

# Současné možnosti diagnostiky a léčby atopické dermatitidy

**MUDr. Iva Karlová**

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Atopická dermatitida je chronická zánětlivá dermatóza. Vzniká působením zevních vlivů na geneticky disponovanou kůži. V patogenezi tohoto onemocnění hraje hlavní roli genetická dispozice k dysfunkci kožní bariéry a imunologické dysbalanci. V terapii mírných a středních forem atopické dermatitidy se používají emolienca, lokální kortikoidy, lokální imunomodulancia a fototerapie. Asi v 10 % těžkých případů atopické dermatitidy je u dospělých pacientů indikována celková terapie, kterou v dnešní době představuje zejména cyklosporin A a methotrexát. Novou terapeutickou možností je dupilumab, humánní monoklonální protilátka proti IL 4 a IL13. V provedených studiích byla prokázána účinnost a bezpečnost dupilumabu v terapii atopické dermatitidy.

**Klíčová slova:** atopická dermatitida, biologická terapie, dupilumab.

## Current possibilities of diagnosis and treatment of atopic dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is chronic inflammatory dermatosis. It is caused by external influences on genetically predisposed skin. The skin barrier dysfunction and immunological imbalance are the most important factors in the pathogenesis of the disease. Emollients, topical corticosteroids, topical immunomodulators and phototherapy are used in the therapy of the mild and moderate form of AD. About 10% of severe cases of AD in adults require systemic therapy which today is represented by cyclosporin A and methotrexat. It is a new therapeutic option dupilumab, human monoclonal antibody against IL4 and IL13. The efficacy and safety of dupilumab in therapy of AD has been demonstrated in the studies.

**Key words:** atopic dermatitis, biologic therapy, dupilumab.

Celoživotní prevalence atopické dermatitidy (AD) je v rozvinutých zemích 10–20 %, zatímco v dospělé populaci asi 3–5 %. Začátek je možný v každém věku, ale v 60 % případů začíná AD v dětství. Zhruba 30 % případů dětské AD přechází z dětství do dospělosti. Predisponující faktory pro trvání v dospělosti jsou časný vznik v kojeneckém věku, pozitivní rodinná anamnéza, těžký průběh v dětství a přítomnost respirační atopie. Není výjimkou ani začátek v dospělosti (tzv. late-onset AD) (2, 3).

V genetické predispozici hraje hlavní roli mutace genů pro filagrin, involucrin a lorikrin, což vede k poruše zrání keratinocytů a integrity kožní bariéry. Důsledkem je zvýšená transepidermální ztráta vody. Výsledkem je porucha

hydratace, reparace a vyšší pohotovost k nespecifickému zánětu kůže. K narušení kožní bariéry přispívá i změněný profil spektra intercelulárních lipidů (ceramidů) a vysoká koncentrace proteáz, jež rozrušují mezibuněčná spojení. Současně dochází i ke zvýšené apoptóze keratinocytů. Výsledkem výše uvedeného je přesušená a olupující se kůže (3, 4).

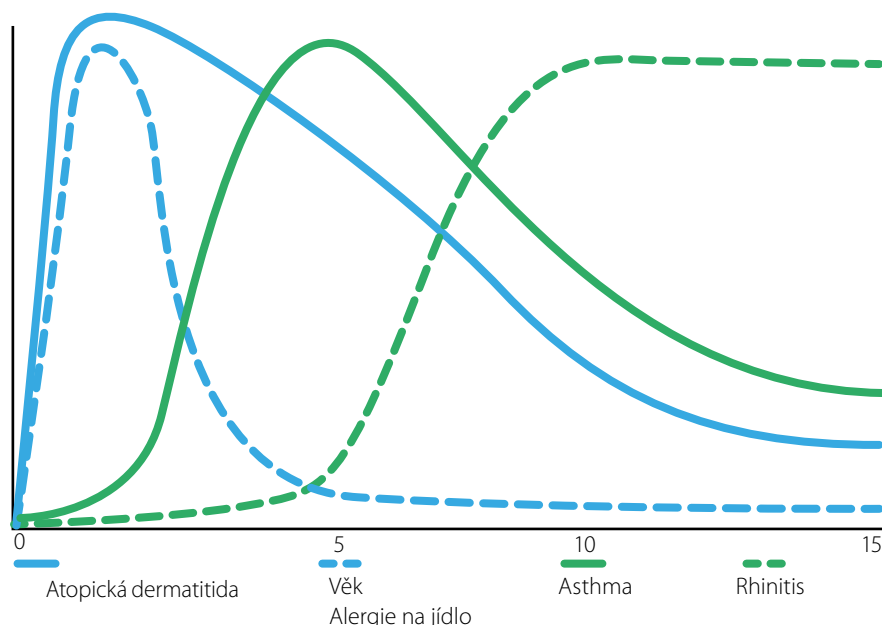
Imunologické změny představuje hlavně vychýlení k Th2 odpovědi a produkce cytokinů IL-4, IL-13, IL-5. V patogenezi hrají roli i odchylky ve funkci antigenprezentujících Langerhansových buněk a tvorba tzv. TSLP (thymic stroma lymphoprotein), který vede k jejich aktivaci a stimulaci dalších zánětlivých buněk. Snížení antimikrobiálních peptidů (tzv. defenzinů) se uplatňuje při vyšší

náchylnosti k bakteriální kolonizaci a ve sklonu k častým bakteriálním i virovým infekcím (3, 4).

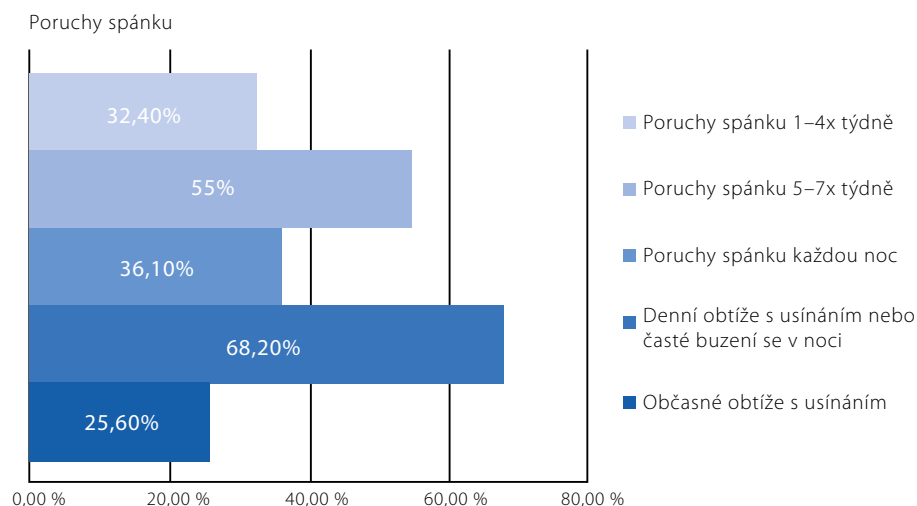
Diagnostika atopické dermatitidy je založena zejména na klinickém obraze a průběhu onemocnění. Pro tzv. extrinsickou formu AD je typické zvýšení celkových IgE s pozitivitou specifických IgE, pozitivita prick testů, vysoká hladina IL 4 a 13, mutace genu pro filagrin, narušení kožní bariéry a přítomnost ostatních nemocí atopické diatézy. Naproti tomu u intrinsické formy jsou prick testy, celkové i specifické IgE negativní, nevyskytuje se mutace genu pro filagrin, kožní bariéra nebývá narušená (5).

Zásadní význam pro diagnostiku AD má však typická morfologie a lokalizace projevů, intenzivní pruritus a chronicky recidivující průběh.

**Graf 1.** U 45 % pacientů s časným začátkem AD v dětství se vyvíjejí i další atopická onemocnění. První manifestací atopie bývá obvykle AD, s níž se současně může objevit i alergie na jídlo. Astma a alergická rýma tato onemocnění následují (7)



**Graf 2.** Graf znázorňuje v procentech četnost a závažnost poruch spánku u pacientů s atopickou dermatitidou (9)



Mezi tzv. stigmata atopické dermatitidy patří zejména bílý dermatografismus, xeróza až ichtyóza kůže, cheilitis sicca, pulpitis sicca, dermatitis plantaris (atopická noha), syndrom horních víček, Hertogovo znamení, folikulární hyperkeratóza, pityriasis simplex alba, hyperlinearita ve dlaních, periunguální záděry, dystrofie nehtů (6).

U 45 % pacientů s časným začátkem AD v dětství se vyvíjejí i další atopická onemocnění. První manifestací atopie bývá obvykle AD, s níž se současně může objevit i alergie na jídlo. Astma a alergická rýma tato onemocnění následují (7).

Dle publikovaných studií 63–76 % dospělých pacientů s AD trpí nejméně jednou ato-

pickou komorbiditou, 43 % dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou AD trpí anxiétou nebo depresí. Pacienti mají také vyšší riziko vzniku Crohnovy nemoci, revmatoidní artritidy, autoimunitních onemocnění. Pacienti s AD také vyšší riziko rozvoje kardiovaskulárních rizikových faktorů: obezity, kouření, snížení fyzické aktivity, hypertenze, elevace cholesterolu, prediabetu, diabetu a také vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Není dosud známo, zda vyšší výskyt kardiovaskulárních onemocnění lze vysvětlit životním stylem pacientů s AD, mají či zánětlivou reakci (7–12).

Pro posouzení závažnosti AD jsou používané různé indexy. Např. SCORAD (SCORING

AD) hodnotí intenzitu pruritu a narušení spánku v posledních 3 dnech na vizuální analogové škále v rozsahu 0–10 (0 – žádné poruchy spánku, žádný pruritus, 10 – nespavost a nepředstavitelný horší pruritus). Dalším indexem, který byl vyvinut jako modifikace PASI (Psoriasis Area and Severity Index), je EASI (Eczema Area and Severity Index).

Hodnotí intenzitu a rozsah ekzému ve 4 různých lokalitách (hlava, trup, horní a dolní končetiny).

V terapii má zásadní význam vyloučení spouštěcích faktorů, mezi které patří užívání detergentů, pobyt v zakouřeném, prašném, vlhkém či suchém prostředí, kontakt s roztoky či domácími zvířaty.

V první linii terapie jsou používána emolienca, lokální kortikoidy a imunomodulancia. Emolienca slouží k obnovení narušené kožní bariéry. Nevhodné jsou prostředky parfémované, konzervované. Lokální kortikoidy ovlivňují aktivitu B- T-lymfocytů, dendritických buněk, makrofágů, eozinofilů, neutrofilů. Slabé či středně silné kortikoidy jsou indikovány do citlivých oblastí, na torpidní ložiska jsou užívány středně silné až silné kortikoidy.

Účinek lokálních imunomodulátorů spočívá v inhibici aktivace T-lymfocytů. Jejich protizánětlivé účinky jsou srovnatelné s účinky mírných až středně silných kortikoidů.

Lokální imunomodulátory dlouhodobě ovlivňují průběh atopického ekzému, jsou doporučeny zejména do citlivých oblastí, na jemnou kůži očních víček, na obličej, do třísel a axil. Jejich častým nežádoucím účinkem je pálení (4). Fototerapie zejména UVB 311 nm je běžně používanou metodou u středně těžkých projevů AD.

Asi u 10 % dospělých pacientů je pro nedostačující efekt adekvátní zevní terapie indikována terapie celková. Cyklosporin A je podle mezinárodních doporučení jediným systémově užívaným lékem, který je indikován k systémové terapii těžkých forem AD, jež nereagují na zevní terapii. Cyklosporin A je imunomodulátor, inhibuje IL-2 a T-lymfocyty. Dle současných evropských i amerických guidelines je doporučeno léčbu zahájit v dávce 5 mg/kg/den. Mezi nežádoucí účinky terapie cyklosporinem patří infekce, hypertenze, nefrotoxicita, malignity. Trvání terapie závisí na klinickém efektu léčby a toleranci. Doporučená doba léčby je maximálně 2 roky (2–15).

Systémové kortikosteroidy jsou indikovány pouze v případech akutního vzplanutí AD. Jejich užití k dlouhodobé terapii není doporučeno pro

četné a závažné nežádoucí účinky (diabetes, hypertenze, žaludeční vředy, osteoporóza, glaukom, Cushingův syndrom). Po vysazení kortikoidů je často pozorován relaps onemocnění (2).

Mezi další celkově užívané léky patří Azathioprin, jenž redukuje proliferaci leukocytů, má toxický účinek na kostní dřeň, užívá se v dávce 2–3 mg / kg 2x denně. Methotrexat reguluje imunitní systém, několika studiemi byl potvrzen účinek u střední až těžké AD. Je užíván v dávce 7,5–25 mg/týden. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je toxický efekt na játra a kostní dřeň (2). Mykofenolát mofetil inhibuje biosyntézu purinů, jeho obvyklé dávkování je 2 g/den, medikaci často provázejí hematologické abnormality a gastrointestinální obtíže (2).

V posledních letech byla v terapii AD zkoušena i biologická terapie různými preparáty. Částečný efekt v terapii AD byl dosažen při pou-

žití omalizumabu, humanizované monoklonální protilátky proti IgE, který je indikován pro terapii bronchiálního astmatu a chronické spontánní kopřivky. Kontroverzní výsledky byly dosaženy i v terapii dalšími biologiky: ustekinumabem (humánní monoklonální protilátka proti IL12, IL23) a rituximabem (monoklonální protilátka proti proteinu CD 20 na povrchu B-lymfocytů) (2, 4).

Dupilumab je humánní monoklonální protilátka, která je cílena proti alfa podjednotce receptoru pro IL4, prostřednictvím tohoto receptoru působí na IL4 a IL13. Tyto cytokiny přispívají k dysfunkci epidermální bariéry snížením exprese genů pro filagrin, lorikrin, involucrin a tím zvyšují průnik alergenů, tyto jsou Langerhansovými buňkami prezentovány Th2. IL4 a IL13 podporují diferenciaci a přežívání Th2, řídí syntézu IgE plazmatickými buňkami a podporují činnost eosinofilů (2, 4, 16).

Účinnost a bezpečnost terapie dupilumabem potvrdily studie SOLO 1 a SOLO 2 (v monoterapii), CHRONOS a CAFÉ (v kombinaci s lokálními kortikosteroidy).

Do studií byli zařazeni dospělí pacienti se středně těžkou až těžkou AD, nejlepšího efektu bylo dosaženo při dávce 300 mg 1x týdně nebo 300 mg 1x za 2 týdny. Došlo k podstatnému zlepšení kožních lézí, pruritu a v důsledku toho k výraznému zlepšení kvality života. Byla prokázána dobrá tolerance i bezpečnost. Mezi nežádoucí účinky patřily záněty nosohltanu, horních dýchacích cest, bolesti hlavy, reakce v místě vpichu a konjunktivitidy (16, 17).

Atopická dermatitida má vliv na každodenní život pacienta a výrazně snižuje kvalitu života. Terapie dupilumabem představuje pro tyto pacienty velkou naději, dle dostupných informací se tato léčba jeví účinná a bezpečná.

## LITERATURA

1. Brown SJ. Atopic eczema. *Clinical Medicine* 2016; 16 (1): 66–69.
2. Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther* 2017; 7: 1–23.
3. Benáková N. Léčba atopické dermatitidy/ekzému u dospělých. *Interní Med.* 2007; 5: 240–246.
4. Silverberg JI. Atopic dermatitis treatment: Current state of the art and emerging therapies *Allergy Asthma Proc* 2017; 38: 243–249.
5. Rozalski M. Atopic and Non-atopic eczema. *Acta Dermatovenol Croat* 2016; 24(2): 110–115.
6. Benáková N. Léčba atopické dermatitidy/ekzému u dospělých. *Med Pro Praxi* 2010; 7(5): 221–228.
7. Barneston RS, et al. Childhood atopic eczema. *BMJ* 2002; 324: 1376–1379.
8. Bieber T, Nestle F. Personalized Treatment Options in Der-

- matology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015.
9. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2 b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 491–498.
10. Suh DC, Dung J, Gause D, et al. Economic burden of atopic manifestations in patients with atopic dermatitis. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 778–789.
11. Zeppa L, Bellini V, Lisi P, Atopic dermatitis in adults. *Dermatitis* 2011; 22: 40–46.
12. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, et al. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 719–726.
13. Roekevisch E, Spuls P, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 429–438.
14. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1176–1193.
15. Wollenberg A, et al. Consensus – based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 62018850–878.
16. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids: a 1-year randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jun 10; 389: 2287–2303.
17. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trial of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J.*