

DERMATOLOGIE

Moderní léčba atopického ekzému

Nástup nových léků pro celkovou léčbu atopického ekzému představuje převratnou změnu z hlediska dlouhodobé účinnosti i bezpečnosti léčby, ale i potenciálu zasáhnout do progresu atopického pochodu a dalších komorbidit. I přes obrovský pokrok zůstává faktem, že atopický ekzém je choroba chronická, jejíž průběh je nepředvídatelný.

Atopický ekzém, synonymum atopická dermatitida (AD), je velmi častá, chronická, svědivá dermatóza s výrazným dopadem na všechny oblasti života nemocného. AD je heterogenní choroba etiopatogeneticky, ale i klinicky (morfologie projevů a jejich lokalizace, věk vzniku, průběh, reakce na léčbu). Společnými hlavními klinickými rysy pro všechny formy AD jsou **ekzém v typické lokalizaci, pruritus, xeróza a chronický průběh**. Podle WHO je prevalence u dětí 10 % a u dospělých 2–5 %, což koreluje s recentními daty z ČR – děti okolo 6 %, dospělí 2 %.

Chronický pruritus je často vnímán hůře než chronická bolest, která je u těžké AD též častá. Svědění vede k reflexu škrábání, jež poškozuje kůži, což vede k zánětu a svědění, a tak se rozbíhá bludný kruh. Intenzita pruritu je citlivým ukazatelem aktivity choroby i efektu léčby.

Atopický ekzém není alergie, většina ekzematiků se však alergicky stane

Atopický ekzém není primárně alergické onemocnění způsobené IgE mediovanou hypersenzitivitou. U cca 70 % ekzematiků však v průběhu života postupně dojde ke vzniku senzibilizace (přes narušenou kožní bariéru) a k manifestaci některého alergického onemocnění (3–4× vyšší pravděpodobnost) – „atopický ekzém otevírá dveře atopickému pochodu“.

V pozadí etiopatogeneze AD jsou tři „dys“, jež jsou vzájemně provázány: **dysfunkce kožní bariéry**, kožní a systémová **neuroimunitní dysregulace** a **dysbióza kožního mikrobiomu**. Interakcí genetických a epigenetických, zevních i vnitřních faktorů pak dochází ke klinické manifestaci AD. Mezi nejčastější spouštěče, na které je třeba zaměřit prevenci a režimová opatření, patří vysušující a dráždivé vlivy, infekce a chronické záněty, dále alergenů, potravin, stres.

Zánět u atopického ekzému má systémový charakter

Komorbidity, tedy postižení jiných orgánů či systémů u AD, souvisí více či méně se společnými úseky v patogenezi či se společnými riziky a ukazují na systémový charakter zánětu u AD. **Čím je AD závažnější, těžší, tím je riziko komorbidit vyšší**. Aktivní pátrání po komorbiditách AD je velmi žádoucí, nejen z důvodu vlivu na volbu celkového léku. **Atopické komorbidity** vznikají postupně v rámci tzv. atopického pochodu (vývoj od prostého ekzému přes vznik alergií až k autoimunitě): potravinová alergie, alergická rinokonjunktivitida, atopická keratokonjunktivitida, bronchiální astma aj. Prokázané **neatopické komorbidity** jsou povahy:

- autoimunitní, zejména u kuřáků: tyreoiditida, celiakie, chronická spontánní kopřivka, alopecia areata, vitiligo, m. Dühring, zánětlivá střevní onemocnění;
- neuropsychiatrické: zejména ADHD, úzkostné stavy, deprese, migrény;
- kožní: kontaktně iritační, alergická či proteinová dermatitida.

Atopický ekzém není jen chorobou dětí

Většina AD sice vzniká v dětství, ale více jak 20 % vzniká prvně v dospělosti. **Perzistence z dětského věku do dospělosti** je poměrně vysoká, 30–60 %. Zlepšení po pubertě je časté, AD může přejít do latentní fáze, ale dispozice je celoživotní. Dlouhodobý průběh u konkrétního jedince je ale nepředvídatelný.

Postižení kůže spojené především s všudypřítomným pruritem, jež vede k výrazným poruchám spánku s následnými psychosomatickými, psychosociálními a i ekonomickými důsledky, mají **dopad na všechny oblasti života ekzematika**. Zátěž chorobou vzrůstá se závažností ekzému, je zvyšována ještě komorbiditami a dopadá nejen na nemocného, ale i na jeho rodinu. Vzhledem k trvání od dětství přistupuje i **kumulativní celoživotní dopad** choroby, nejen proto má být léčba včasná a dostatečně účinná.

Správná volba léku je nezbytná, nikoliv postačující podmínka

Léčba se volí podle **závažnosti**: pro mírnou až středně těžkou AD bývá dostačující lokální terapie, středně těžká až těžká AD potřebuje k tomu navíc léky systémové (*tabulka 1*). Závažnost AD lze hodnotit podle aktuálního rozsahu a intenzity projevů, intenzity pruritu, dopadu na spánek a kvalitu života pacienta, reakce na dosavadní léčbu a také podle průběhu choroby. Pro objektivizaci závažnosti ekzému a též k hodnocení efektu celkové léčby se používají různá číselná skóre (EASI, Pruritus NRS, DLQI aj.). Správná volba léku je pro úspěch léčby nezbytná, nikoliv postačující podmínka, protože stejně důležitá je i **vhodná strategie léčby a adherence pacienta** k léčbě a k preventivním opatřením.

Cíle léčby – dílčí a hlavní

Cílem akutní léčby je rychlá úleva od svědění a bolesti a zlepšení či zhojení projevů ekzému. Atopický ekzém je sice zhojitelný, není ale definitivně vyléčitelný. A tak i vzhledem ke chronicitě je realistickým cílem dostat ekzém pod kontrolu a snaha tento stav udržet. Čili



Tabulka 1 **Stupňovitě schéma léčby podle závažnosti** (upraveno podle Doporučených postupů AWMF, 2023)

	Kategorie závažnosti	Závažnost podle průběhu	Léčba
1.	suchá kůže	zhojený – remise	bazální lokální terapie (emoliencia) prevence provokačních faktorů edukace
2.	mírný až středně těžký	přechodný – lze zhojit, delší remise	opatření předchozího stupně + lokální terapie s TCS/TCI*
3.	středně těžký až těžký	recidivující – lze zhojit, ale krátké remise perzistující – nelze vůbec zhojit	opatření předchozích stupňů ** + systémová terapie

* jako léčba první linie obvykle lokální kortikoidy (TCS); při intoleranci, neúčinnosti či ve zvláštních lokalizacích (např. obličej, intertriga, anogenitálně) také lokální imunomodulátory (TCI)

** může být indikována UV fototerapie, zejména u dospělých; cave: celková a lokální imunosupresiva

chorobu **stabilizovat** a **dosáhnout remise**, optimálně kompletní (= bez udržovací protizánětlivé léčby). Dalším dlouhodobým cílem je **zabránit komplikacím** – infekcím a progresi komorbidit. Těchto tří hlavních cílů lze dosáhnout lokální terapií prostřednictvím reparace kožní bariéry, tlumení zánětu a úpravy dysbiózy kožního mikrobiomu, u celkové léčby tlumením či modulací imunopatologie, což jsou dílčí cíle léčby. K jejich dosažení pomáhá i **edukace** – cílem je, aby si pacient osvojil znalosti, dovednosti a návyky, jak svou chorobu zvládat (self-managment, užitečný edukační web pro pacienty v ČR je www.atopikonline.cz).

Lokální terapie je základním pilířem léčby i pro závažný ekzém

Základem léčby AD jakékoliv závažnosti je léčba zevní, lokální. Bazální léčbu reprezentují **emoliencia**, speciální prostředky k promazávání a také prostředky k mytí kůže. Zmírňují příznaky a projevy ekzému a mají preventivní účinky ve smyslu stabilizace průběhu. Zásadními protizánětlivými léky jsou **lokální kortikoidy** a **imunomodulátory**, k doplnění se nadále používají vhodné zinkové pasty s diferentními přísadami, zejména u dětí. Protizánětlivá externa se u mírné AD používají v reaktivním režimu, u středně těžké v proaktivním režimu; využívají se strategie **kombinované, sekvenční léčby** podle fáze choroby. Zásadní je, aby se lékař naučil s těmito léky zacházet a byl schopen to naučit svého pacienta. K základnímu stupni léčby patří též edukace, pomáhá mj. zlepšit adherenci pacientů k léčbě a prevenci, a tak i výsledky léčby u atopického ekzému jakékoliv závažnosti.

Systémová terapie není jednoduchá ani běžná

Celková léčba je indikována u středně těžké až těžké AD v případě, kdy správně prováděná lokální terapie nevede k dostatečnému efektu nebo tato terapie není tolerovaná. Celková léčba je vždy zásahem do života pacienta, proto je napřed třeba ještě udělat terapeutický pokus s intenzivní, optimalizovanou lokální léčbou, případně i stacionární, lázeňskou léčbou či za hospitalizace. Dále je třeba vyloučit především závažné diferenciálnědiagnostické jednotky, jako jsou **kožní lymfomy** (CTCL) a primární imunodeficity. A individuálně **posoudit poměr rizik uvážené léčby ku prospěchu** pro daného pacienta a vše s ním detailněji prodiskutovat (shared decision making).

Pro urgentní léčbu lze krátce použít **celkové kortikoidy**, což je v kompetenci lékaře bez limitace na odbornost. Konvenční imunosupresiva nejsou vázána na centra ani na odbornost, léčbu musí ale vést lékař zkušený v léčbě těžké AD. Preskripce moderních léků je vázána na **centra biologické léčby** (seznam na webu ČDS ČLS JEP: www.derma.cz).

Staré a nové léky

První skupinu celkových léků tvoří **konvenční imunosupresiva**, jediným registrovaným pro AD je cyklosporin A, ostatní (methotrexát, azathioprin) jsou v kategorii použití off-label. Pro své nežádoucí kumulativně toxické účinky je nelze podávat dlouhodoběji, mají četné lékové interakce a vyžadují častý klinický a laboratorní monito-

ring. Pro dětskou populaci není u AD registrováno žádné konvenční imunosupresivum. Druhou skupinu tvoří moderní léky, které jsou selektivnější, cílenější, s lepší účinností a bezpečností (tabulka 2). V ČR jsou v současnosti (únor 2024) registrovány abrocitinib, baricitinib, dupilumab, lebrikizumab, tralokinumab a upadacitinib. Dupilumab je monoklonální protilátka proti IL-4 a IL-13, tralokinumab a nově lebrikizumab jsou monoklonální protilátky působící různým mechanismem proti IL-13. Ten je považován za klíčový cytokin zánětu 2. typu, s pleiotropními účinky u AD. Tato **biologika** působí selektivně, proti danému cytokinu. Abrocitinib, baricitinib a upadacitinib patří mezi **malé molekuly**, inhibují Janusovy kinázy (JAK) a zasahují širší spektrum cytokinů.



ilustrační foto: Shutterstock.com

V současnosti jsou v ČR z hlediska úhrady biologika a inhibitory JAK u dospělých až **ve 2. linii léčby**, tj. po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapii nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace, a to pouze pro nejvyšší kategorii závažnosti – **těžký ekzém**. Evropské doporučené postupy EDF kladou do jedné linie léčby biologika a malé molekuly společně s konvenčními celkovými léky. Ve většině evropských zemí je úhrada pro dospělé již od kategorie středně těžký až těžký ekzém, což odpovídá indikaci těchto léčiv podle Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Tablety nebo injekce

Volba mezi biologikem či inhibitorem JAK závisí na posouzení pacientových zdravotních specifíků (komorbidity, onkologická a infekční anamnéza, věk, tromboembolická rizika, kardiovaskulární choroby, konkomitanti medikace, gravidita, laktace), ale i pacientových preferencí (pruritus, obava z injekcí, nežádoucích účinků) a limitací (osobní, pracovní rodinné), obecně podle

Tabulka 2 *Vlastnosti biologik a malých molekul (archiv autorky)*

	Biologika – velké molekuly	JAK inhibitory – malé molekuly
Výroba	biotechnologická, nákladná	chemická, méně nákladná
Podání	injekce – s. c., i. v.	tablety – p. o.
Biologický poločas	dlouhý, aplikace à 2–4 týdny (podle léku); nutný odstup při očkování, počítí atp.	krátký, denní užití; bez nutnosti odstupu, resp. krátký
Místo působení	extracelulárně	intracelulárně
Nástup účinku	pomalejší	rychlý, včetně tlumení pruritu
Účinnost	nezávisí na dávce	závisí na dávce
Nežádoucí účinky	reakce v místě vpichu, nazofaryngitidy, herpes simplex, konjunktivitidy	nazofaryngitidy, herpes simplex/zoster, nauzea, cefalea, akneiformní erupce*
Laboratorní sledování	běžně netřeba; případně parazitární infekce	screening HIV, hepatitid, tuberkulózy; sledování – biochemie, hematologie

* zvážit risk/benefit léčby u pacientů s rizikem tromboembolie: kouření, hormonální kontracepce a substituce, obezita, malignity, imobilizace, kardiovaskulární choroby a věk nad 65 let

účinnostně bezpečnostního profilu zvažovaného léčiva. Vodítkem mohou být i **doporučené postupy** dermatologických společností S3 úrovně či doporučení podložená EBM. Situace se s výzkumem a příchodem nových skupin léčiv dynamicky mění, průběžné aktualizace Doporučených postupů Evropského dermatologického fóra (EDF) lze nalézt na <https://guidelines.edf.one//guidelines/atopic-eczema>.

Závěr

Nástup moderních léků pro celkovou léčbu atopického ekzému představuje převratnou změnu z hlediska dlouhodobé účinnosti i bezpečnosti, ale i potenciálu zasáhnout včasným zahájením do-

statečně účinné léčby (optimálně již v dětském věku) do zábrany progresu atopického pochodu a dalších komorbidit. Na obzoru jsou i nové léky lokální. Nenaplněné potřeby a očekávání pacientů se s novými léky mají šanci zlepšovat. I přes obrovský pokrok a podstatně lepší možnosti léčby zůstává faktem, že atopický ekzém je choroba chronická, jejíž průběh je nepředvídatelný. A tak je i při celkové léčbě pro dlouhodobé zvládnutí choroby pacientem důležitá edukace.

MUDr. Nina Benáková, Ph.D.

*Dermato-alerologie ImmunoFlow
Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze*