

Nové možnosti v liečbe atopickej dermatitídy: cielená liečba stredne ťažkej až ťažkej formy inovatívnymi liekmi

MUDr. Tatiana Hurtová, PhD.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

Atopická dermatitída (alebo atopický ekzém) je bežné chronické zápalové ochorenie kože, ktoré zvyčajne začína v detskom veku a u určitého percenta pacientov pretrváva až do dospelosti. Je charakterizované ekzematóznymi prejavmi a intenzívnym pruritom s vplyvom na kvalitu života pacienta. Atopická dermatitída je multifaktorové ochorenie s mnohými komorbiditami vyžadujúcimi si komplexnú liečbu. Lokálna forma liečby predlžuje remisiu pri ľahších formách ochorenia, ale pri stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitíde je často jediným riešením systémová liečba. Novodostupné inovatívne lieky s vysokou účinnosťou a priaznivým bezpečnostným profilom sú nádejou pre pacientov s ťažkými formami atopickej dermatitídy.

Kľúčové slová: atopická dermatitída, biologická liečba, JAK inhibítory

New options in the treatment of atopic dermatitis: targeted treatment of moderate to severe forms with innovative drugs

Atopic dermatitis (or atopic eczema) is common inflammatory skin disease usually starting in early childhood and in certain percentage of patients persisting well into adulthood. It is characterized by eczematous lesions and intense pruritus, affecting the quality of life of the patient. Atopic dermatitis is multifactorial disease with many comorbidities requiring complex treatment. Topical treatment is therapeutic mainstay prolonging the remission in milder forms of atopic dermatitis, but the moderate-to-severe atopic dermatitis often requires systemic treatment. New innovative drugs with high efficacy and favorable safety profile are the option for patients with severe forms of atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, biologic treatment, JAK inhibitors

Dermatol. prax, 2022;16(3):87-91

Úvod

Atopická dermatitída (AD) je chronické, heterogénne zápalové ochorenie kože definované opakovanými vzplanutiami ochorenia, ktoré sa klinicky manifestujú ako veľmi svrbivé, ekzematózne ložiská. AD má viacero klinických fenotypov a variantov v priebehu ochorenia (1). AD predstavuje častý problém najmä v rozvinutých krajinách, kde sa celoživotná prevalencia ochorenia pohybuje okolo 15 % (2). Väčšina pacientov má prvé prejavy ochorenia pred 6 rokmi života, približne u 60 % pacientov sa AD prejaví do prvého roku života (3). Pôvodné vnímanie AD ako ochorenia prevažne detského veku sa v súčasnosti posúva – u dospelých existuje vyššia prevalencia AD, než sa pôvodne predpokladalo, buď ako perzistujúca AD z detstva, alebo manifestácia *de novo* v dospelom veku (4). Ochorenie predstavuje obrovskú záťaž pre pacienta aj pre jeho rodinu a znižuje kvalitu života pacienta.

Etiopatogenéza

Atopická dermatitída je komplexné multifaktorové ochorenie, na ktorom sa podieľajú genetické vplyvy, dysregulácia imunitného systému, ako aj okolité prostredie. Najznámejším genetickým rizikovým faktorom je mutácia génu pre filagrín, štruktúrny proteín tvoriaci zložku epidermálnej bariéry. Filagrínová deficiencia je asociovaná s včasným začiatkom AD, závažnejším priebehom ochorenia a vyššou incidenciou infekcií s rizikom disseminácie. Priamym následkom defektu filagrínu je ichthyosis vulgaris s prejavmi suchej, zhrubnutej a olupujúcej sa kože, nevedie k inflamácii. Samotná filagrínová mutácia nie je dostatočná pre rozvoj AD – asi u 40 % nosičov mutácie pre filagrín sa nerozvinie AD a u pacientov s AD sa mutácia pre filagrín potvrdila asi u 50 % (5, 6, 7).

K narušeniu epidermálnej bariéry prispievajú aj ďalšie faktory. Znížená hladina ceramidov v stratum corneum prispieva k zvýšenej transepidermálnej strate vody,

zvýšené pH degraduje enzýmy podieľajúce sa na syntéze ceramidov a typickou je dysbióza mikrobiómu s nízkou diverzitou a častou kolonizáciou kože *Staphylococcus aureus*. Normálne zložky mikrobiómu kože pomáhajú potláčať kolonizáciu *S. aureus*. Abnormality kožnej bariéry pri AD (zmeny v zložení lipidov a mastných kyselín, zvýšené pH, zvýšené hladiny imunoglobulínu E) vedú aj k zvýšenému riziku mykotických infekcií. Okrem alterácií mikrobiómu tak môže dôjsť aj k dysbióze mykotickej kolonizácie kože – pomnožuje sa predovšetkým *Malassezia* s najhojnejším zastúpením v atopickej koži. Napriek plne neobjasnenému vzťahu medzi AD a mykotickými infekciami existuje korelácia medzi senzibilizáciou na *Malasseziu* a závažnosťou AD (5, 8).

Hlavnú úlohu pri AD zohráva zápalová odpoveď typu 2, okrem Th2 buniek sa uplatňujú aj ďalšie typy buniek. Chemokín TARC (thymus- and activation-regulated chemokine) je chemotaktický faktor pre Th2 bunky a vďaka jeho zvýšeným séro-

vým hladinám u pacientov s AD funguje ako biomarker – koreluje so závažnosťou ochorenia (9). Th2 cytokíny – interleukín 4 (IL-4), interleukín 5 (IL-5) a interleukín 13 (IL-13) sú spojené s prejavmi atopie – zvýšením imunoglobulínu E (IgE) a eozinofilnou odpoveďou. IL-4 je centrálny cytokín zodpovedný za diferenciáciu Th2 buniek a switch B buniek z IgG1 na IgE. IL-13 hrá úlohu pri fibrotizácii kože a pri prurite. Interleukín 5 zodpovedný za rast, diferenciáciu a migráciu eozinofilov je zvýšený u pacientov s AD (10).

JAK-STAT signálna dráha reguluje signalizáciu zápalových cytokínov a rastových faktorov. Podľa súčasných dôkazov sa dráha JAK-STAT ukazuje ako kľúčová pri etiopatogenéze AD (11), s účasťou JAK-1, JAK-2, JAK-3 a TYK2. Po väzbe ligandu na cytokínový receptor sa dve JAK izofórm (ako momodiméry alebo heterodiméry) fosforylujú, čo vedie k aktivácii STAT transkripčných faktorov, ich presunu k bunkovému jadru a regulácii cieľových génov – základný princíp fungovania je teda vnútrobunková signalizácia (5, 11). Úplné blokovanie JAK izofóriem by viedlo k závažnému imunodeficitu, preto sa v terapeutických prístupoch uplatňuje reverzibilné znižovanie aktivity špecifických izofóriem. Všetky kľúčové Th2 cytokíny – IL-4, IL-13 a IL-31 – vedú k následnej JAK-STAT signalizácii. Všetky JAK inhibítory bez ohľadu na selektivitu inhibujú JAK1 (12).

Komorbidity

Pri chronickom zápale dochádza k poškodeniu rôznych tkanív vplyvom zvýšenej expresie cytokínov, chemokínov a proteínov akútnej fázy. Pri AD zvyčajne u pacientov s včasným začiatkom ochorenia sa neskôr rozvinú ďalšie atopické ochorenia ako astma či alergická rinitída. Zápal kože môže prispievať k systémovej alergickej senzibilizácii. Faktory prispievajúce k rozvoju atopických komorbidít sú závažné ochorenie, včasný začiatok, mutácia génu pre filagrín a pozitívna rodinná anamnéza atopie (13). AD je asociovaná aj s početnými autoimunitnými a imunologicky mediovanými ochoreniami vrátane alergickej kontaktnej dermatitídy a areátnej alopecie. Stredne ťažká až ťažká AD (obrázok 1) je asociovaná s metabolickým syndrómom, diabetom, obezitou, hypertenziou, dyslipidémiou a zvýšenou kardiovaskulárnou mortalitou (14).

Obrázok 1. Stredne ťažká až ťažká atopická dermatitída u dospelého pacienta



(zdroj: archív autoriky)

Pruritus pri atopickej dermatitíde

Najvýraznejší príznak pruritus udáva viac ako 60 % pacientov s AD. Signál pre pruritus je vedený z kože cez miechu prostredníctvom pomaly vedúcich nemyelinizovaných nervových vlákien (C-vlákná). Cytokíny IL-4 a IL-13 nie sú pruritogény, ale znižujú stimulačný prah a senzibilizujú sensorické neuróny na pruritogény. IL-31 má priamy pruritogénny efekt, indukuje predĺžovanie a vetvenie neurónov (mediované cez JAK1/2 a STAT3). Vo vedení a intenzite pruritu sa uplatňuje aj dysfunkcia epidermálnej bariéry – koža u pacientov s AD má vyššie množstvo bakteriálnych proteáz a PAR2 (protease-activating receptor 2) exprimovaný na neurónoch z ganglií z dorzálnych rohov miechy spolu s mastocytmi a keratinocytmi dokážu podporovať akútny a chronický pruritus. Expresia PAR2 na neurónoch je zvýšená u pacientov s AD (15).

Svrbenie a škrabanie v noci sa podieľajú na zlej kvalite spánku u pacientov s AD. Poruchy spánku s AD sú však aj následkom ďalších faktorov – imunitného systému, cirkadiálneho rytmu cytokínov a uvoľňovania melatonínu. Prozápalové cytokíny (IL-1 β , IL-2, tumor nekrotizujúci faktor TNF- α , interferón IFN- γ a IL-6) sú zvýšené v noci a priamo súvisia so somnolenciou, zatiaľ čo protizápalové cytokíny ako IL-10 sa uvoľňujú po zobudení a môžu brániť spánku. Hladina kortizolu, a teda aj jeho protizápalový účinok, sú najnižšie

Obrázok 2. Ťažká forma atopickej dermatitídy



(zdroj: archív autoriky)

v noci, čo prispieva k zvýšenému pruritu počas spánku. Pacienti s ťažkou AD (obrázok 2) môžu mať aj celkovo nižšiu hladinu kortizolu ako následok supresie endokrinného systému (16, 17).

Liečba

Keďže AD je chronické ochorenie, dôraz sa kladie na dlhodobú liečbu so špeciálnym ohľadom na bezpečnosť liečby. Koža musí byť dôkladne vyčistená, vhodné sú neiritačné hypoalergénne čistiace prípravky, ideálne vo forme syndetov alebo vodných roztokov. Opatrné mechanické čistenie je nevyhnutné na odstránenie krúst a elimináciu bakteriálnej kontaminácie. Prípravky by mali mať pH okolo 5 – 6 zodpovedajúce fyziologickému pH kože, ale produkty s nižším pH sú vhodné na podporu kožnej bariéry. Kvalitné emolenciá oddiaľujú vzplanutie ochorenia a znižujú potrebu protizápalovej topickej liečby. Pri akútnom vzplanutí je namieste v prvej línii lokálna protizápalová liečba, nie emolenciá – pri použití na zapálenej koži môžu niekedy spôsobovať až pálenie alebo svrbenie. Asi u tretiny dospelých pacientov s AD dochádza k rozvoju kontaktnej alergie na zložky emolencií alebo senzibilizácii typu 4 na emulgátory, konzervanty a parfum. Optimálne množstvo

Obrázok 3. Lahká forma atopickej dermatitídy v predlôčnej lokalite



(zdroj: archív autorky)

emolienca je 30 gramov na deň alebo 1 kg na mesiac u dospelého pacienta (18, 19).

Efektívna lokálna liečba musí mať dostatočnú silu, dávku a musí byť správne aplikovaná. V prvej línii sa štandardne podľa odporúčaní podávajú lokálne kortikosteroidy ako protizápalová liečba. Výber kortikosteroidu závisí od veku pacienta, závažnosti ochorenia a lokality prejavov AD. Ideálna je včasná intervencia s topickými kortikosteroidmi v dostatočnom množstve s následným ošetrovaním emolienami (19, 20). Lokálne podávané kalcineurínové inhibítory (TCI) sa vyznačujú veľmi dobrými protizápalovými a antipruriginóznymi vlastnosťami bez rizika možných vedľajších účinkov pozorovaných pri liečbe lokálnymi kortikosteroidmi. TCI sú vhodné na oblasti s citlivou kožou, oklúziou a na dlhodobú liečbu (21). Podľa doterajších dát nie je pri liečbe zvýšené riziko lymfómu, malignity alebo kožných nádorov, ale odporúča sa preventívne fotoprotekcia (22). Lokálne inhibítory fosfodiesterázy 4 sú v klinických skúšaní účinné v liečbe stredne ťažkej až ťažkej AD, najviac dát je v súčasnosti dostupných ku krisaborolu, ktorý bol skúšaný u pacientov od dvoch rokov veku s ľahkou (obrázok 3) až stredne ťažkou AD (18, 23, 24).

Indikácia na systémovú liečbu

Systémová liečba AD je vhodná pri nedostatočnej kontrole symptómov a príznakov ochorenia napriek dostatočnej lokálnej liečbe. Podľa aktuálnych európskych smerníc z roku 2022 je kandidátom na systémovú liečbu pacient s vysokým kompozitným skóre ako SCORAD > 50 alebo pacient klinicky neodpovedajúci na adekvátnu lokálnu liečbu alebo pacient s obmedzeniami v dôsledku AD v bežnom každodennom živote napriek adekvátnej liečbe (23). Pred začiatkom systémovej liečby treba vylúčiť

najvýznamnejšie diferenciálne diagnózy ako kožný T- bunkový lymfóm a primárne imunodeficientné syndrómy (25).

Systémová imunosupresia

Hlavný účinok systémovej imunosupresívnej liečby je zníženie počtu zápalových buniek a expresie prozápalových cytokínov. Vďaka terapeutickému účinku širokospektrálne pôsobiacej imunosupresie je zrejme, že pri AD zohrávajú úlohu T bunky. V súčasnosti sa od využitia systémovej imunosupresie (kortikosteroidy, mykofenolát mofetil, cyklosporín, metotrexát a azatioprín) podľa medzinárodných smerníc ustupuje, sú indikované u pacientov, kde sú iné lieky kontraindikované alebo potrebujú okamžitú úľavu pri akútnom vzplanutí ochorenia (5, 23).

Cyklosporín

Účinok cyklosporínu je dosiahnutý inhibíciou aktivácie a proliferácie T buniek cez blokovanie tvorby cytokínov prostredníctvom NFAT (nuclear factor of activated T-cell). Má rýchly nástup účinku a v priamych porovnávacích skúšaní preukázal vyššiu účinnosť než metotrexát, prednizolón, UVA a UVB (26). Štandardná dávka u dospelých je 2,5 – 5 mg/kg hmotnosti denne rozdelená do dvoch dávok, pri akútnom vzplanutí sa krátkodobo môžu podať 4 – 5 mg/kg hmotnosti denne, pri udržiavacej liečbe sa dávka pohybuje v rozmedzí 2,5 – 3 mg/kg hmotnosti denne. Dlhodobé užívanie cyklosporínu až počas jedného roka je možné na základe viacerých klinických skúšaní, ich limitáciou je však vysoká miera výskytu vypadnutia pacientov zo štúdie a otvorený dizajn. Cyklosporín by sa nemal kombinovať s UVA a UVB, je možné ho zvážiť na liečbu tehotných pacientok so závažnou formou AD (23, 26).

Systémové kortikosteroidy

Napriek ich častému využívaniu v klinickej praxi existuje len zopár klinických skúšaní so systémovými kortikosteroidmi u dospelých a detských pacientov. Nenavádzujú dlhodobú remisiu, častý je rýchly rebound a majú signifikantne nižšiu účinnosť než cyklosporín. Pri akútnom vzplanutí sa zvyčajne používa dávka 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti denne. Systémové kortikosteroidy majú nepriaznivý pomer rizika a benefitu v dlhodobej liečbe AD a aktuálne

európske smernice neodporúčajú ich používanie u pacientov s AD (23, 27).

Dupilumab

Dupilumab je plne humánna IgG4 monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na α -podjednotku receptora IL-4, ktorý je súčasťou receptorového komplexu pre IL-4 a IL-13. Liečba dupilumabom má signifikantný účinok pri hodnotení závažnosti pomocou skóre EASI (Eczema Area and Severity Index), IGA (Investigator's Global Assessment) a SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), ako aj pri zmiernení pruritu. U dospelých pacientov s AD je štandardná dávka 600 mg subkutánne nasledovaná udržiavacou dávkou 300 mg každý druhý týždeň, u adolescentov je dávka podľa hmotnosti 300 mg každé dva týždne pri hmotnosti nad 60 kg a 300 mg každé 4 týždne alebo 200 mg každé dva týždne pri hmotnosti od 15 do 60 kg. V niektorých krajinách je už dupilumab dostupný aj pre detských pacientov vo veku od 6 rokov. Dáta o účinnosti dupilumabu sú dostupné aj pre ďalšie ochorenia so zápalovou odpoveďou typu 2 (stredne ťažká až ťažká astma, eozinofilná ezofagitída, chronická rinosinitída s nazálnymi polypmi). Dupilumab je zvyčajne veľmi dobre tolerovaný, najčastejší nežiaduci účinok je konjunktivitída mierneho až stredného stupňa závažnosti s dobrou odpoveďou na lokálnu liečbu s protizápalovými očnými kvapkami. Pri kombinovanej liečbe sa dajú s dupilumabom použiť lokálne kortikosteroidy, lokálne kalcineurínové inhibítory a fototerapia (23, 28, 29).

Tralokinumab

Tralokinumab je plne humánna vysokoafinitná monoklonálna IgG4 protilátka proti IL-13 schválená Európskou liekovou agentúrou (EMA). V klinických skúšaní bola podávaná dávka 300 mg tralokinumabu oproti placebo každé dva týždne. Odporúčaná dávka je 600 mg v úvode s následným podávaním 300 mg každé dva týždne; u pacientov s dosiahnutím čistej kože po 16 týždňoch môže byť zväznený dávkovací interval každé štyri týždne. Podľa výsledkov z klinických skúšaní má tralokinumab nižšiu mieru výskytu očných komplikácií v porovnaní s dupilumabom. Je možná kombinovaná liečba s lokálnymi kortikosteroidmi, kalcineurínovými inhibítormi a fototerapiou (23, 30).

Tabuľka. Prehľad inovatívnej liečby pre atopickú dermatitídu (dostupnosť liekov je uvedená v čase vzniku článku)

	Dupilumab	Baricitinib	Upadacitinib	Abrocitinib
Indikácia	liečba stredne závažnej až závažnej atopickej dermatitídy (atopického ekzému) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov a starších; liečba závažnej atopickej dermatitídy atopického ekzému) u detí vo veku od 6 do 11 rokov	liečba stredne ťažkej až ťažkej AD u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu	liečba stredne ťažkej až ťažkej AD u dospelých a dospievajúcich (≥ 12 rokov), ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu	liečba stredne ťažkej až ťažkej AD u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu
Typ lieku	monoklonálna protilátka	JAK inhibítor	JAK inhibítor	JAK inhibítor
Mechanizmus účinku	väzba na spoločnú podjednotku receptora pre IL-4 a IL-13	selektívny a reverzibilný inhibítor JAK1 a JAK2	selektívny a reverzibilný inhibítor JAK1	selektívny a reverzibilný inhibítor JAK1
Dávkovanie	Dospelí: úvodná dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie), po ktorej nasleduje dávka 300 mg podávaná každý druhý týždeň Dospievajúci (vo veku 12 až 17 rokov) hmotnosť menej ako 60 kg: úvodná dávka 400 mg, nasledujúce dávky 200 mg každý druhý týždeň; hmotnosť 60 kg a viac: úvodná dávka 600 mg, nasledujúce dávky 300 mg každý druhý týždeň; Deti vo veku od 6 do 11 rokov: hmotnosť 15 kg až 60 kg: úvodná dávka 300 mg (jedna 300 mg injekcia) v 1. deň, po ktorej nasleduje 300 mg na 15. deň, nasledujúce dávky 300 mg každé 4 týždne; hmotnosť 60 kg a viac: úvodná dávka 600 mg, nasledujúce dávky 300 mg každý druhý týždeň	4 mg raz denne; dávka 2 mg raz denne je vhodná pre pacientov vo veku ≥ 75 rokov a môže byť vhodná aj pre pacientov s chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze; o dávke 2 mg raz denne môžeme tiež uvažovať u pacientov, ktorí dosiahli trvalú kontrolu aktivity ochorenia s dávkou 4 mg raz denne a sú vhodní na znižovanie dávky	15 mg alebo 30 mg jedenkrát denne na základe individuálneho stavu pacienta; u pacientov s vysokou záťažou ochorenia a pacientov s nedostatočnou odpoveďou na 15 mg jedenkrát denne je vhodná dávka 30 mg jedenkrát denne; na udržiavaciu liečbu sa má zväziť najnižšia účinná dávka. U pacientov vo veku ≥ 65 rokov je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne. Dospievajúci (vo veku od 12 do 17 rokov) s hmotnosťou najmenej 30 kg – je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne	Odporúčaná začiatková dávka je 200 mg jedenkrát denne. Začiatková dávka 100 mg jedenkrát denne sa odporúča pre pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Počas liečby sa dávka môže znížiť alebo zvýšiť na základe znášanlivosti a účinnosti. Na udržiavaciu liečbu sa má zväziť najnižšia účinná dávka. Maximálna denná dávka je 200 mg.
Hodnotenie odpovede	po 16 týždňoch	po 8 týždňoch	po 12 týždňoch	po 24 týždňoch
Dostupnosť (úhrada ZP) na Slovensku	áno	áno	ešte nie (schválenie EMA, FDA)	ešte nie (schválenie EMA, FDA)

AD - atopická dermatitída

JAK inhibítory

Malé molekuly JAK inhibítorov (inhibítorov Janusových kináz) cielia na downstreamovú signalizáciu viacerých prozápalových cytokínov. Ich účinok je na pomedzí biologík blokujúcich špecifické extracelulárne molekuly a konvenčných imunosupresív. Výhodou je perorálne podávanie s možnosťou rýchleho odbúrania lieku. Podstatou účinku je väzba na JAK väzobné miesto pre adenosíntrifosfát, zabránenie fosforylácie a inhibícia signalizácie (5, 31). Keďže sú rozličné dráhy mediovane rozličnými izoformami, JAK inhibítory s rôznou selektivitou pre izoformy majú rôzny efekt na zápalovú odpoveď a homeostatické procesy.

Abrocitinib

Abrocitinib je perorálny JAK1 selektívny inhibítor s potvrdenou účinnosťou na stredne ťažkú až ťažkú formu AD u dospelých pacientov. Je dostupný v dvoch dávkach, 100 a 200 mg. Počas liečby sa odporúča monitoring diferenciálneho krvného obrazu, hemoglobínu a lipidov. Počas klinických skúšaní boli pozorované s dávkou spojené vedľajšie účinky ako nauzea, bolesť hlavy a akné. Pred liečbou by mal byť vyšetrený RTG hrudníka, hladina kre-

atínfosfokinázy a skrining na tuberkulózu, hepatitídu B a C a HIV (23, 32).

Baricitinib

Baricitinib je perorálny selektívny JAK1 a JAK2 inhibítor na liečbu stredne ťažkej až ťažkej AD u dospelých pacientov. V klinických skúšaníach bola preukázaná účinnosť v dávkach 2 mg a 4 mg raz denne. Medzi najbežnejšie nežiaduce účinky patrí zvýšenie LDL cholesterolu, infekcie horných dýchacích ciest a bolesť hlavy; akné má nižšiu mieru výskytu v porovnaní s ostatnými JAK inhibítormi. Pred liečbou by mal byť vyšetrený RTG hrudníka, hladina kreatínfosfokinázy a skrining na tuberkulózu, hepatitídu B a C a HIV (23, 33).

Upadacitinib

Upadacitinib je perorálny selektívny JAK1 inhibítor na liečbu dospelých pacientov a adolescentov (≥ 12 rokov) so stredne ťažkou až ťažkou AD. Upadacitinib je dostupný v dávke 30 mg alebo 15 mg denne (nižšia dávka je vhodná pre pacientov nad 65 rokov a pacientov od 12 – 17 rokov veku s hmotnosťou nad 30 kg). Okrem AD sa využíva v liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej

spondylitídy. Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce účinky patria infekcie horných dýchacích ciest a akné. Pred liečbou by mal byť vyšetrený RTG hrudníka, hladina kreatínfosfokinázy a skrining na tuberkulózu, hepatitídu B a C a HIV (23, 34). Prehľad inovatívnej liečby pre AD uvádza tabuľka.

Záver

Terapeutické možnosti liečby predovšetkým ťažkej formy atopickej dermatitídy sa za krátky čas zásadne zmenili. Inovatívne lieky umožňujú efektívnu a bezpečnú liečbu s dosiahnutím kontroly nad ochorením, zníženia počtu vzplanutí, zmiernenia pruritu a zlepšenia kvality života a predstavujú zásadný prelom pre pacientov aj pre dermatológov.

Konflikt záujmov: Autorka bola prednášajúca a/alebo investigátor klinického skúšania pre Amgen, AbbVie, Celgene, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Leo Pharma, Pfizer, Sanofi, UCB.

Literatúra

- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):1.
- Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest Dermatol. 2014;134(6):1527-1534.

3. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-1122.
4. Abuabara K, Yu AM, Okhovat JP, et al. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy*. 2018;73(3):696-704.
5. Bieber T, Paller AS, Kabashima K, et al. Atopic dermatitis: pathomechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *JEADV*. 2022;36(9):1432-1449.
6. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, et al. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):689-693.
7. Baurecht H, Irvine AD, Novak N, et al. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1406-1412.
8. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the skin and gut in atopic dermatitis (AD): understanding the pathophysiology and finding novel management strategies. *J Clin Med*. 2019;8(4):444.
9. Shimada Y, Takehara K, Sato B. Both Th2 and Th1 chemokines (TARC/CCL17, MDC/CCL22, and Mig/CXCL9) are elevated in sera from patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2004;34(3):201-208.
10. Berger A. Th1 and Th2 response: what are they? *BMJ*. 2000;321(7258):424.
11. He H, Guttman-Yassky E. JAK inhibitors for atopic dermatitis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(2):181-192.
12. Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T. Selective JAK1 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: focus on upadacitinib and abrocitinib. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(6):783-798.
13. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, et al. New insights into the phenotypes of atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46-55.
14. Shalom G, Dreiherr J, Kridin K, et al. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of 116 816 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1762-1767.
15. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci*. 2003;23(15):6176-6180.
16. Geiger SS, Fagundes CT, Siegel RM. Chrono-immunology: progress and challenges in understanding links between the circadian and immune systems. *Immunology*. 2015;146(3):349-358.
17. Fukuda H, Suzuki T, Saotome A, et al. Efficacy of inpatient treatment for atopic dermatitis evaluated by changes in serum cortisol levels. *J Dermatol*. 2013;40(1):43-47.
18. Wollenberg A, Zäch-Christen S, Paul C, et al. EFTAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol*. 2020;34(12):2717-2744.
19. Dinkloh A, Worm M, Geier J, et al. Contact sensitization in patients with suspected cosmetic intolerance: results of the IVDK 2006-2011. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1071-1081.
20. Eichenfield LD, Hanifin JM, Beck LA, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003;111(3):608-616.
21. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):351-368.
22. Thaci D, Salgo R. Malignancy Concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(1):52-56.
23. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-1431.
24. Yang H, Wang J, Zhang X, et al. Application of topical phosphodiesterase4 inhibitors in mild to moderate atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(5):585-593.
25. Stadler PC, Renner ED, Milner J, et al. Inborn error of immunity or atopic dermatitis: when to be concerned and how to investigate. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1501-1507.
26. Roekvisch E, Spuls PI, 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(2):429-438.
27. La Rosa M, Musarra I, Ranno C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of systemic flunisolide in the treatment of children with atopic dermatitis. *Curr Ther Res*. 1995;56:720-726.
28. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of Dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-2348.
29. Wollenberg A, Ariens L, Thureau S, et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab: clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1778-1780.e1.
30. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021;184(3):437-449.
31. Virtanen AT, Haikarainen T, Raivola J, et al. Selective JAKinbs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs*. 2019;33(1):15-32.
32. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE)REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2021;86(1):02343-4.
33. Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and safety of Baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(12):1333-1343.
34. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (MEASURE-UP 1 and MEASURE-UP 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151-2168.

MUDr. Tatiana Hurtová, PhD.

Dermatovenerologická klinika, JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
tpecova@gmail.com