla léčena studijním přípravkem, a analýza neprokázala přítomnost provirových sekvencí.

Interpretace výsledků studie VIITAL staví prademagene zamikeracel do pozice slibného řešení pro nejobtížnější skupinu ran u pacientů s RDEB. Zatímco existující topické genové terapie vyžadují opakovanou aplikaci a jsou vhodné spíše pro menší rány, prademagene zamikeracel nabízí možnost jednorázového chirurgického řešení pro velké chronické defekty s dlouhodobým efektem. Chronické rány u RDEB jsou charakteristické perzistentním zánětem a neschopností spontánního zhojení, což vede k začarovanému kruhu bolesti a svědění. Rozbití tohoto cyklu prostřednictvím obnovy exprese kolagenu VII a strukturální integrity kůže má zásadní dopad na kvalitu života. Ačkoliv studie nebyla zaslepená z důvodu viditelné povahy štěpů, použití objektivizovaných měřítek a intraindividuální kontroly minimalizuje riziko zkreslení.

Výsledky studie VIITAL podporují klinickou relevanci obnovy exprese kolagenu VII jako cíleného přístupu k přerušení perzistentního zánětu a poruchy hojení u RDEB…“

Studie má i svá omezení, mezi něž patří malý počet účastníků daný vzácností onemocnění a nemožnost zaslepení. Rozdíl v přístupu k debridementu mezi léčenou a kontrolní skupinou byl nutný z bezpečnostních důvodů, ale teoreticky mohl ovlivnit výsledky; autoři nicméně argumentují, že debridement u kontrolních ran by pravděpodobně vedl k jejich zvětšení a zhoršení stavu, což by rozdíl v účinnosti ještě prohloubilo ve prospěch léčby. Dalším limitem je vyloučení pacientů bez exprese NC1 fragmentu kolagenu VII, což omezuje zobecnitelnost výsledků na celou populaci RDEB, ačkoliv probíhající studie fáze 3b již toto kritérium neobsahuje. Dlouhodobá trvanlivost efektu nad rámec 24 týdnů je předmětem následného 15letého sledování, nicméně předchozí fáze 1/2a naznačila trvanlivost hojení až po dobu 8 let.

Studie VIITAL poskytuje přesvědčivé důkazy o účinnosti a bezpečnosti prademagene zamikeracel při léčbě velkých chronických ran u pacientů s recesivní dystrofickou epidermolysis bullosa. Dosažení obou společných primárních cílů, významného zlepšení hojení a redukce bolesti, spolu s příznivým bezpečnostním profilem podporuje využití této autologní buněčné genové terapie v klinické praxi. Pro pacienty, kteří dosud neměli k dispozici efektivní léčbu pro své nejzávažnější a nejbolestivější rány, představují tyto výsledky významný krok vpřed směrem k lepšímu zvládání projevů této těžké nemoci a snížení celkové zátěže spojené s hojením ran.

KLÍČOVÁ SLOVA: **epidermolysis bullosa – prademagene zamikeracel – kolagen typu VII – RDEB – chronické rány**

ZDROJ: Tang, J.Y.; Marinkovich, M.P.; Wiss, K.; McCarthy, D.; Truesdale, A.; Chiou, A.S.; Eid, E.; McIntyre, J.K.; Bailey, I.; Furukawa, L.K.; Gorell, E.S.; Harris, N.; Khosla, R.K.; Peter Lorenz, H.; Lu, Y.; Nazaroff, J.; Grachev, I.D.; Moore, A.J. Prademagene zamikeracel for recessive dystrophic epidermolysis bullosa wounds (VIITAL): a two-centre, randomised, open-label, intrapatient-controlled phase 3 trial. Lancet. 2025 Jul 12;406(10499):163–173. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00778-0. Epub 2025 Jun 23. PMID: 40570869.

Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40570869/ [cit. 2026-01-03]

NÍZKE DÁVKY UV ŽIARENIA: fotoadaptácia, zápalové prahy a dermatologické dôsledky

-var-

Nová štúdia odhaľuje, že aj opakované suberytemálne dávky UV žiarenia vedú k významnej fotoadaptácii a zvýšeniu prahu pre vznik erytému. Výskum objasňuje mechanizmy melanogenézy a imunitnej modulácie pri súčasnom zachovaní syntézy vitamínu D v zimnom období.

Expozícia ultrafialovému žiareniu (UVR) predstavuje pre ľudskú kožu komplexný faktor, ktorý na jednej strane zohráva kľúčovú úlohu pri syntéze vitamínu D, no na strane druhej je významným rizikovým faktorom pre vznik kožných malignít. Ako uvádza Gandini a kol. (2005), nadmerné vystavovanie sa slnku a následné spálenie sú kľúčovými rizikovými faktormi pre bazocelulárny karcinóm a melanóm, zatiaľ čo kumulatívna celoživotná expozícia súvisí najmä so spinocelulárnym karcinómom.

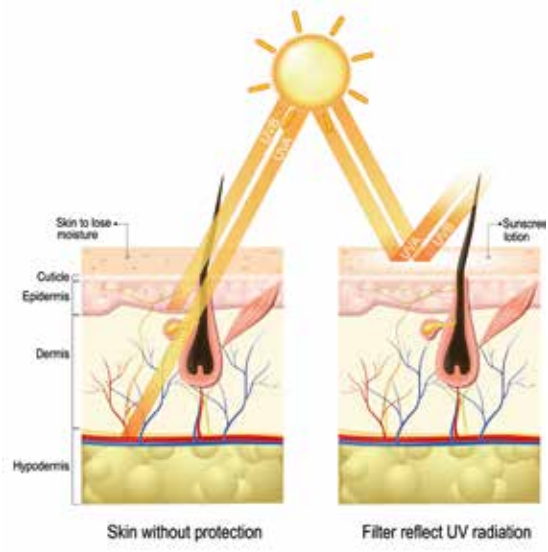
Napriek týmto rizikám je dôležité brať do úvahy aj benefity UVR, keďže celosvetovo trpí nedostatkom vitamínu D viac ako miliarda ľudí, pričom tento deficit je výraznejší v zimných mesiacoch a u jedincov s tmavším fototypom, ako vo svojich prácach zdôrazňujú Holick (2007) či Datta a kol. (2021). Koža disponuje prirodzenými mechanizmami obrany proti škodlivým účinkom UVR, ktoré súhrnne nazývame fotoadaptácia. Tento proces zahŕňa zhrubnutie pokožky, zvýšenú produkciu melanínu a aktiváciu imunitných odpovedí. Hoci je známe, že vyhýbanie sa spáleniu je primárnou prevenciou rakoviny kože, existujúce štúdie, ako napríklad práca de Wintera a kol. (2001), naznačujú, že opakované nízke dávky UVR môžu zvýšiť prah zápalu kože a znížiť náchylnosť na spálenie. Recentná štúdia publikovaná v Journal of Investigative Dermatology (2025) od autorského kolektívu de Boer a kol. sa preto zamerala na detailné preskúmanie vplyvu opakovaných suberytemálnych dávok UVR na minimálnu erytémovú dávku (MED), biomarkery kože a hladiny vitamínu D u zdravých dospelých jedincov. Cieľom bolo objasniť, do akej miery prispievajú zmeny v pigmentácii a hrúbke kože k fotoadaptácii a aké imunologické zmeny tento proces sprevádzajú.

Do spomínanej prospektívnej štúdie bolo zaradených 31 zdravých dobrovoľníkov s rôznymi fototypmi kože (Fitzpatrick I-VI), ktorí boli počas 9 týždňov v zimnom období vystavovaní nízkej dávke solárne simulovaného UVR žiarenia. Expozícia prebiehala trikrát týždenne na oblasť dolnej časti chrbta, pričom aplikovaná dávka predstavovala 0,8 štandardnej erytémovej dávky (SED), čo zodpovedá približne 10 minútam pobytu na poludňajšom slnku začiatkom mája v podmienkach Holandska. Na hodnotenie fyziologických a imunologických zmien využili autori neinvazívne metódy

vrátane strhávania povrchových vrstiev stratum corneum pomocou lepiacej pásky (tape stripping), čo je metóda validovaná v predchádzajúcich prácach Keurentjesa a kol. (2021). Okrem toho bola meraná hrúbka epidermy a stratum corneum pomocou optickej koherentnej tomografie a analyzované biomarkery zápalu a imunitnej odpovede. Primárnym sledovaným parametrom bola zmena v hodnote MED, teda najnižšej dávky žiarenia potrebnej na vyvolanie viditeľného začervenania kože 24 hodín po ožiarení. Výsledky ukázali signifikantné zvýšenie MED o približne 50 % po 9 týždňoch expozície, pričom tento efekt bol výraznejší u svetlejších fototypov (nárast o 58 %) v porovnaní s tmavšími fototypmi (nárast o 33 %). Tento nárast prahu zápalu koreloval so zvýšením indexu erytému, čo naznačuje, že aj nízke dávky UVR vyvolávajú subklinickú zápalovú reakciu potrebnú pre indukciu adaptačných mechanizmov.

„Ľudská koža je schopná efektívnej fotoadaptácie aj bez viditeľného erytému, pričom tento proces je primárne riadený melanogenézou a sprevádzaný komplexnou moduláciou lokálnej imunity...“

Kľúčovým zistením štúdie bola dominantná úloha melanínu v procese fotoadaptácie. Melanínový index sa zvýšil celkovo o 12 %, pričom najvýraznejší nárast bol pozorovaný počas prvých 5 týždňov expozície. Tieto pozorovania sú v súlade s prácou Millera a kol. (2008), ktorí zistili, že pigmentácia indukovaná UVR dosahuje plató po približne 4 týždňoch v závislosti od dávky. V tejto štúdii však u svetlých fototypov (I-III) melanínový index stúpal aj medzi 5. a 9. týždňom, čo naznačuje, že u týchto jedincov nebol dosiahnutý pigmentačný strop. Analýza pomocou lineárneho zmiešaného modelu potvrdila, že práve nárast melanínu mal najväčší podiel na zvýšení MED, zatiaľ čo zmeny v hrúbke kože hrali sekundárnu úlohu. Napriek tomu boli zmeny v hrúbke stratum corneum (SC) zaujímavé z hľadiska dynamiky kožnej bariéry. Počas prvých 5 týždňov došlo k prechodnému zmenšeniu hrúbky SC, čo autori pripisujú počiatočnej prevahe deskvamácie nad proliferáciou keratinocytov v dôsledku narušenia bunkovej súdržnosti, ako to popisuje Bernard a kol. (2019). V druhej fáze štúdie (medzi 5. a 9. týždňom) však došlo k signifikantnému zhrubnutiu SC, čo viedlo k celkovému nárastu hrúbky o 34 %. Tento dvojfázový priebeh reflektuje kompenzačnú hyperpláziu keratinocytov, ktorá sa aktivuje pri dlhodobejšej expozícii. Na rozdiel od SC, celková hrúbka epidermy nevykázala štatisticky významné zmeny, čo môže byť spôsobené tým, že nízke dávky UVR neboli dostatočné na vyvolanie masívnej proliferácie, ktorú v iných štúdiách s vyššími dávkami pozorovali napríklad Coelho a kol. (2009) .



Významnou súčasťou štúdie bola analýza imunologických biomarkerov v stratum corneum a v krvi. UV žiarenie je známe svojimi imunosupresívnymi účinkami, ktoré sú sprostredkované rôznymi chromofórmi vrátane kyseliny urokánovej (UCA). V štúdii bol pozorovaný nárast pomeru cis-izoméru UCA k celkovej UCA, čo je

citlivý marker absorpcie UVR. Cis-UCA pôsobí imunosupresívne väzbou na serotonínové receptory, ako to demonštrovali Walterscheid a kol. (2006). Analýza cytokínov ukázala pokles hladín IL-1alfa, čo pravdepodobne odráža vyčerpanie jeho preformovaných zásob v dôsledku poškodenia kožnej bariéry. Naopak, hladiny IL-1RA a IL-18 vykazovali počiatočný nárast nasledovaný poklesom, čo naznačuje skorú zápalovú odpoveď, ktorá sa postupne utlmuje v rámci adaptácie, čo koreluje so závermi Salminena a kol. (2022) o dynamike zápalu pri fotostarnutí. Ďalej bol zaznamenaný pokles chemokínov spojených s Th2 odpoveďou (CCL17, CCL27) a Th1 odpoveďou (IP-10), ako aj pokles vaskulárnych rastových faktorov VEGF-a a PlGF. Tieto zmeny indikujú lokálnu imunosupresiu a zníženie zápalovej aktivity, čo je konzistentné s pozorovaniami Frankena a kol. (2015) pri fototerapii atopickej dermatitídy. Dôležité je poznamenať, že tieto imunologické zmeny boli obmedzené na kožu a v krvi neboli pozorované žiadne systémové zmeny cytokínov s výnimkou poklesu PlGF. To naznačuje, že mediátory uvoľnené v koži sa po vstupe do krvného obehu riedia na nedetekovateľné koncentrácie, ako to predpokladali Mai a kol. (2021).

Z hľadiska celkového zdravia je povzbudivým výsledkom vplyv expozície na hladinu vitamínu D. Počas zimného obdobia, kedy sa v populácii očakáva prirodzený pokles hladiny vitamínu D – podľa Klingberga a kol. (2015) približne o 13 % – došlo u účastníkov štúdie k jeho nárastu o 21 % po korekcii na sezónny pokles. To potvrdzuje, že aj suberytemálne dávky sú dostatočné na udržanie alebo zvýšenie hladiny tohto dôležitého hormónu. Autori v diskusii zdôrazňujú, že zvýšenie MED prostredníctvom postupnej adaptácie na nízke dávky UVR môže slúžiť ako preventívna stratégia proti spáleniu najmä na jar, kedy je koža po zime najzraniteľnejšia. Zistený dvojnásobný nárast ochrany je porovnateľný s reálnym ochranným faktorom (SPF) 2 pri bežnom používaní opaľovacích krémov, ako uvádzajú Heerfordt a kol. (2018).

„Suberytemálna UV expozícia je schopná udržať či zvýšiť hladiny vitamínu D aj v zimnom období, bez nutnosti vyvolania viditeľného zápalu...“

Avšak štúdia má aj svoje limitácie. Absencia merania priameho poškodenia DNA (napr. cyklobutánových pyrimidínových dimérov), ktoré nemožno stanoviť metódou tape strippingu, neumožňuje definitívne potvrdiť dlhodobú bezpečnosť tohto prístupu z hľadiska karcinogenézy. Kraemer (1997) upozorňuje, že aj nízke dávky prispievajú ku kumulatívnemu poškodeniu. Napriek tomu výsledky de Boera a kolektívu poskytujú cenné dôkazy o tom, že ľudská koža je schopná efektívnej fotoadaptácie aj bez viditeľného erytému, pričom tento proces je primárne riadený melanogenézou a sprevádzaný komplexnou moduláciou lokálnej imunity. Tieto zistenia môžu mať implikácie pre odporúčania týkajúce sa bezpečného pobytu na slnku a prípravy kože na letnú sezónu, hoci na úplné zhodnotenie dlhodobých rizík je potrebný ďalší výskum.

KĽÚČOVÉ SLOVÁ: **fotoadaptácia – UV žiarenie – minimálna erytémová dávka – Melanín – vitamín D**

ZDROJ: De Boer, F.; Kezic, S.; van der Lelie, G.; Motazedi, E.; Rustemeyer, T.; van Dijk, A. et al. Effect of Repeated Low-Dose UVR Exposure on Skin Inflammation Threshold, Skin Biomarkers, and Vitamin D in Healthy Adults. J Invest Dermatol. 2025;145,1:2304–2312. doi: 10.1016/j.jid.2025.01.024

Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.jid.2025.01.024 [cit. 2026-01-07]

POTENCIÁLNÍ ÚČINNOST DIFAMILASTU PŘI ZLEPŠENÍ DYSFUNKCE KOŽNÍ BARIÉRY U PACIENTŮ S ATOPICKOU DERMATITIDOU V KLINICKÉ I EXPERIMENTÁLNÍ PRAXI

-smi-

Porucha kožní bariéry je klíčová pro rozvoj atopické dermatitidy. Topický difamilast, inhibitor PDE4, prokazatelně snižuje transepidermální ztrátu vody a obnovuje expresi filaggrinu. Tímto mechanismem dochází k potlačení zánětu a regeneraci kůže, což představuje kauzální přístup k léčbě ekzému.

Atopická dermatitida představuje chronické zánětlivé kožní onemocnění, jehož prevalence v moderní populaci neustále narůstá. Toto onemocnění je charakterizováno úporným pruritem, a především výrazným narušením funkce kožní bariéry, což vede k bludnému kruhu zánětu a dalšího poškození. Patofyziologie atopické dermatitidy je komplexní a zahrnuje genetickou predispozici, dysfunkci epidermální bariéry a zánět zprostředkovaný T-lymfocyty typu 2. Mezi těmito faktory hraje dysfunkce epidermální bariéry ústřední roli v rozvoji onemocnění.

U pacientů s atopickou dermatitidou je exprese filaggrinu, klíčového proteinu pro integritu kůže, potlačena v důsledku genetických polymorfismů a signalizace zprostředkované interleukiny IL-4 a IL-13 do epidermálních buněk.

Nedávný pokrok v chápání patogeneze tohoto onemocnění zavedl do klinické praxe nové léčebné postupy, mezi něž patří i inhibitory fosfodiesterázy (PDE). Fosfodiesterázy jsou enzymy, které degradují cyklické nukleotidy, jako jsou cAMP a cGMP, čímž regulují intracelulární signální dráhy. Kontrolou hladin těchto druhých poslů hrají PDE klíčovou roli v různých fyziologických procesech včetně zánětu.

Difamilast, selektivní inhibitor PDE4, je topické léčivo používané k léčbě atopické dermatitidy u široké věkové škály pacientů, od dětí po dospělé. Klinické studie již dříve prokázaly účinnost a bezpečnost difamilastu při potlačování symptomů onemocnění. In vitro studie navíc naznačily, že difamilast zvyšuje produkci filaggrinu v keratinocytech, což by mohlo vysvětlovat jeho

potenciál při obnově kožní struktury. Nicméně účinky difamilastu na zlepšení dysfunkce bariéry in vivo nebyly dosud plně objasněny, což vedlo k realizaci studie zaměřené na prozkoumání bariéru zlepšujících účinků topického difamilastu jak u lidských pacientů, tak v myším modelu dermatitidy podobné atopické dermatitidě indukované látkou MC903.

V rámci humánní části studie byla provedena retrospektivní analýza zahrnující sedm dospělých japonských pacientů s mírnou až středně těžkou formou atopické dermatitidy, kteří byli léčeni na dermatologickém oddělení Gunma University Hospital. Pacienti splňovali diagnostická kritéria pro atopickou dermatitidu dle japonských směrnic. Soubor tvořili čtyři muži a tři ženy s průměrným věkem 29,9 let. Všichni pacienti aplikovali 1% mast s obsahem difamilastu dvakrát denně po dobu jednoho týdne bez přerušení. Jako primární ukazatel integrity kožní bariéry byla měřena transepidermální ztráta vody (TEWL) na předloktí před zahájením aplikace a následně po jednom týdnu léčby. Měření probíhalo pomocí specializované sondy DERMA-LAB TEWL, což umožnilo objektivní kvantifikaci stavu hydratace a propustnosti pokožky. Tato část studie byla schválena institucionální revizní komisí a probíhala v souladu s principy Helsinské deklarace.

Paralelně s klinickým sledováním probíhaly experimenty na zvířecím modelu, které byly schváleny příslušným výborem pro péči o zvířata. Pro tyto účely byly použity osmitýdenní samice myší kmene C57BL/6. Zánět kůže připomínající atopickou dermatitidu byl indukován topickou aplikací kalcipotriolu (MC903). Protokol zahrnoval oholení dorzální srsti myší v anestezii tři dny před zahájením léčby. Následně bylo na plochu 1 cm^2 na zádech aplikováno 20 μl roztoku MC903 nebo ethanolové kontroly, a to jednou denně po dobu šesti po sobě jdoucích dnů. Závažnost dermatitidy byla hodnocena na základě kompozitního skórovacího systému zahrnujícího erytém, edém, suchost/šupinatění a exkoriaci/erozi. Pro zkoumání vlivu difamilastu na rozvoj zánětu bylo myším aplikováno 5 mg difamilastu nebo stejné množství vazelíny jako kontrola, rovněž po dobu šesti dnů.

„Difamilast není pouze symptomatickým lékem tlumícím svědění, ale lékem modifikujícím průběh nemoci skrze strukturální obnovu kůže...“

Po ukončení experimentální fáze byly vzorky myší kůže odebrány, fixovány formalinem a zality do parafínu pro histologické a imunohistochemické analýzy. Řezy byly barveny hematoxylin-eosinem a toluidinovou modří pro vizualizaci strukturálních změn a infiltrace zánětlivých buněk. Imunofluorescenční barvení bylo použito k detekci exprese filaggrinu a přítomnosti CD4+ T-lymfocytů. Kvantifikace genové exprese na úrovni mRNA byla provedena pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce v reálném čase (RT-PCR) ze vzorků celé kůže. Sledována byla exprese genů pro filaggrin, interleukin-4 (IL-4), interleukin-13 (IL-13) a thymický stromální lymfopoetin (TSLP). Statistická analýza dat využívala Mann-Whitneyho U test pro humánní data a nepárový Studentův t-test nebo jednosměrnou analýzu rozptylu (ANOVA) pro data z myšího modelu.

Výsledky humánní části studie přinesly povzbudivá data. Měření transepidermální ztráty vody (TEWL) prokázalo, že topická aplikace difamilastu vedla k významnému snížení hodnot TEWL, což indikuje zlepšení bariérové funkce kůže. Konkrétně u šesti ze sedmi sledovaných pacientů došlo k poklesu hodnot TEWL, zatímco u jednoho pacienta došlo k mírnému zhoršení. Tento nález naznačuje, že difamilast může mít přímý pozitivní vliv na schopnost kůže zadržovat vodu a bránit průniku vnějších škodlivin již po jednom týdnu pravidelné aplikace. Rychlý nástup účinku je v klinické praxi klíčový pro adherenci pacientů k léčbě a okamžitou úlevu od symptomů spojených se suchostí kůže.

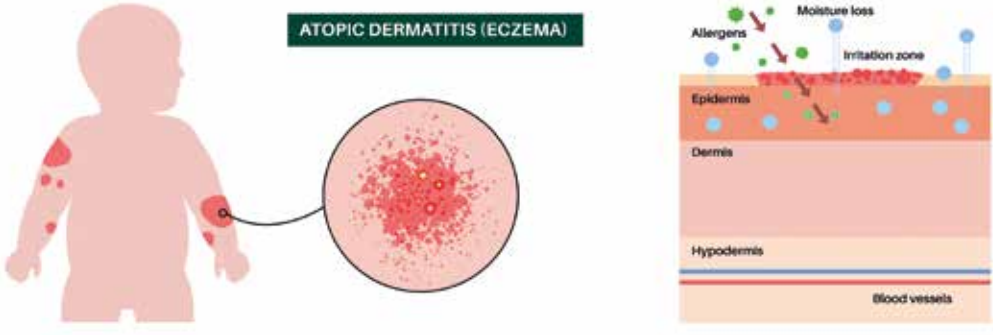
V experimentálním myším modelu aplikace difamilastu rovněž prokázala významný supresivní účinek na rozvoj dermatitidy indukované látkou MC903. Skóre dermatitidy bylo u myší léčených difamilastem šestý den experimentu signifikantně nižší ve srovnání s kontrolní skupinou léčenou pouze vazelínou. Vizuální inspekce potvrdila zmírnění zarudnutí, otoku a šupinatění kůže. Obdobně, jako u lidských pacientů, i u myší došlo k významné redukci zvýšených hodnot TEWL, což potvrzuje konzistenci účinku napříč druhy. Histologická analýza tkáňových řezů odhalila, že difamilast účinně potlačuje epidermální ztluštění (akantózu) a infiltraci zánětlivých buněk do dermis, což jsou typické znaky chronického ekzému.

Detailní analýza na molekulární úrovni pomocí imunofluorescenčního barvení ukázala, že aplikace MC903 vede k narušení exprese filaggrinu, což je konzistentní s patologií atopické dermatitidy. Léčba difamilastem však dokázala tuto sníženou expresi filaggrinu obnovit, čímž přispěla k normalizaci bariérové funkce. Dále bylo zjištěno, že difamilast snižuje infiltraci žírných buněk a CD4+ T-lymfocytů v lézionální kůži, což svědčí o jeho silném protizánětlivém působení. Analýza genové exprese pomocí kvantitativní PCR potvrdila, že mRNA exprese filaggrinu a interleukinu IL-4, která byla v kontrolní skupině s dermatitidou zvýšena (v případě IL-4) nebo potlačena (v případě filaggrinu), se po léčbě difamilastem normalizovala.

Zajímavým zjištěním bylo, že ačkoliv exprese TSLP a IL-13 byla ve skupinách ošetřených MC903 zvýšena oproti stabilnímu stavu, nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v hladinách těchto cytokinů mezi skupinou léčenou difamilastem a kontrolní skupinou. Tyto výsledky naznačují, že mechanismus účinku difamilastu v tomto konkrétním modelu nemusí primárně spočívat v ochraně keratinocytů před zánětem indukovaným MC903 skrze dráhu IL-13, ale jeho protizánětlivý efekt může být úžeji spojen s regulací IL-4. To představuje důležitý poznatek pro pochopení specifických imunomodulačních drah, které tento inhibitor PDE4 ovlivňuje.

„Inhibice PDE4 ovlivňuje více buněčných populací současně, což podporuje koncept komplexní imunobariérové intervence...“

Diskuze výsledků zasazuje zjištění do širšího kontextu současných vědeckých poznatků. Zlepšení bariérové funkce pozorované v této studii koreluje s dřívějšími klinickými hodnoceními, kde topická aplikace difamilastu vedla k významnému zlepšení globálního skóre hodnocení investigátora (IGA) a skóre EASI již v prvních týdnech léčby. Rychlé zlepšení TEWL pozorované v této studii poskytuje mechanistický podklad pro tato klinická pozorování. PDE4 je enzym zapojený do regulace různých buněčných typů, včetně epidermálních buněk, fibroblastů a zánětlivých buněk, a předpokládá se, že difamilast vyvíjí mnohočetné účinky. Nedávné zprávy identifikovaly nový mechanismus, kterým difamilast reguluje expresi filaggrinu a lorikrinu v lidských keratinocytech prostřed-



nictvím osy cAMP-responsive element binding protein (CREB) a keratinocytárního proteinu bohatého na prolin (KPRP).

Narušení kožní bariéry škodlivými látkami vede ke zvýšené expresi alarminů, což spouští kaskádu imunitních reakcí. Schopnost difamilastu obnovit integritu bariéry tak může hrát dvojí roli – nejenže mechanicky chrání kůži před průnikem alergenů a patogenů, ale také snižuje imunologickou aktivaci tím, že omezuje uvolňování prozánětlivých signálů z poškozených keratinocytů. Pozorované snížení infiltrace CD4+ buněk a žírných buněk v myším modelu dále podporuje hypotézu, že difamilast tlumí zánět na několika úrovních současně.

„Difamilast má potenciál stát se základním stavebním kamenem udržovací terapie atopické dermatitidy, zejména v kombinovaných léčebných strategiích...“

Výsledky této studie mají významný potenciál pro klinickou praxi. Potvrzují, že difamilast není pouze symptomatickým lékem tlumícím svědění, ale lékem modifikujícím průběh nemoci skrze strukturální obnovu kůže. Obnova exprese filaggrinu je v tomto ohledu klíčová, neboť nedostatek tohoto proteinu je jedním ze základních kamenů patogeneze atopické dermatitidy. Pokud léčba dokáže zvrátit tento deficit, může teoreticky vést k dlouhodobější remisi a snížení citlivosti kůže na environmentální spouštěče.

Je však nutné brát v úvahu limitace této studie. Počet účastníků v humánní části byl relativně malý (sedm pacientů) a šlo o retrospektivní analýzu na jednom pracovišti. Ačkoliv byly výsledky statisticky významné a podpořené robustními daty z animálního modelu, pro generalizaci závěrů na širší populaci a pro potvrzení dlouhodobé účinnosti v reálném klinickém prostředí jsou nezbytné rozsáhlejší, prospektivní a placebem kontrolované studie. Takové studie by měly zahrnovat větší kohorty pacientů s různými fenotypy atopické dermatitidy a sledovat dlouhodobý vývoj bariérových funkcí v čase.

Topický difamilast zlepšuje dysfunkci kožní bariéry jak u lidských pacientů s atopickou dermatitidou, tak v experimentálním myším modelu. Difamilast účinně snižuje transepidermální ztrátu vody, obnovuje expresi filaggrinu a potlačuje zánětlivou infiltraci, přičemž jeho účinek na cytokinovou síť se zdá být spojen zejména s regulací IL-4. Tato data posilují pozici inhibitorů PDE4 jako moderní a komplexní terapie atopické dermatitidy, která cílí na klíčové patofyziologické mechanismy onemocnění. Do budoucna se otevírá prostor pro zkoumání kombinovaných terapií, kde by difamilast mohl sloužit jako základní kámen pro udržení bariérové integrity, doplněný o další cílené biologické léky v případě těžších forem onemocnění. Další výzkum by se měl rovněž zaměřit na přesné molekulární mechanismy interakce mezi PDE4 inhibicí a syntézou strukturálních proteinů kůže, což by mohlo vést k vývoji ještě účinnějších dermato-farmakologických intervencí.

KLÍČOVÁ SLOVA: **atopická dermatitida – difamilast – kožní bariéra – filaggrin – transepidermální ztráta vody – PDE4 inhibitor – myší model MC903 – zánět kůže – dermatologie**

ZDROJ: Uchiyama, A. et al. The possible effectiveness of difamilast in improving barrier dysfunction in patients with atopic dermatitis and in mouse model. Journal of Cutaneous Immunology and Allergy. 2025, vol. 8, No. 15151. https://doi.org/10.3389/jcia.2025.15151.

Dostupné z: https://www.frontierspartnerships.org/journals/journal-of-cutaneous-immunology-and-allergy/articles/10.3389/jcia.2025.15151/full [cit. 2025-12-06]

LEBRIKIZUMAB U ATOPICKÉ DERMATITIDY: klinický benefit pokračující léčby u primárních non-responderů

-tor-

Biologická léčba změnila paradigma péče o pacienty se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (AD). V klinických studiích je však úspěšnost léčby často definována přísnými kritérii, jako je dosažení EASI (Eczema Area and Severity Index) 75 nebo IGA (Investigator's Global Assessment) 0/1 v 16. týdnu. Pacienti, kteří této hranice nedosáhnou, jsou v rámci studií často označeni za „neodpovídající na léčbu" (tzv. non-responders), ačkoli v reálné klinické praxi mohou vykazovat klinicky významné zlepšení. Vyvstává tedy zásadní otázka: má smysl pokračovat v monoterapii biologikem i u pacientů, kteří po 16 týdnech nedosáhli optimální odpovědi? Nová analýza dat se zaměřila právě na tuto populaci léčenou lebrikizumabem – vysoce afinitním inhibitorem interleukinu 13 (IL-13). Výsledky po 52 týdnech ukazují, že prodloužení terapie vede u významné části těchto „pomalých responderů" k dosažení hluboké remise a výraznému zlepšení kvality života.

Atopická dermatitida je chronické zánětlivé onemocnění s heterogenním průběhem, které vyžaduje dlouhodobou kontrolu. Lebrikizumab, monoklonální protilátka cílící na IL-13 s vysokou afinitou a pomalou disociací, prokázal v registračních studiích signifikantní účinnost. V těchto studiích dosáhlo primárního cíle (IGA 0/1 se zlepšením o ≥ 2 body) v 16. týdnu 43,1 %, resp. 33,2 % pacientů léčených monoterapií lebrikizumabem. Nicméně, přibližně 38,1 % pacientů léčených lebrikizumabem v těchto studiích nesplnilo v 16. týdnu přísná kritéria protokolu pro odpověď (definovaná jako EASI 75 nebo IGA 0/1). Tito pacienti byli následně převedeni do tzv. „záchranného ramene" (escape arm), kde pokračovali v otevřené léčbě lebrikizumabem 250 mg každé 2 týdny po dobu dalších 36 týdnů (do celkového týdne 52), přičemž bylo povoleno použití topické záchranné terapie. Cílem předkládané analýzy bylo zjistit, zda tito pacienti mohou profitovat z delšího trvání léčby.

Do analýzy bylo zahrnuto 215 pacientů, kteří v 16. týdnu nesplnili kritéria odpovědi. Demografická analýza ukázala určité rozdíly mezi touto skupinou a skupinou pacientů, kteří na léčbu reagovali dobře již v 16. týdnu. Mezi pomalými respondery bylo numericky více mužů, pacientů

asijského původu a pacientů s těžším vstupním postižením (vyšší podíl IGA 4). Průměrné výchozí skóre EASI v této populaci bylo 29,9 a průměrné postižení tělesného povrchu činilo 47,6 %. Je však důležité poznamenat, že ačkoliv tito pacienti nesplnili primární cíle studie v 16. týdnu, neznamená to, že by na léčbu nereagovali vůbec. Celých 58,1 % z nich (n=125) vstupovalo do prodloužené fáze s již dosaženým zlepšením EASI o alespoň 50 % (EASI 50). To naznačuje, že u mnoha pacientů dochází k postupnému nástupu účinku, který v 16. týdnu ještě nedosáhl svého maxima.

Výsledky po 52 týdnech léčby přinesly přesvědčivé důkazy o benefitu pokračující terapie. Z pacientů, kteří pokračovali v léčbě lebrikizumabem, dosáhlo v 52. týdnu 36,1 % (53/147) skóre IGA 0/1 (čistá nebo téměř čistá kůže). Ještě impozantnější výsledky byly zaznamenány u parametru EASI. Podíl pacientů dosahujících EASI 75 (zlepšení o 75 %) dramaticky vzrostl v průběhu času. Zatímco v 16. týdnu splňovalo toto kritérium pouze 10,2 % pacientů z této subpopulace, ve 24. týdnu to bylo již 57,6 % a v 52. týdnu dosáhlo EASI 75 celých 75,5 % (111/147) pacientů. Ještě přísnějšího cíle, EASI 90, dosáhlo v 52. týdnu 44,2 % pacientů. Průměrná procentuální změna EASI od výchozího stavu činila v 52. týdnu -83,0 %. Tato data jasně ukazují, že křivka odpovědi na lebrikizumab u této skupiny pacientů nekončí 16. týdnem, ale kontinuálně stoupá, přičemž k největšímu nárůstu odpovědi dochází mezi 16. a 24. týdnem.

Kromě objektivních známek onemocnění došlo i k výraznému zlepšení subjektivních potíží a kvality života. Svědění, jakožto nejvíce obtěžující symptom AD, bylo hodnoceno pomocí numerické škály (Pruritus NRS). V 52. týdnu hlásilo klinicky významné zmírnění svědění (zlepšení o ≥ 4 body) 66,4 % pacientů. Podobně příznivý efekt byl pozorován u spánku, kde 68,2 % pacientů dosáhlo zlepšení skóre ztráty spánku o ≥ 2 body. Dopad na kvalitu života měřený indexem DLQI (Dermatology Life Quality Index, Dermatologický index pacientovy kvality života) byl rovněž zásadní - 89,1 % pacientů zaznamenalo zlepšení o ≥ 4 body, což je považováno za hranici klinické významnosti. Tyto výsledky podtrhují, že i pacienti s parciální odpovědí na kůži mohou pociťovat významnou úlevu od symptomů, což je v léčbě chronického onemocnění klíčové.

„Neměli bychom zapomínat, že atopická dermatitida je onemocnění s variabilními endotypy, které mohou reagovat na cílenou léčbu různou rychlostí. Faktory, jako vyšší výchozí závažnost onemocnění, etnicita nebo specifické biomarkery, mohou ovlivnit čas potřebný k dosažení plné odpovědi…“

Analýza se rovněž zaměřila na dynamiku odpovědi u specifických podskupin. U pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli alespoň částečné odpovědi (definované jako EASI 50, ale méně než EASI 75), vedlo pokračování v léčbě k dosažení EASI 75 u 65,0 % z nich již ve 24. týdnu a u 80,5 % v 52. týdnu. I u pacientů s velmi slabou počáteční odpovědí (nedosažení ani EASI 50 v 16. týdnu) mělo pokračování v léčbě smysl: - 38,6 % z nich dosáhlo EASI 75 ve 24. týdnu a 61,8 % v 52. týdnu. Tato zjištění naznačují, že i „velmi

pomalí respondeři“ mají šanci na dosažení významného léčebného efektu při delší expozici léku.

Je nutné zmínit roli záchranné terapie v této otevřené fázi studie. Ačkoliv byla povolena, její využití bylo překvapivě nízké. Pouze 29,3 % pacientů ve sledované skupině použilo během období od 16. do 52. týdne jakoukoli záchrannou medikaci. V drtivé většině se jednalo o topickou léčbu (28,8 %), zatímco systémová záchranná léčba byla nutná jen u 2,8 % pacientů (n=6). Z pacientů, kteří v 52. týdnu dosáhli EASI 75, využila záchrannou léčbu pouze čtvrtina (27,9 %) a žádný z nich nepotřeboval systémovou intervenci. To naznačuje, že pozorované zlepšení je primárně způsobeno efektem lebrikizumabu, nikoliv konkomitantní léčbou.

„Nízké využití záchranné terapie a příznivý bezpečnostní profil potvrzují, že klinické zlepšení je primárně výsledkem cíleného účinku lebrikizumabu, nikoli konkomitantní medikace…“

Bezpečnostní profil lebrikizumabu v této dlouhodobé fázi zůstal konzistentní s předchozími pozorováními. Nežádoucí příhody se vyskytly u 52,6 % pacientů, přičemž většina byla mírné (47,8 %) nebo střední (41,6 %) závažnosti. Závažné nežádoucí příhody byly hlášeny u 4,2 % pacientů a pouze 2,3 % pacientů muselo léčbu přerušit z důvodu nežádoucích účinků. Nejčastějšími hlášenými událostmi byly konjunktivitida, nazofaryngitida a infekce horních cest dýchacích, což odpovídá známému bezpečnostnímu profilu inhibitorů IL-13.

Výsledky nabízí v kontextu klinické praxe důležitý pohled na management pacientů s AD. Klinické studie definují odpověď na léčbu velmi rigidně, což nemusí plně reflektovat realitu v ordinaci. Neměli bychom zapomínat, že atopická dermatitida je onemocnění s variabilními endotypy, které mohou reagovat na cílenou léčbu různou rychlostí. Faktory, jako vyšší výchozí závažnost onemocnění, etnicita nebo specifické biomarkery, mohou ovlivnit čas potřebný k dosažení plné odpovědi. Data z této studie ukazují, že předčasné ukončení léčby lebrikizumabem v 16. týdnu u pacientů s neúplnou odpovědí by mohlo mnoho z nich připravit o možnost dosažení dlouhodobé kontroly onemocnění. Zejména pacienti, kteří v 16. týdnu vykazují alespoň částečné zlepšení (např. EASI 50), mají vysokou pravděpodobnost dosažení EASI 75 při pokračování v terapii.

Závěrem lze konstatovat, že lebrikizumab prokazuje schopnost navodit hlubokou a trvalou odpověď i u pacientů, kteří v úvodní 16týdenní fázi léčby nesplnili přísná kritéria klinických studií. Prodloužení léčby na 52 týdnů vedlo u tří čtvrtin těchto pacientů k dosažení EASI 75 a u téměř poloviny k EASI 90, při zachování příznivého bezpečnostního profilu. Tyto výsledky podporují strategii trpělivějšího přístupu a pokračování v léčbě lebrikizumabem i po 16. týdnu, pokud je patrný alespoň částečný klinický benefit, neboť maximálního účinku může být dosaženo až v pozdějších fázích terapie.

KLÍČOVÁ SLOVA: **lebrikizumab – atopická dermatitida – dlouhodobá účinnost – opožděná odpověď – interleukin 13**

ZDROJ: Guttman-Yassky, E. et al. The efficacy of longer-term lebrikizumab treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis who did not meet protocol-defined response criteria at week 16 in 2 randomized controlled clinical trials. Journal of the American Academy of Dermatology, 2025, roč. 92, č. 5, s. 1024–1031.

Dostupné z: https://www.jaad.org/article/S0190-9622(24)03414-5/abstract [cit. 2026-01-02]

MÝT ČI NEMÝT? NOVÉ POZNATKY O VLIVU FREKVENCE KOUPÁNÍ NA ZÁVAŽNOST ATOPICKÉ DERMATITIDY

-tor-

Jednou z nejčastějších otázek, kterou pacienti s atopickou dermatitidou (AD) či rodiče postižených dětí v ordinaci dermatologa kladou, je: „Jak často se máme mýt?“ Odpovědi se v klinické praxi i v mezinárodních doporučeních diametrálně liší. Zatímco jedna škola propaguje časté koupání („soak and seal“) pro hydrataci stratum corneum a odstranění krust či alergenů, druhá varuje před nadměrným vysušováním kůže a doporučuje frekvenci mytí omezit na minimum. Absence kvalitních důkazů vedla k tomu, že tato základní součást režimových opatření byla založena spíše na tradici a empirii než na datech. To se nyní mění díky přelomové studii Eczema Bathing Study, publikované v British Journal of Dermatology. Tato pragmatická, randomizovaná, kontrolovaná studie, která vznikla unikátní spoluprací vědců a pacientů samých, přináší po letech nejistoty jasnou odpověď. Na vzorku téměř 450 účastníků prokázala, že mezi každodenním a týdenním koupáním není z hlediska závažnosti ekzému žádný klinicky významný rozdíl. Tato zjištění mají potenciál zásadně změnit komunikaci s pacienty a sejmout z nich břemeno striktních a často zatěžujících hygienických režimů.

Atopická dermatitida je chronické zánětlivé kožní onemocnění, jehož management vyžaduje komplexní přístup zahrnující nejen farmakoterapii, ale i každodenní péči o kůži. Otázky týkající se hygieny, konkrétně frekvence koupání či sprchování, byly identifikovány pacienty a pečovateli jako jedna z nejdůležitějších oblastí, kde chybí spolehlivé důkazy.

Dosavadní literatura nabízela pouze dvě malé studie s protichůdnými výsledky, což vedlo k nekonzistentním doporučením napříč dermatologickými společnostmi. Proto byla iniciována online, dvouramenná, paralelní, superiorní randomizovaná kontrolovaná studie, která probíhala ve Spojeném království. Unikátním aspektem tohoto výzkumu byl design „občanské vědy“ (citizen science), kdy se na tvorbě protokolu, výběru výstupních parametrů i náboru podíleli lidé se zkušeností s ekzémem. Tento přístup zajistil, že studie byla pro účastníky relevantní a proveditelná, což se odrazilo ve vysoké míře náboru a retence.

Do studie byli zařazeni účastníci ve věku od jednoho roku s diagnózou atopického ekzému. Aby byla zajištěna citlivost studie k detekci změny, byli vyloučeni pacienti s velmi mírným ekzémem (skóre POEM ≤ 2). Celkem bylo randomizováno 438 účastníků, z toho 108 dětí mladších 16 let a 330 dospělých, přičemž 101 účastníků bylo starších 56 let. Průměrné vstupní skóre POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) bylo 14,7 (směrodatná odchylka 6,0), což odpovídá středně těžkému ekzému. Účastníci byli náhodně rozděleni v poměru 1:1 do dvou skupin. První skupina byla instruována k provádění koupele či sprchy týdně (definováno jako 1–2x týdně), zatímco druhá skupina měla provádět hygienu denně (definováno jako ≥ 6x týdně). Intervence trvala 4 týdny. Účastníci byli požádáni, aby neměnili jiné aspekty své péče (např. typ emoliencií) a nezahajovali novou léčbu, pokud to nebude nezbytné. Primárním cílem bylo porovnání závažnosti symptomů ekzému měřené pomocí validovaného dotazníku POEM, který účastníci vyplňovali online v týdenních intervalech.

„Frekvence koupání (denní vs. týdenní) neovlivňuje klinickou aktivitu ekzému, kvalitu života ani intenzitu pruritu při zachované pravidelné emolienční péči…“

Výsledky studie byly překvapivě jednoznačné a konzistentní napříč různými analytickými metodami. Primární analýza zahrnovala 388 účastníků, kteří vyplnili alespoň jeden následný dotazník. Adherence k přidělené intervenci byla vysoká – v obou skupinách se pohybovala mezi 80 % a 90 % v každém týdnu studie. Průměrné skóre POEM kleslo v průběhu 4 týdnů v obou skupinách, což je v klinických studiích běžný jev (tzv. trial effect), avšak mezi skupinami nebyl nalezen žádný statisticky ani klinicky významný rozdíl. Průměrné skóre POEM v 4. týdnu bylo 11,6 (SD 6,5) ve skupině s denním koupáním a 10,6 (SD 7,2) ve skupině s týdenním koupáním. Upravený rozdíl v průměrném skóre POEM za celé 4týdenní období činil -0,4 bodu (95% interval spolehlivosti -1,3 až 0,4; P = 0,30). Vzhledem k tomu, že minimální klinicky významný rozdíl pro POEM je uváděn kolem 3 bodů a studie byla designována k detekci rozdílu 2,2 bodu, lze tento výsledek interpretovat jako absenci jakéhokoli vlivu frekvence mytí na závažnost symptomů ekzému.

Analýza sekundárních cílů potvrdila zjištění primárního parametru. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v intenzitě svědění, kontrole ekzému (měřeno dotazníkem RECAP) ani v kvalitě života (měřeno indexy DLQI – Dermatologický index pacientovy kvality života, CDLQI – Pediatrický dermatologický index kvality života nebo IDQOL – Dermatologický index kvality života kojenců v závislosti na věku). Podíl pacientů, kteří dosáhli zlepšení skóre POEM o ≥ 3 body, byl rovněž srovnatelný (53,2 % ve skupině s denním mytím vs. 57,4 % ve skupině s týdenním mytím).

Zajímavým vedlejším zjištěním bylo mírné snížení spotřeby topických kortikosteroidů či inhibitorů kalcineurinu (tzv. flare control creams) ve skupině s týdenním mytím. Účastníci v této skupině aplikovali tyto přípravky v průměru o 0,5 dne v týdnu méně (95% CI -0,8 až -0,1) než účastníci s denním režimem. Frekvence používání emoliencií se mezi skupinami nelišila a zůstala vysoká (medián 7 dní v týdnu) po celou dobu studie. Z hlediska bezpečnosti nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí příhody. Počet účastníků, kteří vyhledali lékařskou pomoc kvůli zhoršení ekzému nebo změnili léčbu, byl v obou ramenech studie srovnatelný.

Součástí studie byla i procesní evaluace, která zkoumala bariéry v dodržování přiděleného režimu. Účastníci ve skupině s týdenním mytím nejčastěji uváděli jako problém pocit nedostatečné čistoty, svědění, vliv počasí (pocení) a sportovní

aktivity. Naopak ve skupině s denním mytím byl hlavní bariérou nedostatek času, zhoršení svědění a únava. Tato kvalitativní data podtrhují, že striktní dodržování jednoho či druhého extrému může být pro pacienty zatěžující v závislosti na jejich životním stylu a subjektivních pocitech.

Důležitým aspektem analýzy bylo zkoumání vlivu tzv. „předchozího přesvědčení" (prior belief). Před randomizací se 55 % účastníků vyjádřilo, že neví, zda frekvence koupání ovlivňuje ekzém. Ti, kteří měli silný názor, (že je lepší mýt se denně, nebo naopak méně často), vykazovali lepší výsledky, pokud byli randomizováni do skupiny, která odpovídala jejich přesvědčení. To naznačuje, že individuální preference a zkušenost pacienta hrají v managementu nemoci významnější roli než samotná fyziologická intervence vody na kůži.

„Lékaři mohou s klidným svědomím přenechat rozhodnutí o frekvenci mytí na pacientovi či rodičích dítěte..."

V kontextu dosavadních poznatků se ukazuje, že obavy z vysušování kůže častým mytím nebo naopak z hromadění bakterií při méně častém mytí nejsou u běžné populace pacientů s ekzémem podloženy klinickými daty, pokud je zachována standardní emolienční péče.

Studie má však i své limity. Vzhledem k povaze intervence nebylo možné účastníky zaslepit, což mohlo ovlivnit subjektivně reportované výstupy (POEM). Nicméně objektivní parametry, jako je spotřeba léků, byly v souladu se subjektivními. Dalším limitem je, že sběr dat probíhal převážně v zimních a jarních měsících, což může omezovat zobecnitelnost na horké letní měsíce nebo pro pacienty žijící v tropickém klimatu, kde pot hraje významnější iritační roli. Rovněž zastoupení etnických menšin bylo nízké, což autoři reflektují jako možný důsledek kulturních odlišností v přístupu k hygieně, které mohly odradit od účasti v takto koncipované studii. Autoři také upozorňují, že ačkoli byla ve studii zastoupena skupina dospělých nad 56 let, nebylo dostatek dat pro detailní analýzu podskupiny starší 65 let, u níž by vzhledem k fyziologickému úbytku kožních lipidů mohl být efekt častého mytí odlišný.

Závěrem lze konstatovat, že tato studie poskytuje silné důkazy pro uvolnění dosavadních rigidních doporučení. Výsledek je v tomto případě pozitivní zprávou. Znamená totiž, že lékaři mohou s klidným svědomím přenechat rozhodnutí o frekvenci mytí na pacientovi či rodičích dítěte. Pokud pacient preferuje každodenní sprchu pro pocit svěžesti, neškodí si tím. Pokud rodiče chtějí ušetřit čas a stres spojený s koupáním dítěte a volí mytí jednou týdně, rovněž tím nezhoršují průběh onemocnění. Klíčová je individualizace a podpora adherenci k emolienciím, nikoliv dogmatické lpění na počtu koupelí. Studie tak vrací pacientům svobodu volby a zjednodušuje self-management chronického a často frustrujícího onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA: **atopická dermatitida – frekvence koupání – POEM**

ZDROJ: Bradshaw, L. et al. Weekly versus daily bathing for people with eczema: results of the Eczema Bathing online randomized controlled trial. British Journal of Dermatology, 2025, Nov 10:ljaf417. doi: 10.1093/bjd/ljaf417.

Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41208015/ [cit. 2026-01-03]

GENERALIZOVANÉ GRANULOMA ANNULARE ÚSPĚŠNĚ LÉČENÉ BARICITINIBEM U DVOU PŘÍPADŮ – kazuistika

-smi-

Studie popisuje úspěšnou léčbu dvou pacientů s refrakterním generalizovaným granuloma annulare pomocí baricitinibu. U případů, kde selhala konvenční terapie, navodil tento inhibitor JAK kináz výraznou remisi. Text detailně rozebírá imunologické mechanismy účinku a nastiňuje slibný potenciál JAK inhibitorů jako efektivní budoucí modality v dermatologické praxi.

Granuloma annulare (GA) představuje zánětlivé kožní onemocnění, které se dělí na lokalizovanou a generalizovanou formu, přičemž právě generalizovaná forma (GGA) je považována za vzácný, chronický a terapeuticky mimořádně obtížný stav. Klinický obraz tohoto onemocnění je variabilní, zahrnuje anulární léze, neanulární papuly a v některých případech rozsáhlé skvrny vznikající splýváním menších ložisek. Ačkoliv je toto onemocnění často spojováno se systémovými poruchami, jako je diabetes mellitus a dyslipidemie – přičemž prevalence diabetu u pacientů s GGA dosahuje až 21 % – léčba samotných kožních projevů zůstává pro dermatology značnou výzvou. Tradiční terapeutické modality, mezi něž patří systémové kortikosteroidy, fototerapie, isotretinoin, dapson, pentoxifylin či biologická léčba inhibitory TNF-alfa, často selhávají nebo přinášejí pouze částečnou a dočasnou úlevu. V tomto kontextu přináší nová studie zásadní poznatky o využití inhibitorů Janusových kináz (JAK), konkrétně baricitinibu, který prokázal pozoruhodnou účinnost u dvou pacientů s refrakterní formou tohoto onemocnění.

Prvním dokumentovaným případem byl jednapadesátiletý muž, který se dostavil na dermatologické pracoviště s pět měsíců trvajícím výsevem papulózní vyrážky na trupu a končetinách. Tento pacient již absolvoval neúspěšnou léčbu na třech jiných klinikách, kde mu byly podávány orální kortikosteroidy, klaritromycin a lokální steroidy, avšak bez jakéhokoliv viditelného terapeutického efektu. Při vstupním vyšetření byly pozorovány mnohočetné tuhé papuly o průměru 2 až 3 milimetry s centrální vkleslinou, které na kůži vytvářely vzhled připomínající dlažební kostky. Zajímavým klinickým rysem byla přítomnost Köbnerova fenoménu, kdy se nové léze tvořily v liniích mechanického dráždění. Laboratorní vyšetření vyloučila běžné infekční příčiny i diabetes mellitus, avšak krevní obraz odhalil monocytózu dosahující 20,4 % a mírně zvýšenou hladinu solubilního receptoru pro interleukin-2, což naznačovalo probíhající imunitní aktivaci. Histopatologický rozbor bioptického vzorku odebraného z břicha potvrdil diagnózu GGA. Mikroskopický obraz ukázal fokální a perivaskulární akumulaci

histiocytů v dermis a podkoží, přičemž buňky nevykazovaly známky atypie. Klíčovým nálezem byla degenerace dermálních kolagenních vláken lemovaná palisádovitou granulomatózní reakcí a depozita mucinu pozitivní na barvení alciánovou modří. Imunohistochemické vyšetření prokázalo pozitivitu buněk na CD68, CD163 a lysozym, což potvrdilo jejich makrofágový původ a vyloučilo jiné diagnózy, jako je histiocytóza z Langerhansových buněk.

Vzhledem k selhání předchozích terapií byl u tohoto pacienta nejprve nasazen tranilast v dávce 100 mg denně po dobu čtyř týdnů, následovaný úzkopásmovou UVB fototerapií. Ani tato kombinace však nevedla k regresi onemocnění. Lékařský tým se proto rozhodl pro nasazení baricitinibu v dávce 2 mg denně. Výsledek byl přesvědčivý – již po devíti týdnech léčby došlo k výraznému oploštění papul a ústupu onemocnění. Pacient léčbu toleroval velmi dobře, bez nežádoucích účinků, a v současné době je bez známek recidivy. Tento případ jasně demonstruje potenciál JAK inhibitorů zvrátit průběh onemocnění i v situaci, kdy selhaly mnohočetné linie standardní péče. Úspěch léčby v tomto případě naznačuje, že zacílení na specifické signální dráhy imunitního systému může být klíčem k zvládnutí refrakterních dermatóz.

„Přechod od nespecifické imunosuprese kortikosteroidy k cílené inhibici klíčových cytokinových drah představuje moderní trend v dermatologii, který přináší výsledky i tam, kde konvenční medicína selhává."

Druhým prezentovaným případem byla dvaašedesátiletá žena, která trpěla mnohočetnými lézemi na dolních končetinách, břiše a hrudníku po dobu jednoho roku. Onemocnění začalo jako erytematózní výsev na břiše, který se postupně šířil do periferií a formoval multifokální ložiska papul. Stejně jako v prvním případě, ani zde pacientka nereagovala na léčbu silnými lokálními kortikosteroidy. Její anamnéza byla pozoruhodná přítomností dyslipidemie, s vysokými hladinami celkového cholesterolu a LDL cholesterolu, zatímco ostatní parametry včetně glykovaného hemoglobinu byly v normě.

Klinický obraz zahrnoval velké erytematózní skvrny na břiše s rozptýlenými papulami o průměru 5 mm, které se šířily i na hrudník a stehna. Histopatologický nález se v tomto případě mírně lišil od prvního pacienta, což odráží variabilitu GGA. Biopsie ukázala infiltraci histiocytů a mnohojaderných obrovských buněk v horní až střední vrstvě dermis. Infiltrát byl lokalizován převážně mezi kolagenními vlákny, což odpovídá intersticiálnímu typu granuloma annulare, který je u generalizované formy častější než klasický palisádovitý typ. I zde byla přítomna depozita mucinu a mírná degenerace kolagenu.

Pro nedostatečnou odpověď na kortikosteroidy a tranilast byla i u této pacientky zahájena léčba baricitinibem v dávce 2 mg denně. Po dvanácti týdnech terapie došlo k markantnímu zlepšení. Skvrny a anulární léze ustoupily a zanechaly pouze hyperpigmentované stopy, což je běžný následek hojení zánětlivých procesů v kůži. Pacientka vykazovala dobrou adherenci k léčbě a lék snášela bez komplikací. Oba případy tak společně poskytují silný důkaz o tom, že baricitinib může být efektivní volbou pro různé klinické a histopatologické podtypy generalizovaného granuloma annulare, a to i v relativně nízké dávce 2 mg denně.

Diskuze výsledků v kontextu patofyziologie onemocnění odhaluje molekulární podstatu účinnosti baricitinibu. Inhibitory JAK, jako jsou baricitinib, upadacitinib či abrocitinib, jsou v dermatologii primárně využívány k léčbě atopické dermatitidy a alopecie areata. Jejich mechanismus účinku u alergických onemocnění spočívá v inhibici JAK1, který je hlavním přenašečem signálu pro imunitní odpověď typu 2, kde klíčovou roli hrají interleukiny IL-4 a IL-13. Nicméně, a to je pro granuloma annulare zásadní, inhibitory JAK1 potlačují také expresi interferonu gama (IFN-γ), interferonů typu alfa/beta a interleukinu-22.

Předchozí studie prokázaly, že u granuloma annulare dochází k nadměrné expresi právě IFN-γ, jehož produkce CD4+ T lymfocyty je zvýšená a úzce souvisí se zánětlivou polarizací makrofágů a fibroblastů. Navíc je v patogenezi GA aktivována dráha JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Tato zjištění, podpořená pozorováním, že pegylovaný interferon alfa může u pacientů indukovat vznik GGA, naznačují, že blokáda této signální kaskády pomocí JAK inhibitorů je logickým a patofyziologicky podloženým krokem.

Studie dále rozvíjí myšlenku, že úspěch baricitinibu není náhodný, ale zapadá do širšího kontextu nově se objevujících důkazů o účinnosti této lékové skupiny. V literatuře jsou již popsány případy úspěšné léčby GGA pomocí dalších inhibitorů, jako je tofacitinib (inhibitor JAK1/3) nebo upadacitinib. To naznačuje, že se jedná o tzv. „class effect", tedy účinek společný pro celou skupinu léčiv blokujících dráhu JAK-STAT.

Významným aspektem prezentované studie je fakt, že oba pacienti neměli diabetes mellitus. U pacientů s diabetem může léčba samotné cukrovky vést ke zlepšení kožních projevů, avšak u pacientů bez této komorbidity, jako byli ti v této studii, je léčba mnohem náročnější. Úspěšné nasazení baricitinibu u nediabetických pacientů proto podtrhuje jeho přímý imunomodulační účinek na kožní zánět, nezávislý na metabolické kompenzaci.

Z hlediska praktického využití a budoucích perspektiv nabízí tato zjištění naději pro pacienty, kteří trpí touto stigmatizující a obtížně léčitelnou chorobou. V současné době je použití JAK inhibitorů pro GGA „off-label", tedy mimo schválenou indikaci, což může komplikovat úhradu léčby a její dostupnost. Nicméně, hromadící se důkazy z kazuistik a malých sérií případů, včetně této studie, vytvářejí silný tlak na přehodnocení terapeutických standardů. Autoři zdůrazňují, že ačkoliv je počet pacientů v této studii limitovaný, konzistence výsledků s jinými publikovanými daty je slibná. Rychlý nástup účinku během 1 až 2 měsíců a dobrý bezpečnostní profil při dávce 2 mg denně činí z baricitinibu atraktivního kandidáta pro širší klinické testování. Je zřejmé, že pro definitivní potvrzení účinnosti a bezpečnosti budou nezbytné prospektivní klinické studie a randomizovaná kontrolovaná hodnocení, která by mohla vést k oficiálnímu schválení této indikace.

Tato práce významně přispívá k porozumění imunopatogeneze generalizovaného granuloma annulare a identifikuje baricitinib jako vysoce perspektivní terapeutickou modalitu. Přechod od nespecifické imunosuprese kortikosteroidy k cílené inhibici klíčových cytokinových drah představuje moderní trend v dermatologii, který přináší výsledky i tam, kde konvenční medicína selhává. Pro klinickou praxi to znamená, že v případech refrakterního GGA by měl být zvážen terapeutický pokus s JAK inhibitory, zejména pokud pacient nereaguje na fototerapii a systémová imunomodulancia. Interpretace výsledků studie je jednoznačná: blokáda JAK-STAT dráhy efektivně přerušuje zánětlivý cyklus u GGA a vede k histologickému i klinickému zhojení ad integrum.

KLÍČOVÁ SLOVA: **generalizované granuloma annulare – baricitinib – inhibitory Janusových kináz – dermatologie – kazuistika – léčba – cytokiny**

ZDROJ: Kato, Y.; Ota, M.; Seishima, M. Case report: Generalized granuloma annulare successfully treated with baricitinib in two cases. Journal of Cutaneous Immunology and Allergy [online]. 2024, vol. 7, No. 13892. doi.org/10.3389/jcia.2024.13892

Dostupné z: https://www.frontierspartnerships.org/journals/journal-of-cutaneous-immunology-and-allergy/articles/10.3389/jcia.2024.13892/full [cit. 2025-12-02

CeraVe

DEVELOPED WITH DERMATOLOGISTS

EXTRA SUCHÁ POKOŽKA POTŘEBUJE... AŽ 72 HODIN HYDRATACE*

INTENZIVNÍ HYDRATAČNÍ KRÉM

- Až 72 hodin hloubkové hydratace již po 1 aplikaci.
- Silnější kožní bariéra již za 1 hodinu.*
- Dlouhotrvající úleva od příznaků extrémně suché pokožky a svědění.
- Prokazatelně snižuje zarudnutí a šupinatění pokožky.

*Instrumentální test, 28 dobrovolníků.

3 základní ceramidy
POMÁHAJÍ OBNOVOVAT A UDRŽOVAT KOŽNÍ BARIÉRU

Technologie MVE
TECHNOLOGIE POSTUPNÉHO UVOLŇOVÁNÍ PRO DLOUHOTRVAJÍCÍ HYDRATACI

5% Hydro-Urea™

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

č. 1 DERMOKOSMETICKÁ ZNAČKA
DOPORUČOVANÁ DERMATOLOGY
V KATEGORII ATOPICKÉ DERMATITIDY
V ČESKÉ REPUBLICE*

LIPIKAR AP+MAX

OBOHACEN O NEUROBIOMU

POTLAČUJE VŠECHNY FÁZE CYKLU SVĚDĚNÍ A ŠKRÁBÁNÍ

ÚLEVA OD SUCHÉ POKOŽKY AŽ NA 72 HODIN**

NEUROBIOMA, ÚČINNÁ LÁTKA INSPIROVANÁ NEUROVĚDOU, TLUMÍ SIGNÁLY SVĚDĚNÍ NA POKOŽCE*

KLASIFIKOVANÝ JAKO
EMOLIENT PLUS

* Studie provedená společností IQVIA, listopad-prosinec 2024, Česká republika, 90 dermatologů odpovídalo na otázku: Kterou dermokosmetickou řadu (značku) přípravků doporučujete svým pacientům celkově nejčastěji?

** Kosmetoklinická studie, 75 subjektů, 72 hodin po ukončení používání přípravku jednou denně po dobu 28 dní.