

# Aktuální trendy v léčbě atopického ekzému – minimum pro farmaceuty

**Petra Brodská**

Dermafit Centrum, s. r. o., Plzeň

Atopický ekzém je časté chronické zánětlivé onemocnění kůže, v jehož klinickém průběhu se střídají období remise a exacerbace projevů. Etiopatogeneze tohoto onemocnění je komplexní, důležitá je genetická predispozice k atopii (astma, alergická rinokonjunktivitida, potravinová nebo inhalační alergie), porušená bariérová funkce kůže a abnormální činnost imunitního systému s převahou Th2 odpovědi.

V posledních několika letech byla podrobněji prozkoumána patogeneze tohoto onemocnění. Možnosti léčby středně těžké až těžké formy atopického ekzému se rozšířily o cílenou biologickou léčbu – dupilumab a lékovou skupinu inhibitorů Janusovy kinázy (abrocitinib, baricitinib, upadacitinib).

**Klíčová slova:** atopický ekzém, lokální kortikosteroidy, lokální inhibitory kalcineurinu, cyklosporin, dupilumab, inhibitory Janusovy kinázy, abrocitinib, baricitinib, upadacitinib.

## Current trends in treatment of atopic dermatitis – a minimum for pharmacists

Atopic dermatitis is a common, chronic, relapsing inflammatory skin disease. The complex of different interactions between individual genetic predisposition to atopic diseases (bronchial asthma, allergic rhino-conjunctivitis, and food or inhalant allergy), environmental factors, epidermal barrier dysfunction and abnormalities of the immune system with predominance Th2 response are involved.

Treatment of moderate to severe atopic dermatitis could be challenging. Over the last few years, new advances in the understanding of atopic dermatitis pathogenic mechanisms and inflammatory pathways have led to the identification of specific therapeutic targets and new molecules have been placed on the market (dupilumab, Janus kinase inhibitors – abrocitinib, baricitinib, upadacitinib).

**Key words:** atopic dermatitis, topical corticosteroids, topical calcineurin inhibitors, cyclosporine, dupilumab, Janus kinase inhibitors, abrocitinib, baricitinib, upadacitinib.

## Atopický ekzém

Pro toto onemocnění existovala v minulosti celá řada synonym: např. endogenní ekzém, neurodermitis atopica, neurodermitis disseminata, Besnierovo prurigo. V české literatuře je nyní nejčastěji používán pojem atopický ekzém, naopak v anglosaské literatuře je běžnější název atopická dermatitida.

Atopický ekzém (AE) je chronické neinfekční zánětlivé kožní onemocnění charakterizované svěděním a suchostí kůže. Začíná obvykle již v dětství a má dlouhodobý průběh

s opakovanými novými vzplanutími. Často se může vyskytovat společně s astmatem nebo alergickou rýmou. Prevalence těchto atopických onemocnění stále roste.

Atopický ekzém patří mezi nejčastější kožní choroby s výskytem u téměř 25 % dětí školního věku (1). Prevalence u dospělých se pohybuje mezi 1 až 3 % (1). Většina pacientů má největší problémy v prvních letech života, s přibývajícím věkem je obvykle patrný sklon ke zlepšování projevů onemocnění a k postižení jen určitých oblastí těla.

## Etiopatogeneze atopického ekzému

Patogeneze atopického ekzému je komplexní. Při vzniku AE se uplatňuje genetická predispozice k atopii (astma, alergická rinokonjunktivitida, potravinová nebo inhalační alergie), porušená bariérová funkce kůže a abnormální činnost imunitního systému (1).

Na porušenou funkci epidermální bariéry se podílí celá řada změn: zvýšená transepidermální ztráta vody, zvýšená permeabilita, redukováné množství epidermálních lipidů,

abnormální syntéza ceramidů, nedostatečná produkce mazu (sebastáza), zvýšená aktivita serinových proteáz a snížená alkalirezistence atd. (1). K dysfunkci kožní bariéry přispívá i kolonizace epidermis zlatým stafylokokem a snížená diverzita fyziologické mikroflóry (2). Porušená bariérová funkce kůže usnadňuje nejen pronikání alergenů z vnějšího prostředí, ale také nedostatečně chrání před působením různých iritancí (např. mycích a čistících prostředků, vlny). Z imunologických změn je nejdůležitější vychýlení k Th2 odpovědi, což vede k produkci interleukinu 4 (IL-4) a interleukinu 13 (IL-13), které jsou hlavními mediátory při rozvoji atopické dermatitidy.

## Komplikace atopického ekzému

Mezi typické komorbidity, které se pojí s atopickým ekzémem, patří astma, alergická rinitida, alergická konjunktivitida, psychické potíže, poruchy spánku, deprese, sebevražedné sklony, ale také alergická kontaktní dermatitida a kožní infekce.

Jedním z hlavních symptomů AE je pruritus. U pacientů s AE je snížený práh pro svědění. Vzhledem k tomu, že terapie antihistaminiky bývá nedostatečná, je zřejmé, že se nejedná o stav vyvolaný pouze uvolněním histaminu. Bylo zjištěno, že především cytokin IL-31, jehož hladina je v kůži pacientů s AE zvýšena, je zodpovědný za intenzivní pruritus (3). Škrabání kůže vyvolané pruritem vede ke vzniku exkoriací a dalšímu poškozování kožní bariéry.

Pacienti s AE jsou velmi náchylní k virovým nebo bakteriálním kožním infekcím. Na jejich vzniku se kromě porušené bariérové funkce kůže a snížené produkce antimikrobiálních peptidů může podílet i terapie imunosupresivy (např. kortikosteroidy). U pacientů s AE je častá kolonizace povrchu kůže gram pozitivní bakterií *Staphylococcus aureus*. Může dojít ke vzniku impetiginizovaných ložisek s případnou reaktivní bolestivou lymfadenopatií. Porušená epidermální bariéra také usnadňuje penetraci stafylokokových exotoxinů (SEA, stafylokokový enterotoxin A; SEB, stafylokokový enterotoxin B; TSST-1, toxic shock syndrome toxin-1), které slouží jako tzv. superantigeny stimulující větší množství T lymfocytů, a tím přispívají k přetrvávání zánětlivé reakce v kůži (2).

Další nebezpečnou komplikací AE je infekce herpes simplex virem. Vzniká tzv. eczema herpeticatum, závažné onemocnění s celkovými příznaky. V klinickém obraze eczema herpeticatum dominují puchýře s centrální vkleslinou vznikající na ekzematózních plochách. Toto onemocnění vyžaduje celkovou antivirovou terapii. Další virovou komplikací u pacientů s AE může být diseminace molluscum contagiosum je vyvoláno poxvirem, jde o tuhé žlutavé papuly s centrální vkleslinou. Odstraňují se mechanicky, abrazy ostrou lžičkou nebo pomocí kryoterapie. Lokálně lze molluska odstranit pomocí preparátů s 5–10 % hydroxidem draselným.

Důležité jsou i iatrogeně vzniklé komplikace. Dlouhodobá terapie lokálními kortikosteroidy může mimo jiné způsobit vznik strií, steroidní akné, periorální dermatitidy a atrofie kůže.

Pacienti s AE jsou ohroženi častějším vznikem kontaktního alergického ekzému. Uvádí se, že 41–64 % pacientů s AE trpí kontaktní alergií (4). Velký význam v prevenci má správné pracovní zařazení atopiků, nejsou vhodná povolání jako holičství, pekařství, ošetřování zvířat atd. (4).

Pro posouzení závažnosti AE a hodnocení efektu terapie jsou používány různé skórovací systémy, nejčastěji Eczema Area and Severity Index (EASI). V klinické praxi je pro hodnocení efektu léčby využíváno hodnoty EASI-50 (tedy absolutní zlepšení EASI skóre  $\geq 50$  % oproti výchozímu stavu) a EASI-75 (tedy absolutní zlepšení EASI skóre  $\geq 75$  % oproti výchozímu stavu).

## Lokální terapie atopického ekzému

Základem terapie AE je vhodně zvolená lokální léčba, která je nezbytná i pro pacienty se systémovou léčbou nebo fototerapií. Prostředky léčby vybíráme podle stadia ekzému. Při akutním výsevu ekzému se na mokvající plochy nejlépe hodí obklady, lotia nebo krémy. U chronických forem ekzému se osvědčuje použití mastových forem, někdy pod okluzivním obvazem. Významným faktorem v léčbě je také pravidelné a důsledné ošetřování kůže vhodnými promašťujícími přípravky a používání šetrných mycích prostředků nebo léčebných olejových koupelí.

Efektivní terapie AE, které se podaří zlepšit funkci poškozené kožní bariéry, je zásadní k zamezení vstupu alergenů z vnějšího prostředí do organismu. Terapie může být zdoluhavá a nemůže být zcela úspěšná bez eliminace zhoršujících faktorů.

## Koupele

Jemné a šetrné očištění pokožky je velmi důležité. Je nutné se důsledně vyhýbat běžným mýdlům, vhodnější jsou olejové mycí prostředky, látky obecně hypoalergenní, s fyziologickým pH 5–6, bez parfemace. Pro pacienty se závažnou impetiginizací může být užitečná koupel s nízkou koncentrací manganistanu draselného nebo použití pěnivého mycího roztoku s chlorhexidinem.

## Emolienca

Správné použití emoliencií je při léčbě AE zásadní. Emolienca aplikujeme ihned po koupeli na vlhkou kůži. Vzhledem k tomu, že přímá aplikace emoliencií na zánětlivou kůži je špatně tolerována, je potřeba nejdříve léčit akutní projevy ekzému. Při pravidelném používání emoliencií je prokázán jejich kortikosteroidy šetřící efekt.

## Lokální kortikosteroidy

Lokální kortikosteroidy volíme jako první linii protizánětlivé léčby. Lokální protizánětlivá léčba by měla být aplikována vždy na hydratovanou kůži. Pokud je potřeba aplikovat emolienca a lokální protizánětlivý přípravek na stejné místo, vždy se nejprve nanáší krém a následně za 15 minut mast (5). Lokální kortikosteroidy můžeme využít k tzv. reaktivní léčbě, kdy ošetřujeme viditelné kožní léze 2× denně. Po ústupu zarudnutí postupně frekvenci léčby snižujeme a nahrazujeme emolencií. Lokální kortikosteroidy je možné využít i k tzv. proaktivní léčbě, která má za cíl předcházet relapsu onemocnění. Využívá se malé množství lokálních kortikosteroidů, které se aplikují 2–3× týdně na oblasti nejčastěji postižené ekzémem (5). Pokud měsíční spotřeba lokálních kortikosteroidů nepřekračuje 15 g u kojenců, 30 g u dětí a 60–90 g u dospělých, nehrozí většinou riziko systémových ani lokálních nežádoucích účinků. Bohužel mezi pacienty roste strach z kortikosteroidů: 80 % rodičů se bojí lokální kortikosteroidy u svých

děti používat a 36 % rodičů je nepoužije, i když jsou lékařem předepsané (6).

### Lokální inhibitory kalcineurinu

Další možností lokální léčby jsou externa obsahující inhibitory kalcineurinu – pimekrolimus a takrolimus, které se osvědčují především v oblastech s jemnou kůží, jako jsou víčka, oblast kolem úst, na krku, v axilách, na genitálu a ve flexurách končetin. Takrolimus mast je schválena pro léčbu středně závažného až těžkého AE u pacientů, kteří adekvátně nereagují na konvenční léčbu lokálními kortikosteroidy nebo ji netolerují (objeví se u nich nežádoucí účinky). Takrolimus v koncentraci 0,03 % je vhodný pro děti od 2 let, koncentrace 0,1 % je schválena od 16 let věku. Pimekrolimus krém je určen k léčbě mírného nebo středně závažného AE u dětí od 3 měsíců věku a dospělých. Obě léčiva se využívají při zhoršení ke krátkodobé léčbě příznaků AE („reaktivní léčba“) 2× denně nebo k intermitentní dlouhodobé „proaktivní“ terapii (2× týdně) v kombinaci s emolencií jako prevence progresu onemocnění. Pimekrolimus krém a takrolimus mast mohou způsobit zarudnutí, pálení a svědění kůže v místě aplikace, tyto nežádoucí reakce se zmírňují při dalších aplikacích. Pacienti by na toto měli být upozorněni, aby nedošlo k předčasnému ukončení terapie. Na rozdíl od lokálních kortikosteroidů nevede aplikace lokálních inhibitorů kalcineurinu k atrofii kůže.

### Fototerapie

K léčbě atopického ekzému je možné využít různé typy záření: UVB (širokospektré i úzkopásmové UVB), UVA1 nebo PUVA. Nejčastěji se využívá UVB 311 nm. Před zahájením fototerapie je nutné stanovit fototyp pacienta, zjistit anamnézu především s ohledem na kožní malignity a užívání fotosenzibilizujících léků (tetracykliny, diuretika, antidiabetika – deriváty sulfonylurey, methotrexát, amiodaron, ibuprofen, ketoprofen, retinoidy, tricyklická antidepresiva).

### Celková léčba

Celková léčba je určena pro pacienty s AE, u kterých lokální terapie a fototerapie nebyla dostačující. Systémovým lékem první volby je cyklosporin. Off-label je možné využití i jiných

imunomodulátorů (azathioprin, methotrexát nebo jako alternativa mofetil-mykofenolát) (7). Je vždy vhodné zvolit minimální efektivní dávku imunomodulační léčby. Mezi novinky v celkové léčbě AE patří cílená biologická léčba a skupina léků s malou molekulou, které působí jako inhibitory Janusovy kinázy.

### Cyklosporin

Jediným imunosupresivním léčivem schváleným k léčbě AE u dospělých a adolescentů nad 16 let je cyklosporin. Doporučená dávka cyklosporinu 2,5–5 mg/kg/den, standardně 150–300 mg/den u dospělých. Toto množství by mělo být rozděleno do dvou denních dávek. Před zahájením léčby cyklosporinem je nutné znát hodnoty krevního tlaku, vyšetřit renální funkce, lipidogram, krevní obraz, jaterní funkce, hořčík, draslík, je vhodné vyloučit hepatitidy a těhotenství. Tyto údaje by dále měly být pravidelně monitorovány. Při léčbě cyklosporinem se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, které závisí na dávce: únava, akcelerace arteriální hypertenze, třes, hypertrichóza, bolest hlavy. Vzácnější jsou závažné nežádoucí účinky, jako např. zhoršená funkce ledvin, jater nebo vznik kožních malignit. Kontinuální použití cyklosporinu by nemělo přesáhnout 1–2 roky. U těhotných pacientek po orgánové transplantaci na imunosupresivní terapii cyklosporinem bylo prokázáno vyšší riziko předčasného porodu. Při léčbě cyklosporinem je nutné také myslet na možné lékové interakce. Mezi léky zvyšující hladinu cyklosporinu patří například antimykotika, diuretika nebo blokátory kalciových kanálů. Antiepileptika, statiny, tuberkulostatika nebo retinoidy naopak snižují hladinu cyklosporinu. Nedoporučuje se slunění ani fototerapie.

### Dupilumab

Dupilumab (Dupixent) je plně humánní monoklonální protilátka proti α a řetězci receptoru pro interleukin 4, která blokuje signální dráhu IL-4 a IL-13 (7). Dupilumab je indikován k léčbě těžké atopické dermatitidy již u dětí od 6 měsíců věku. V České republice je Dupixent hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pa-

cientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace. Dupilumab je dále hrazen dětem od 6 let věku a dospívajícím pacientům od 12 let věku s těžkou formou atopické dermatitidy, u kterých indikovaná maximalizovaná lokální terapie a dostupné vyšší typy léčby jako fototerapie nebo balneoterapie nevedly ke kontrole onemocnění. U již léčených dětských a dospívajících pacientů pokračuje léčba dupilumabem po dovršení 18 let věku bez podmínky předchozí konvenční systémové terapie. Dupilumab lze používat v kombinaci s lokálními kortikosteroidy nebo lokálními inhibitory kalcineurinu. Doporučená iniciační dávka dupilumabu u dospělých je 600 mg (dvě injekce po 300 mg), následována dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. Dávka dupilumabu pro subkutánní podání u dětí a dospívajících je závislá na hmotnosti pacienta. Úspěšnost terapie se vyhodnotí po 16 a po 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů. Terapie bude ukončena, pokud v 16. týdnu terapie nedojde k dosažení EASI-50 (absolutní zlepšení EASI skóre ≥ 50 % oproti výchozímu stavu) a ve 24. týdnu EASI-75 (absolutní zlepšení EASI skóre ≥ 75 % oproti výchozímu stavu). Léčba bude přerušena i při výskytu nevládnutelných nežádoucích účinků a při poklesu účinnosti pod EASI-50 při dvou po sobě následujících kontrolách. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby dupilumabem patří reakce v místě vpichu, konjunktivitida, blefaritida, perorální herpes a dermatitida se zarudnutím v obličeji. Dupilumab je v dermatologii indikován také k léčbě závažné formy prurigo nodularis.

### Inhibitory Janusovy kinázy

Nejnovější léčebnou možností jsou perorálně podávané léky s malou molekulou, které působí jako inhibitory Janusovy kinázy. Janusovy kinázy (JAK) jsou enzymy, které přenášejí intracelulární signály z receptorů na povrchu buňky pro řadu cytokinů a růstových faktorů, účastnících se hematopoiezy, zánětlivých a imunitních funkcí. V intracelulární signální dráze JAK fosforylují a aktivují snímače signálů a aktivátory transkripce (STAT – signal transducer and activator of transcription), které aktivují expresi genů

v buňce. Inhibice JAK snižuje signalizaci uvnitř buňky, což vede ke snížení exprese klíčových cytokinů (např. IL-4, IL-13, IL-22, IL-31, TSLP – thymický stromální lymfopoetin), které se podílí na patogenezi atopického ekzému (8). Před zahájením a v průběhu léčby inhibitory Janusovy kinázy je nutné monitorovat krevní obraz, lipidogram, renální a jaterní parametry, vyloučit tuberkulózu, virové hepatitidy, těhotenství. Přerušeni léčby je doporučeno, pokud se u pacienta vyvine závažná infekce, sepse nebo oportunní infekce. V klinických studiích byly u pacientů léčených inhibitory Janusovy kinázy hlášeny závažné infekce virem herpes simplex, herpes zoster a pneumonie. Během léčby a bezprostředně před léčbou se nemají používat živé atenuované vakcíny. U pacientů užívajících JAK inhibitory byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy (deep venous thrombosis, DVT) a plicní embolie (PE). Léčiva z této lékové skupiny se mají u pacientů s vysokým rizikem hluboké žilní trombózy a plicní embolie používat se zvýšenou opatrností. Rizikové faktory, které mají být u pacienta vzaty v úvahu při stanovení rizika DVT/PE, zahrnují vyšší věk, obezitu, DVT/PE v anamnéze, protrombotické poruchy, používání hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční léčby, provádění větších operačních výkonů a dlouhodobou imobilizaci.

**Abrocitinib** (léčivý přípravek **Cibinqo**) patří mezi malé molekuly s perorálním podáváním, který reverzibilně a selektivně inhibuje nitrobenčnou signalizaci JAK1. Lék Cibinqo je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů kon-

venční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace. Doporučená zahajovací dávka je 100 mg nebo 200 mg jednou denně. Zahajovací dávka 100 mg jednou denně se doporučuje u pacientů s vyšším rizikem žilního tromboembolismu, závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody a malignity. Během léčby může být dávka podle snášenlivosti a účinnosti snížena nebo zvýšena. U pacientů, kteří po 24 týdnech léčby nevykazují známky léčebného přínosu, se má zvážit ukončení léčby. U pacientů léčených inhibitory CYP2C19 a CYP2C9 (např. fluvoxaminem, flukonazolem, fluoxetinem a tiklopidinem) má být doporučená dávka snížena o polovinu na 100 mg nebo 50 mg jednou denně. Souběžná léčba středně silnými nebo silnými induktory enzymů CYP2C19/CYP2C9 (např. rifampicinem, apalutamidem, efavirenzem, enzalutamidem, fenytoinem) se nedoporučuje. U pacientů užívajících přípravky zvyšující žaludeční pH (např. antacida, inhibitory protonové pumpy a antagonisty H2 receptoru) je vhodné zvážit dávku abrocitinibu 200 mg jednou denně. U pacientů se středně těžkou (eGFR 30 < 60 ml/min) poruchou funkce ledvin má být doporučená dávka abrocitinibu snížena o polovinu na 100 mg nebo 50 mg jednou denně. U pacientů s těžkou (eGFR < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin je doporučená zahajovací dávka 50 mg jednou denně. Abrocitinib je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Doporučená zahajovací dávka u pacientů ve věku 65 let nebo starších je 100 mg jednou denně.

**Baricitinib** (léčivý přípravek **Olumiant**) je selektivní a reverzibilní inhibitor JAK1 a JAK2. Je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace. Doporučená dávka baricitinibu je 4 mg jednou denně. Dávka 2 mg jednou denně je vhodná pro pacienty ve věku ≥ 75 let a může být vhodná pro pacienty s chronickými nebo recidivujícími infekcemi v anamnéze. Dávku 2 mg jednou denně lze rovněž zvážit u pacientů, u kterých bylo dosaženo trvalé kontroly aktivity onemocnění při dávce 4 mg jednou denně. Baricitinib by neměl být používán u pacientů s divertikulitidou nebo u pacientů užívajících léky zvyšující riziko gastrointestinální perforace (nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy, opioidy). Baricitinib je v dermatologii indikován také k léčbě závažné formy alopecia areata u dospělých pacientů. V klinických farmakologických studiích nevedlo souběžné podávání baricitinibu se substráty CYP3A simvastatinem, ethinylestradiolem či levonorgestrelm k žádným klinicky významným změnám ve farmakokinetice těchto léčiv.

**Upadacitinib** (léčivý přípravek **Rinvoq**) je perorální selektivní a reverzibilní inhibitor JAK. V lidských buněčných testech upadacitinib přednostně inhibuje signalizaci JAK1 nebo JAK1/3 s funkční selektivitou v porovnání s cytokinovými receptory, které přenášejí signál prostřednictvím párů JAK2. Doporučená dávka upadacitinibu je 15 mg nebo 30 mg jed-

**Tab. 1.** Shrnutí rozdílů, výhod a nevýhod systémových léčebných modalit. Převzato a mírně upraveno dle Mendes Bastose (Congress of European Academy of Dermatology and Venereology Milano 2022)

|                 | Klasická imunosupresiva (cyklosporin)                                                                                                                                                                                            | JAK inhibitory (abrocitinib, baricitinib, upadacitinib)                                                                                                                                                                                                                                           | Biologika (dupilumab, tralokinumab)                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Výhody</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ levné</li> </ul>                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ relativně bezpečné</li> <li>■ rychlý nástup účinku</li> <li>■ možné redukovat dávku u dobře odpovídajících pacientů</li> <li>■ perorální podávání</li> </ul>                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ výborný bezpečnostní profil</li> <li>■ výborná účinnost při dlouhodobém podávání</li> <li>■ nevyžadují žádné laboratorní monitorování</li> <li>■ nedochází k lékovým interakcím</li> </ul> |
| <b>Nevýhody</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ časté nežádoucí účinky: nefrotoxicita, hypertenze, třes, hypertrichóza, bolest hlavy, hyperplazie gingivy atd.</li> <li>■ lékové interakce</li> <li>■ nevhodné v těhotenství</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ laboratorní monitorování</li> <li>■ nepodávat u pacientů s tromboembolickou nemocí v anamnéze</li> <li>■ nevhodné v těhotenství</li> <li>■ případné lékové interakce</li> <li>■ black box warning (u revmatoidní artritidy, panJAK inhibitor)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ pomalejší nástup účinku</li> <li>■ nežádoucí účinky: konjunktivitida, dermatitida v oblasti</li> </ul>                                                                                     |
| <b>Děti</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ od 16 let věku</li> </ul>                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ upadacitinib od 12 let věku</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ dupilumab od 6 měsíců věku (hrazen od 6 let věku)</li> </ul>                                                                                                                               |



nou denně na základě individuálních potřeb pacienta. Upadacitinib je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace. Upadacitinib je dále hrazen dospívajícím pacientům od 12 let věku do dosažení 18 let s těžkou formou atopické dermatitidy, u kterých indikovaná maximalizovaná lokální terapie a dostupné vyšší typy léčby, jako je fototerapie nebo balneoterapie, nevedly ke kontrole onemocnění. Při léčbě upadacitinibem není nutné monitorovat renální parametry. Upadacitinib by neměl být používán u pacientů s divertikulitidou nebo u pacientů užívajících léky zvyšující riziko gastrointestinální perforace (nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy, opioidy). Expozice upadacitinibu je zvýšena při současném podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (jako jsou ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klarithromycin a grapefruit). Expozice upadacitinibu je snížena při současném podávání se silnými induktory CYP3A4 (jako jsou rifampicin a fenytoin), což může vést ke sníženému terapeutickému účinku upadacitinibu.

Další léčebnou možností středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších, kteří jsou kandidáty pro systémo-

vou léčbu, je **tralokinumab** (léčivý přípravek **Adtralza**). Tento lék zatím nemá v České republice stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Tralokinumab je plně humánní monoklonální protilátka, která neutralizuje biologickou aktivitu IL-13 blokováním jeho interakcí s receptorovým komplexem IL-13Rα/IL-4Rα. Doporučená úvodní dávka je 600 mg (4 injekce po 150 mg) následovaná dávkou 300 mg každý 2. týden subkutánní injekcí.

### Celkové kortikosteroidy

Ke zvládnutí závažné akutní exacerbace onemocnění nereagující na jinou léčbu je možné použít krátkodobě celkové kortikosteroidy. Při náhlém vysazení celkových kortikosteroidů však hrozí výrazné zhoršení AE, tzv. rebound fenomén. Doporučená maximální dávka methylprednisolonu je 0,5–1 mg/kg po dobu 1–2 týdnů, s postupným snižováním.

### Antihistaminika

Z celkově podávaných léků se také často jako doplněk léčby AE užívají antihistaminika. Nesedativní antihistaminika 2. generace mohou být přínosná k potlačení pruritu a jsou účinná v léčbě přidružených onemocnění (např. alergické rinokonjunktivitidy). Perorální sedativní antihistaminika 1. generace (např. hydroxyzin) lze využít pro jejich sedativní efekt, k potlačení pruritu a zlepšení kvality spánku.

### Antimikrobiální léčba

Systémová antibiotika by měla být nasazena jen při klinických známkách druhotné bakteriální infekce. Pouhý nález zlatého stafylokoku ve stěru z kůže není indikací k zahájení celkové antibiotické terapie. Zlatý stafylokok kolonizuje kůži až u 5 % zdravých osob a více než 90 % pacientů s AE (2). Vhodnější je využívat lokální antimikrobiální prostředky, jako jsou chlorhexidin nebo koupele s příměsí hypermanganu. Nadměrné použití lokálních antibiotik zvyšuje riziko vzniku rezistence a také kontaktní alergie.

U pacientů s ekzema herpeticatum je nutné podávat systémová antivirotika (acyklovir) intravenózně.

### Závěr

Atopický ekzém je časté chronické onemocnění, které může velmi významně ovlivňovat kvalitu života pacientů. Základem terapie i u těžkých forem AE je vhodně zvolená lokální léčba. Při nedostatečném efektu lokální terapie je nezbytné zahájit systémovou léčbu. Vzhledem k tomu, že klasická imunosupresivní systémová léčba je v některých případech kontraindikována nebo se objevují závažné nežádoucí účinky, bylo nutné hledat jiné léčebné možnosti. Díky hlubšímu porozumění patogenezi atopického ekzému byla do léčby tohoto onemocnění v posledních letech zavedena nová cílená biologická terapie a skupina perorálně podávaných léků, působících jako selektivní inhibitory Janusovy kinázy.

### LITERATURA

1. Štork J, Arenberger P, Pizinger K, et al. Dermatovenerologie. 1. vydání, Praha: Galén, 2008.
2. Paller AS, Kong KK, Seed P, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2019;143:26-35.
3. Bieber T, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis: new developments. Curr Allergy Asthma Rep. 2009;9(4):291-294.
4. Mortz C, Andersen K. New aspects in allergic contact der-

- matitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8(5):428-432.
5. A Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Sep;36(9):1409-1431.
6. Luger T, Boguniewicz M, Carr W, et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis consensus on safety and the need to allow use in infants. Pediatr Allergy Immunol. 2015;26:306-315.

7. D'Erme AM, Romanelli M, Chiricozi A. Spotlight on dupilumab in the treatment of atopic dermatitis: design, development, and potential place in therapy. Drug Design, Development and Therapy. 2017;11:1473-1480.
8. Cetkovská, P. Abrocitinib, Farmakoterapie. 2022;18(4):474-479.