

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Atopická dermatitida a pokroky v léčbě

Atopic dermatitis and progress in therapy

Lucie Krymová

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Jana Rathouská, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2019

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala PharmDr. Janě Rathouské, Ph.D., za vedení mé diplomové práce, za odborný dohled, a také za její podporu, trpělivost, rady, nejen při vypracování této diplomové práce.

Dále bych chtěla poděkovat celé své rodině za podporu, empatii, a především trpělivost během mého pětiletého studia.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 2. května 2019

Krymová Lucie

ABSTRAKT

Atopická dermatitida je multifaktoriální chronické zánětlivé onemocnění, které patří mezi jedno z nejčastějších kožních onemocnění. Prevalence je poměrně vysoká a stále roste. Dříve byla atopická dermatitida považována za onemocnění především dětského rázu, dnes se zvyšuje prevalence i u dospělých pacientů. Atopická dermatitida je chronické nevyléčitelné onemocnění s významným negativním dopadem na život pacientů. Negativní dopad na kvalitu života vede často k nedostatečné adherenci pacientů ke standardnímu léčebnému postupu, z čehož plyne nutnost kombinovat různé terapie v oblasti komplementární a alternativní medicíny. I když stále není k dispozici dostatek dat k vytvoření závěru, že adjuvantní terapie jsou účinné v konvenčním smyslu, existují již slibné výsledky, které naznačují, že tyto terapeutické strategie by mohly být v léčbě tohoto onemocnění určitou alternativou.

I když mírné a střední formy onemocnění mohou být dobře kontrolovány použitím zevní léčby, jako jsou změkčovadla, topické kortikosteroidy a lokální inhibitory kalcineurinu, léčba těžké atopické dermatitidy je stále obrovskou výzvou. Systémová léčba kortikosteroidy je v mnoha případech poměrně účinnou léčbou, ale nedá se využívat dlouhodobě kvůli četným nežádoucím účinkům. Podobně je tomu v případě léčby imunosupresivy.

V posledních letech došlo k významnému pokroku ve specifikaci patogeneze samotného onemocnění. Díky tomu se neustále vyvíjejí nová léčiva, která jsou zaměřena na dané mediátory zánětu – biologická léčiva. Jde nejčastěji o rekombinantní monoklonální protilátky namířené proti různým mediátorům zánětu. Nejčastěji proti interleukinům a proti imunoglobulinu E. Většina monoklonálních protilátek je stále předmětem rozsáhlých klinických studií.

Klíčová slova: Atopie, alergie, atopická dermatitida, biologická léčiva, rekombinantní monoklonální protilátky

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a multifactorial chronic inflammatory disease which is one of the most common skin diseases. The prevalence is relatively high and is still growing. In former times, atopic dermatitis was considered primarily a childhood disease but today, the prevalence is increasing in adult patients too. Atopic dermatitis is a chronic incurable disease with a significant negative impact on patients' lives. The negative impact on the quality of life often leads to a lack of adherence of these patients to the standard treatment procedure, which implies the need to combine different therapies in the field of complementary and alternative medicine. While there is still not enough data available to conclude that adjuvant therapies are effective in the conventional sense, there are already promising results that suggest that these therapeutic strategies might be an alternative to treating this disease.

Although mild and moderate forms of disease can be well controlled using external treatments, such as emollients, topical corticosteroids, and local calcineurin inhibitors, the treatment of severe atopic dermatitis is still a major challenge. Systemic treatment with corticosteroids is a relatively effective treatment in many cases, but cannot be used for a long time due to numerous side effects. And treatment with immunosuppressants has similar problems.

In recent years, significant progress has been made in specifying the pathogenesis of the disease itself. As a result, new drugs are constantly being developed that target the inflammatory mediators involved - biological drugs. Most often, there are recombinant monoclonal antibodies directed against various mediators of inflammation. Most often against interleukins, and against immunoglobulin E. Most monoclonal antibodies are still a subject of extensive clinical studies.

Keywords: Atopy, allergy, atopic dermatitis, biological drugs, recombinant monoclonal antibodies

ZADÁNÍ A CÍL PRÁCE

Hlavním cílem diplomové práce je shrnout poznatky o atopické dermatitidě a vytvořit přehled dosud známé a používané terapie, včetně nových možností léčby, se zaměřením na mediátory zánětu. Nedílnou součástí práce je zpracování patofyziologie onemocnění, klinických projevů, epidemiologie a komplikací. Díky významnému pokroku ve specifikaci patogeneze onemocnění jsou neustále vyvíjena nová léčiva, která jsou zaměřena na konkrétní mediátory zánětu. Předkládaná práce rovněž poskytuje jistý souhrn těchto možností moderní léčby atopické dermatitidy.

POUŽITÉ ZKRATKY

AD	atopická dermatitida
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder, porucha pozornosti s hyperaktivitou
AE	atopický ekzém
AMP	Antimicrobial Peptides, antimikrobiální peptidy
AZA	azathioprin
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CsA	cyklosporin A
CRTH2	receptor pro prostaglandin D2
GM-CSF	Granulocyte–Macrophage Colony–Stimulating Factor, faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů
DAMP	Damage-Associated Molecular Patterns, molekulární vzory asociované s poškozením
D2	dopaminový receptor
DNA	Deoxyribonucleic Acid, deoxyribonukleová kyselina
ECP	Eosinophil Cationic Protein, eozinofilní kationický protein
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FcεRI	vysokoafinitní receptor na povrchu žírných buněk
FDA	Food and Drug Administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
FKBP	intracelulární protein makrofilin-12
FLG	filaggrin
HVLP	hromadně vyráběný léčivý přípravek
IgE	imunoglobulin E
IgG	imunoglobulin G
INF	interferon

INF- γ	interferon gamma
IL	interleukin
ILC	Innate Lymphoid Cells, přirozené lymfoidní buňky
i.m.	intramuskulární
IS	imunitní systém
IVLP	individuálně vyráběný léčivý přípravek
JAK	Janus Kinase, Janus kináza
KOR	Kappa Opioid Receptors, κ -opioidní receptory
LP	léčivý přípravek
LTP	Lipid Transfer Protein
MBP	Major Basic Protein, hlavní bazický protein
MMF	mykofenolát mofetil
6-MP	6-merkaptopurin
6-MMP	6-methylmerkaptopurin
MOR	Mí Opioid Receptors, μ -opioidní receptory
MTX	methotrexát
NBUVB	Narrowband Ultraviolet B Phototherapy, úzkospektré ultrafialové záření
NK1	neurokinin 1
NKR	Neurokinin Receptor, neurokininový receptor
NMF	Natural Moisturizing Factor, přirozený hydratační faktor pokožky
NÚ	nežádoucí účinky
PAMP	Pathogen-Associated Molecular Pattern, molekulární vzory asociované patogenem
PDE4	Phosphodiesterase 4, fosfodiesteráza 4
PUVA	Psoralen And Ultraviolet A Phototherapy, fototerapie kombinující psoralen a ultrafialové záření A
RA	revmatoidní artritida

RCT	Randomised Controlled Trial, randomizovaná klinická studie
PRRs	Pattern Recognition Receptors, receptory rozpoznávající vzory
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis, nástroj pro zjišťování závažnosti onemocnění AD
SP	Substance P
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription, protein, který má duální roli přenašečů signálů a transkripčních faktorů
SUP	Selective Phototherapy, selektivní ultrafialová fototerapie
Tc	Cytotoxic T cell, cytotoxické T lymfocyty
TCI	inhibitory kalcineurinu
TCS	lokální kortikosteroidy
6-TGN	6-thioguanin
Th1	Th1 cell, subpopulace pomocných T lymfocytů
Th2	Th2 cell, subpopulace pomocných T lymfocytů
Th17	Th17 cell, subpopulace pomocných T lymfocytů
TLR	Toll-like receptor, buněčné receptory
TNF	Tumor Necrosis Factor, tumor nekrotizující faktor
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alfa, tumor nekrotizující faktor α
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin, thymový stromální lymfopoetin
TYK2	Tyrosine Kinase 2, tyrosin kináza 2
ung.	Unguentum, mast
UV	Ultraviolet, ultrafialové záření
UVA	Ultraviolet A, ultrafialové záření A
UVB	Ultraviolet B, ultrafialové záření B

Obsah

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	5
ZADÁNÍ A CÍL PRÁCE	6
POUŽITÉ ZKRATKY	7
1. ÚVOD	12
2. TEORETICKÁ ČÁST	14
2.1 Atopie vs. alergie	15
2.1.1 Alergie	15
2.1.2 Hypersenzitivita	15
2.1.3 Atopie	16
2.2 Alergická reakce I. typu	17
2.2.1 Mechanismus vzniku alergické reakce I. typu	17
2.2.2 Imunopatogeneze alergického zánětu	18
2.2.3 Alergeny	19
2.2.4 Role střevní mikrobioty	21
2.3 Histologie, morfologie kůže	24
2.3.1 Epidermis – pokožka	24
2.3.2 Dermis – škára	27
2.3.3 Tela subcutanea – podkožní vazivo	27
2.3.4 Kožní adnexa	28
2.4 Imunologie kůže	29
2.4.1 Kůže jako orgán imunity	29
2.4.2 Přirozená mikrobiota kůže	31
2.4.3 Humorální obranné mechanismy	32
2.5 Atopický ekzém	33
2.5.1 Definice	33
2.5.2 Epidemiologie	33
2.5.3 Etiologie, patogeneze	34
2.5.4 Klinický obraz	35
2.5.5 Komorbidity	39
2.5.6 Diagnostika	40
2.5.7 Komplikace	41
2.6 Farmakoterapie	43
2.6.1 Zásady léčby u dermatitid	43
2.6.2 Léčba zevní	44
2.6.3 Léčba fyzikální	50
2.6.4 Léčba celková	53
2.6.5 Prevence, režimová, dietní opatření	58
2.6.6 Psychoterapie	61
2.6.7 Komplementární léčba	62

2.7	Nové možnosti léčby atopické dermatitidy	64
2.7.1	Inhibitory kalcineurinu	64
2.7.2	Kalcitriol	65
2.8	Nová biologická léčiva	66
2.8.1	Inhibitory PDE4	66
2.8.2	Inhibitory JAK-kinázy	68
2.8.3	Anti IL-4/anti IL-13 terapie	70
2.8.4	Anti IL-12/anti IL-23 terapie	73
2.8.5	Anti IL-22 terapie	74
2.8.6	Anti IL-17A terapie	75
2.8.7	Anti IL-31/anti IL-31 receptor terapie	75
2.8.8	Anti IL-5 terapie	76
2.8.9	Antagonisté thymového stromálního lymfopoetinu	77
2.8.10	Antagonisté receptoru prostaglandinu D2	77
2.8.11	Anti IgE terapie	78
2.8.12	Antagonisté receptoru neurokininu 1	80
2.8.13	Agonisté opioidního receptoru	81
2.9	Kazuistiky	83
2.9.1	Kazuistika č.1	83
2.9.2	Kazuistika č.2	86
3.	SOUHRNNÁ DISKUZE A SHRUTÍ	87
4.	ZÁVĚRY	92
5.	SEZNAM TABULEK	94
6.	SEZNAM OBRÁZKŮ	94
7.	POUŽITÁ LITERATURA	95

1. ÚVOD

Kůže je důležitou membránou, která chrání organismus před pronikáním škodlivých vlivů z vnějšího prostředí. Není ale jen pasivní membránou, jde také o plnohodnotný imunitní orgán. V kůži proto nalézáme buňky přirozené imunity, které jsou vybaveny schopností identifikovat signály nebezpečí a poškození, jsou schopny iniciovat obrannou reakci. Pokud imunitní systém kůže nepracuje, jak by měl – fyziologicky, dochází k patologickým reakcím, často i na běžné podněty, např. alergenů, což se může projevit právě na kůži.

Onemocnění kůže patří dnes mezi velmi častá onemocnění s velkým množstvím příčin. Kožní onemocnění se dle závažnosti mohou dělit na onemocnění s mírným průběhem, která jsou často snadno kontrolovatelná vhodně zvolenou léčbou, až po ta závažná, která často nemají vhodnou farmakoterapii.

Atopický ekzém (AE), nazývaný také atopická dermatitida (AD), je chronické pruritické kožní onemocnění se širokým spektrem klinických projevů. V důsledku rostoucí prevalence atopických poruch ve vyspělých zemích dochází postupně ke zvyšování nákladů na zdravotní péči a kvalita života postižených pacientů je významně snížena chronickými ekzematózními lézemi, svěděním, narušením spánkového rytmu dietními omezeními a psychosociálními postiženími.

Termíny „dermatitida“ a „ekzém“ jsou dnes považovány za synonyma. Termín „atopický“ označuje časté spojení s atopií a potřebu oddělit toto kožní onemocnění od jiných forem ekzémů, jako je např. seboroická dermatitida, alergická kontaktní dermatitida, dyshidrotická dermatitida a ekzémy vyvolané podáním některých léků. Tyto formy ekzému mají jiné příčiny a odlišné vzorce.

Léčba atopické dermatitidy je v mnohých případech poměrně nesnadný úkol. Každý pacient je individuální, má individuální průběh onemocnění, neexistuje žádný univerzální návod léčby, který by se dal použít na každého jedince s kýženými výsledky.

Řada randomizovaných klinických studií prokázala výrazný efekt emoliencií a také léčiv ze skupiny lokálních kortikosteroidů. Při vážnějším průběhu onemocnění

máme dosud k dispozici systémově působící kortikosteroidy a imunosupresiva, jejichž použití je limitováno častými nežádoucími účinky a možností pouze krátkodobé léčby.

Hledání nových možností léčby atopické dermatitidy, případně nežádoucích účinků, které by limitovaly její použití, vyžaduje poznání patogeneze tohoto onemocnění. Předkládaná diplomová práce shrnuje poznatky jak o samotné patogenezí onemocnění, tak o dosud známé i využívané terapii, včetně nových možností léčby se zaměřením na mediátory zánětu.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Atopie vs. alergie

2.1.1 Alergie

Alergie je klinická reakce přecitlivělosti, která je navozena imunologickými mechanismy (astma, atopická dermatitida, potravinová alergie a spousta dalších). Jde o zesílenou - přecitlivělou reakci na jinak fyziologické podněty, na antigeny z vnějšího prostředí. Funkcí imunitního systému (IS) je přiměřeně reagovat na vnější podněty - antigeny. Pokud IS funguje fyziologicky, je vše v pořádku, pokud reaguje patologicky - nepřiměřeně na běžné antigeny z vnějšího prostředí, hovoříme o alergii. O autoimunitním onemocnění lze hovořit, pokud přehnaná reakce poškozuje vlastní organismus. Imunopatologické reakce dělíme do čtyř typů na základě jejich společných rysů dle Coombse a Gella. (Dítě et al., 2007; Chapel et al., 2018; Krejsek, 2016)

Alergická onemocnění obecně představují v moderním světě velmi rozsáhlý problém. Tato onemocnění postihují značné množství populace. Alergický zánět patří mezi imunopatologická onemocnění s výrazným podílem IgE (imunoglobulin E) protilátek. Nejrozšířenější léčbou je farmakoterapie, která zahrnuje antihistaminika, antileukotrieny, sympatomimetika, methylxantiny a další. U závažnějších případů se využívá farmakoterapie glukokortikoidy, případně léčba biologická. (Dítě et al., 2007; Krejsek, 2016)

2.1.2 Hypersenzitivita

Hypersenzitivitu můžeme definovat jako nepříznivou klinickou reakci přecitlivělosti na antigen (alergen). Přecitlivělost je většinou zprostředkována pomocí IgE protilátek, případně jinými mechanismy, jako jsou imunokomplexy s IgG (imunoglobulin G), nebo s lymfocyty T. (Dítě et al., 2007)

2.1.3 Atopie

Za příčinu atopie nejsou považovány primárně antigeny, ale zejména odlišná reaktivita atopiků. Atopie je forma alergického mechanismu, který podmiňuje vznik nejtypičtějších alergických chorob, jako je senná rýma, astma a ekzém. Atopici jsou jedinci, kteří mají sklon k alergiím, které se nejvíce projevují příznaky na kůži, ekzémem. Atopie je tedy sklon k přehnané protilátkové odpovědi, která je zprostředkována protilátkami IgE. Jedná se o dědičný sklon k nadměrné tvorbě protilátek typu IgE, resp. o predispozici k rozvoji alergie. U atopických osob se mohou klinické symptomy rozvinout, u některých ne. (Dítě et al., 2007; Chapel et al., 2018)

2.2 Alergická reakce I. typu

2.2.1 Mechanismus vzniku alergické reakce I. typu

Alergická reakce I. typu typicky začíná náhlým a prudkým nástupem. Jedná se o projev specifické imunity, která je typická přesným rozpoznáním všech cizorodých antigenů a imunologickou pamětí. Imunologická paměť umožňuje lidskému organismu po opětovném setkání s alergenem reagovat rychleji a účinněji. Tato časná alergická reakce je způsobena vazbou antigenu (alergenu) na IgE, který se nachází na povrchu žírné buňky. Žírná buňka je aktivována vazbou, která vzniká. Na specifické imunitní reakci se podílejí lymfocyty. T lymfocyty jsou buňky, které se dostávají z kostní dřeně do thymu, kde dozrávají, následně jsou vyplaveny do krve a usazují se v lymfatických orgánech. T lymfocyty jsou odpovědné za specifickou imunitu. B lymfocyty jsou buňky, které během svého dozrávání neprocházejí thymem. Po jejich přeměně na plazmatické buňky produkují protilátky – imunoglobuliny. (Nečas, 2006)

Lymfocyty typu T i B mají na svém povrchu receptor, který rozpoznává daný antigen. Po navázání antigenu na receptor dojde k pomnožení – proliferaci buněk. Z T lymfocytů se vyvíjí pomocné (Th) lymfocyty, cytotoxické lymfocyty (Tc), z B lymfocytů plazmatické buňky produkující protilátky. Další část lymfocytů se vyvíjí v buňky paměťové, které jsou zodpovědné za sekundární imunitní reakci při opětovném setkání s antigenem. Po kontaktu s daným alergenem se objevují klinické příznaky, proto se reakce prvního typu nazývá časná. U atopiků je zvýšená tvorba protilátek IgE způsobena nejen vlivem zevního prostředí, ale také genetickými předpoklady. Lymfocyty Th2 produkují cytokiny, z nichž nejdůležitější je interleukin (IL-4), a dané cytokiny řídí tvorbu protilátek IgE. Převaha odpovědi Th2 (nerovnováha mezi Th1/Th2) je základní poruchou v imunologické reaktivitě u pacientů s alergickými nemocemi. IgE se za normálních okolností vyskytuje v séru v nízké koncentraci. Váže se na receptory pro IgE na žírných buňkách. IgE se za normálních okolností uplatňuje především v obraně proti parazitům. (Nečas, 2006)

Na regulaci imunitního systému se podílejí cytokiny, které jsou produkovány nejčastěji lymfocyty nebo makrofágy. Většina se označuje jako IL, TNF (Tumor Necrosis

Factor) GM-CSF (Granulocyte – Macrophage Colony – Stimulating Factor). Senzibilizace vzniká v situaci, kdy se organismus setká s určitým antigenem, alergen je antigenprezentujícími buňkami předložen Th lymfocytům. Ty aktivují vůči tomuto alergenu jak sebe, tak i B lymfocyty a iniciují jejich přeměnu. Lymfocyty B se tedy dále diferencují na plazmatické buňky, které jsou zdrojem IgE protilátky proti antigenu, kterému byl organismus vystaven. Jakmile dojde k vytvoření IgE protilátek, váží se na receptory na povrchu buněk. Nejvýznamnější jsou žírné buňky a bazofilní granulocyty. Senzibilizace je vyvolána opakovaným setkáním organismu s alergenem. Pokud dojde k této situaci, dochází k aktivaci žírných buněk po reakci alergenu s IgE. Díky aktivaci žírné buňky dochází k uvolnění mediátorů, tzv. degranulaci. Nejdůležitějším mediátorem, který se nachází v žírné buňce již před aktivací, je histamin, který má vazodilatační efekt a zvyšuje permeabilitu kapilár. Díky těmto efektům vzniká tkáňový edém. Histamin se účastní časně fáze alergické reakce. Histamin vyvolává kontrakci hladké svaloviny a stimuluje exokrinní žlázy ke zvýšené sekreci. (Dítě et al., 2007; Nečas, 2006; Chapel et al., 2018)

Pozdní fáze alergické reakce se účastní leukotrieny, prostaglandiny. Jejich působením dochází ke stahu hladké svaloviny, ke zvýšení permeability kapilár a k aktivaci neutrofilních a eozinofilních granulocytů, trombocytů. Z eozinofilů se uvolňují další mediátory – např. ECP – eozinofilní kationický protein, MBP – hlavní bazický protein. Tyto látky vyvolávají časně symptomy (kýchání) a akutní zánět, který je provázený edémem. K pozdní fázi může dojít během 3-8 hodin aktivací eozinofilních granulí, projevuje se zánětem. Do zánětlivého místa se dostávají Th2 lymfocyty, díky jejichž cytokinům dochází ke tvorbě IgE protilátek (IL-4), eozinofilů (IL-5). (Litzman et al., 2001; Chapel et al., 2018)

2.2.2 Imunopatogeneze alergického zánětu

Riziko rozvoje alergického zánětu je nepochybně ovlivněno genetickou predispozicí. V první řadě jde o geny, u kterých byla dokázána přímá asociace se zvýšeným rizikem alergického onemocnění, na druhou stranu geny, které přinášejí ochranu. Obě skupiny genů se navzájem ovlivňují, ale žádný gen není specifický pro zkoumanou oblast. Z uvedeného vyplývá, že genetické příčiny imunopatologických

onemocnění je třeba hledat na úrovni transkripce, posttranskripčních modifikací, epigenetických mechanismů. V případě epigenetických faktorů se uplatňují vlivy vnějšího prostředí – výživy, střevní a slizniční mikrobioty, prodělaná infekční onemocnění a další. (Krejsek, 2016; Chapel et al., 2018)

Dalším zásadním vlivem přispívá zevní prostředí. Mezi faktory zevního prostředí můžeme zařadit i způsob života, který se za poslední desetiletí výrazně změnil. Západní styl života charakterizuje: častá léčba malých dětí antibiotiky, převážně širokospektrými i pro bezvýznamná onemocnění, očkování, změna stravovacích návyků, nedostatečné kojení, kouření těhotných žen, stres, chování zvířat v bytech, vysoký hygienický standard. Zásadní vliv v této problematice má výživa, a to zejména v časném dětství, kojení, pevná strava, expozice lepku. Díky vysokému hygienickému standardu se vytvořila tzv. hygienická hypotéza, která je sice velmi kontroverzní mezi alergology, je také poměrně komplikovaná z hlediska dokazování. Hygienická hypotéza je postavena na tvrzení, že člověk je vystavován nedostatku infekčních podnětů, a to jak bakteriálního, virového, tak i parazitického původu, což vede k deregulaci imunitního systému. Tuto hypotézu se zatím nepodařilo potvrdit ani vyvrátit. (Krejsek, 2016; Chapel et al., 2018)

2.2.3 Alergeny

Alergeny jsou proteiny, antigeny vnějšího prostředí. U vnímavějších jedinců jsou schopny aktivovat imunitní systém a vyvolávat tak imunopatologický zánět. Alergický zánět se projevuje tvorbou protilátek IgE specificky reagujících s alergeny. Alergeny pocházejí z rostlinných, živočišných i mikrobiálních zdrojů, které nás obklopují v domácím i venkovním prostředí, jsou také součástí potravy, kterou konzumujeme. Alergeny inhalační (aeroalergeny) můžeme rozdělit na alergeny zevního a vnějšího prostředí. (Litzman et al., 2001; Krejsek, 2016)

Alergeny zevního prostředí

Mezi alergeny zevního prostředí lze zařadit pyly a spóry vzdušných plísní. Pylové alergie vyvolávají nejčastěji větrosprašné rostliny. Pyl větrosprašných rostlin se šíří vzduchem. Významnou skupinou jednoděložných rostlin, jejichž pylová zrna obsahují

alergenní složky, jsou trávy (*Poaceae*). Alergenní složky jsou obsaženy také v pylových zrnech některých dvouděložných rostlin. Nejznámější alergeny jsou z čeledí břízovitých (*Betaceae*) a lískovitých (*Corylaceae*). Zkřížená reaktivita je typická pro čeleď lipnicovitých (*Poaceae*), hvězdnicovitých (*Asteraceae*) a dalších čeledí. (Litzman et al., 2001; Krejsek, 2016)

Mezi další významnou skupinu alergenů můžeme zařadit spóry plísní. V České republice jsou nejčastějšími rody *Alternaria*, *Cladosporium*. Alergeny jsou rizikové v domech, bytech se zvýšenou vlhkostí. Je tu možnost nalézt spóry rodů *Penicillium* a *Aspergillus*. Spóry plísní mohou vyvolat závažné formy alergického zánětu. Můžou postihovat dýchací systém. Spóry plísní jsou menší než pylová zrna, mohou se tak snadněji dostat až do dolních dýchacích cest. Aeroalergeny vyvolávají alergickou rýmu, konjunktivitidu, astma. (Litzman et al., 2001; Krejsek, 2016)

Alergeny vnitřního prostředí

Mezi další významné skupiny alergenů, které se mohou vyskytovat v interiérech domů a bytů, patří roztoči a hmyz. Roztoči jsou mikroskopičtí živočichové, které můžeme nalézt v lůžkovinách nebo v koberci, čalouněném nábytku. Hlavními alergeny, které pocházejí z roztočů, jsou jejich výměšky. V ČR jsou nejdůležitější tři druhy: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Euroglyphus nymeni*. Alergické potíže, které roztoči vyvolávají, se objevují celoročně. Alergeny hmyzu, který se vyskytuje v interiérech potravinářských provozů, kuchyní, skladů, mohou být alergeny *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*. Zvířata, která jsou součástí domácího prostředí, mají také látky s alergickým potenciálem. Alergeny pocházejí z jejich sekretů, slin, moči a jsou součástí epitelových struktur – kožní šupiny, srst, peří. Alergeny se vážou na částičky prachu, takto se dostávají do ovzduší. Alergeny tudíž vdechujeme, získáváme je i přímým kontaktem se zvířaty. Nejagresivnější jsou alergeny kočky domácí, které přetrvávají v domácnosti i několik měsíců poté, co kočka není přítomna. Psí alergeny jsou nebezpečné méně. Hlodavci jako myši, krysy, potkani, křečci, morčata jsou také významným zdrojem alergenů. Riziková je i moč hlodavců. Další poměrně závažné riziko pro alergiky představuje peří domácích i exotických ptáků, protože obsahuje poměrně velké množství roztočových alergenů. (Krejsek, 2016)

Alergeny v potravě

Alergeny v potravě jsou zodpovědné za projevy kožní (angioedém, málokdy atopický ekzém), postižení trávicího ústrojí (průjem, zažívání, zácpa), respirační (rýma, astma), anafylaxe. Hlavní alergenní složkou v kravském mléku je kasein, s vysokým rizikem interakcí. Slepíčí vejce obsahuje alergeny jak ve žloutku, tak v bílku. V rostlinné potravě nalézáme také alergeny. Na první místo se řadí proteiny, které rostlina využívá na svou obranu proti vlivu bakterií, plísní. Příkladem jsou chitinázy, které jsou přítomny v avokádu, banánu. Proteiny LTP (Lipid Transfer Protein) nalézající se v zelenině a ovoci (broskve, jablka, mrkev, aj.). Další skupinou jsou přidávané složky do potravin, které zlepšují stabilitu a organoleptické vlastnosti – stabilizátory, emulgátory a další. Některé z nich se ale považují za rizikové. (Krejsek, 2016)

Zkřížená reakce

Zkřížená reakce znamená, že pacient, který má zvýšenou přecitlivělost na jeden alergen, může reagovat zvýšenou citlivostí i na alergen, se kterým se nesetkal a nepřišel s ním do kontaktu, tzn. že na daný alergen nevznikla senzitivace. Zkříženě reagující alergeny jsou si strukturálně podobné, což je příčina této reakce a zvýšené citlivosti pacienta. Tato problematika se vyskytuje u biologicky přítomných alergenů, příkladem jsou alergeny pylové – zástupci lískovitých, alergeny travin. Pacienti, kteří jsou alergičtí na pyly břízovitých stromů mohou stejně reagovat i po konzumaci lískového ořechu či jablka. (Litzman et al., 2001; Krejsek, 2016)

2.2.4 Role střevní mikrobioty

Složení střevní mikrobioty a její nevyváženost, především u dětí, významně ovlivňuje vznik a rozvoj alergického zánětu. Hlavní vliv má přirozená mikrobiota, která je tvořena především probiotickými oligosacharidy v prvních měsících po narození v mateřském mléce. Dominanci ve střevní mikrobiotě má kmen *Firmicutes*, kam se řadí i rozsáhlý r. *Lactobacillus*, který zahrnuje zhruba 120 bakteriálních druhů. Prokazatelně chrání před rozvojem alergického zánětu. Naproti tomu převaha kmene *Bacteroides* a kmene *Proteobacteria*, zahrnující *Escherichia coli* a *Clostridium difficile*, je významným

rizikovým faktorem. Výrazně rizikový je porod císařským řezem. Při císařském řezu jsou ztraceny první osidlovací vzory, které novorozenec získává při průchodu porodními cestami. Děti narozené císařským řezem vykazují zvýšený výskyt atopie a astmatu. (Krejsek, 2016)

Před nedávnem bylo prokázáno, že dysbióza střevní mikrobioty může být spojena se zvýšeným rizikem atopie (Lambrecht, 2017). Probiotika („dobré bakterie“) se ve stále větší míře používají při snaze o nápravu. Vlivu probiotických bakterií na imunitní systém se v uplynulém desetiletí věnovala velká pozornost, což vedlo k hojnému použití v preklinických a klinických studiích alergických a autoimunitních poruch. (Wang et al., 2019)

Systematický přehled od Zuccotti et al., zahrnuje randomizované klinické studie (RCT), které zkoumali podávání probiotik v těhotenství, a/nebo v prvním týdnu kojeneckého života (podávání zahájeno do 48 hodin po porodu). Údaje ze zahrnutých studií ukázaly na významný pokles prevalence atopického ekzému. Analýzy specifických kmenů ukázaly, že probiotické směsi (směs laktobacilů a bifidobakterií, *Lactobacillus rhamnosus* a *Bifidobacterium animalis subsp.*) byly účinné při snižování výskytu ekzémů. Zatímco přípravky, které obsahovaly samotný rod *Lactobacillus* nebo *Bifidobacteria*, neprokázaly žádný účinek. (Zuccotti et al., 2015; Wang et al., 2019)

Přehled od Li et al. ukázal, že probiotická suplementace během prenatálního i postnatálního období snížila výskyt atopické dermatitidy (AD) u kojenců a dětí. Tato zjištění naznačují, že zahájení probiotické léčby během těhotenství, a pokračování v léčbě prvních 6 měsíců života dítěte, může být prospěšné při prevenci AD. (Li et al., 2018; Wang et al., 2019)

RCT kontrolovaná placebem, hodnotila pouze mateřskou suplementaci *L. rhamnosus*. Tato studie neprokázala významné snížení prevalence ekzému. Podávání *L. rhamnosus* pouze matce (a to i od počátku těhotenství) nezajistí ochranu dítěte před ekzémem. (Wickens et al., 2018; Wang et al., 2019)

RCT, placebem kontrolovaná studie hodnotila účinnost suplementace *L. rhamnosus* GG v prvních 6 měsících života. Studie dospěla k závěru, že včasná

suplementace *L. rhamnosus* GG v prvních 6 měsících života nezabrání rozvoji ekzému.
(Cabana et al., 2017; Wang et al., 2019; Dargahi et al., 2019)

2.3 Histologie, morfologie kůže

Kůže je rozsáhlý plošný orgán tvořící zevní povrch organismu a tím i bariéru organismu vůči okolí. Představuje účinnou ochranu vůči fyzikálním, chemickým a mikrobiologickým noxám z okolí. Ovládá i tepelné ztráty do okolí činností potních žláz – odpařováním, a také průtokem krve ve svém cévním řečišti. Kůže se účastní látkové výměny, obsahuje imunokompetentní buňky. Dále vytváří strategické rozhraní mezi vnitřními orgány těla a vnějším světem. Buněčné struktury kůže mají schopnost se zcela zapojit do obranného, ale bohužel také do poškozujícího zánětu. Vlivem světla se v kůži z prekursoru vytváří vitamín D. (Čihák, 1997)

Kůže dospělého člověka může dosahovat plochy téměř 2 m², 11 % připadá na hlavu a krk, na trup 30 %, na horní končetiny 23 % a na dolní končetiny kolem 36 %. Tloušťka kůže může být od 0,5 mm do 4 mm. Tloušťka kůže je různorodá, podle toho, na jaké části těla se nachází. Nejsilnější kůže je na zádech – dosahuje tloušťky až 4 mm, tenká kůže je na očních víčkách a na penisu, na vlasaté části hlavy. Povrchová pokožka – *epidermis* – je nejtenčí na vlasaté části hlavy, nad klouby zápěstí, nejtlustší na dlani a na chodidle. Hmotnost kůže může dosahovat až 3 kg. (Čihák, 1997)

Pokud budeme postupovat směrem od povrchu, tak je kůže tvořena třemi základními vrstvami – *epidermis*, *dermis*, *tela subcutanea*.

2.3.1 Epidermis – pokožka

Povrchová vrstva se nazývá *epidermis* a je tvořena vícevrstevným dlaždicovitým epitelem, v povrchových vrstvách rohovatějícím. Probíhá zde keratinizace. Největší význam při onemocnění a dodání léků na místa působení mají *stratum corneum* a těsné spoje mezi buňkami. V epidermální vrstvě se také dále nacházejí melanocyty, Merkelovy buňky a Langerhansovy buňky, které jsou důležité pro imunitní reakce. (Čihák, 1997)

Rozlišujeme pět vrstev podle typu buněk: *stratum basale*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lucidum*, *stratum corneum*.

- **Stratum basale** - spodní vrstva *epidermis*. Jedná se o jednu vyšší vrstvu cylindrických buněk nasedajících na bazální membránu, která *epidermis* odděluje od koria. Vrstva cylindrických keratinocytů je schopna mitotického dělení, tím je zajištěna pravidelná obnova *epidermis*. Buňky migrují směrem k povrchu a postupně se diferencují.
- **Stratum spinosum** - ostnitá vrstva, která navazuje na *stratum basale*. Druhá, nejtlustší vrstva *epidermis*, je tvořena více vrstvami polygonálních buněk, které jsou spojeny tzv. desmozomy. Desmozomy se váží jeden ke druhému a posilují propojení mezi jednotlivými buňkami. V této vrstvě začínají keratinocyty proces syntézy keratinu a uvolňují glykolipidy, které odpuzují vodu. Tímto procesem působí preventivně proti ztrátám vody z těla.
- **Stratum granulosum** - vrstva zrnitých buněk. Jedná se o třetí vrstvu *epidermis* obsahující 1-3 vrstvy buněk, kde se v buňkách začínají vytvářet zrna keratohyalinu (prekurzor keratinu). Keratohyalinové granule obsahují proteiny, které jsou klíčové pro tvorbu zesílené obálky, jako je profilaggrin a loricrin, filaggrin (FLG), involucrin. FLG je klíčový protein, který usnadňuje terminální diferenciaci epidermy a tvorbu kožní bariéry.
- **Stratum lucidum** - čtvrtá vrstva od spodiny *epidermis*, tenká vrstva tvořená plochými buňkami bez patrných jader. Tato vrstva je patrná jen v některých oblastech kůže s výraznějším rohověním (dlaně, prsty, plosky nohou). Keratinocyty v této vrstvě jsou již odumřelé, zcela ploché, bez patrných jader. Obalené jsou eleidinem, což je čistá bílkovina bohatá na lipidy, vzniklá z keratohyalinu, který buňkám propůjčuje jejich průsvitnost, díky obsahu tuků brání vstupu i ztrátě vody. Keratohyalin je látka obsažená v zrnkách buněk ve *stratum granulosum*.
- **Stratum corneum** - nejdůležitější vrstva k udržování fyzické bariéry kůže. Nejsvrchnější vrstva *epidermis*, tvoří ji mrtvé, plně zrohovatělé buňky obsahující keratin, nazývají se bezjaderné keratinocyty, někdy označovány jako korneocyty. Jsou pevně sestaveny v 15–20 vrstvách, na chodidlech až ve 100 vrstvách. Na povrchu se postupně odlučují a odpadávají. Intercelulární prostory

jsou vyplněny tmelovou substancí, která spojuje *stratum corneum* v jednu lamelu a tím zabraňuje průniky mnoha látek skrze *epidermis*. (Čihák, 1997; Frühauf et al., 2006)

Buňky *epidermis*

- **Keratinocyty** - buňky, které vytvářejí keratinová tonofilamenta – prekurzory vlastního keratinu, táhnou se ve svazcích buňkou. Desmozomy jsou místa pevného spojení mezi buňkami. Buňky v *epidermis* se musí posouvat a postupovat směrem k povrchu, proto jsou desmozomy průběžně odbourávány a nově vytvářeny.
- **Melanocyty** - pigmentové buňky, které jsou původem z neurální lišty. Těla těchto buněk se nachází zejména ve *stratum basale* a také při vlasových folikulech. Melanocytů je kolem 500 na 2000 mm² povrchu kůže a jsou pravidelně rozloženy. Nejvíce melanocytů nalezneme v osvětlených částech těla (obličej, hřbet ruky). Jsou to buňky, které mají jedinečnou schopnost syntetizovat melanin v melanosomech. Melanosom je speciální organela, která slouží k tvorbě a shromažďování melaninu (který se mění v barevný pigment) v pigmentových buňkách obratlovců.
- **Langerhansovy buňky** - představují 4-5 % buněčné populace *epidermis*. Langerhansovy buňky jsou imunokompetentní buňky původem z kostní dřeně s funkcemi podobnými makrofágům. Nachází se především ve *stratum spinosum*.
- **Merkelovy buňky** - patří mezi řídce rozmístěné smyslové buňky – buňky citlivé na dotek. Tvoří pouze 3-6 % buněk v *epidermis*. Vyskytují se zejména v hlubších částech pokožky – nejvíce v pokožce prstů, v ústech a také v okolí vlasových kořínků. Vzhledově jsou podobné keratinocytům, ale jsou větší než sousední bazální keratinocyty. Mají hluboce členěné laločnaté jádro a světlejší cytoplasmu. S bazálními keratinocyty, s nimiž sousedí, jsou spojeny desmozomy. Jedná se o hmatové buňky pokožky. (Moehring et al., 2017; Čihák, 1997)

2.3.2 Dermis – škára

Hlubší vrstvou je *dermis* neboli škára, která vytváří podpůrné struktury kůže a spojuje kůži s dalšími tělními oddíly. Je složena z vaziva s kolagenními a elastickými vlákny, která jsou zvlněná. Na její povrchovou plochu nasedá *epidermis*, do hloubky přechází v podkožní vazivo. Do škáry zasahují deriváty *epidermis*. Tloušťka škáry u člověka kolísá. Pohybuje se mezi 0,5 - 5 mm, kdy zlomky milimetru nacházíme na očním víčku, do více než 5 mm, které se nachází mezi lopatkami. Vrstvy škáry jsou dvě; *stratum papillare* a *stratum reticulare*. (Čihák, 1997)

- ***Stratum papillare*** – povrchová vrstva, která naléhá na bazální vrstvu *epidermis*. Obsahuje větší množství vazivových buněk, je protkaná sítí kapilár. Díky síti kapilár je dostatečně zajištěna výživa *epidermis*. Najdeme zde většinu nervového aparátu kůže – volná nervová zakončení, hmatová tělíska apod.
- ***Stratum reticulare*** – obsahuje méně buněk a husté svazky kolagenních vláken, méně elastických. Díky tomu, že průběh snopců kolagenního vaziva má vlnitý průběh, je umožněna tažnost kůže. Poté, co tah povolí, elastické fibrily vrací stav zpět. Ve škáře jsou umístěny, jak kolagenní, tak elastické fibrily, které se sdružují ve snopce. Snopce se vzájemně proplétají, šikmo se kříží. (Čihák, 1997)

2.3.3 Tela subcutanea – podkožní vazivo

Tela subcutanea je nejhlubší vrstva kůže uložena pod škárkou. Spojuje *dermis* povrchovou fascií nebo periostem. Má funkci ochrannou a izolační, termoregulační, na některých místech má funkci mechanickou. Mechanickou funkci zajišťuje na dlani a na chodidle tím, že vytváří jejich tukovou výplň. Tukový polštář bývá nejsilnější na bříše, v hýžděové krajině, proximální části stehien. Zcela chybí v podkoží očních víček, na hřbetu nosu, na ušních boltcích. V místech, které jsou vystaveny namáhání, se v podkožním vazivu vytvářejí *bursae synoviales subcutaneae* – podkožní tíhové váčky, které jsou vyplněny tekutinou, která je podobná synoviální tekutině. Tekutina tlumí mechanické namáhání. (Čihák, 1997)

2.3.4 Kožní adnexa

Kožní adnexa jsou přídatné orgány kůže, deriváty *epidermis*. Radíme mezi ně mazové žlázy, potní žlázy, vlasy a nehty. (Čihák, 1997)

2.4 Imunologie kůže

2.4.1 Kůže jako orgán imunity

Kůže není jen pasivní membránou, ale plnohodnotným imunitním orgánem. Důležité jsou bariérové funkce, které jsou zajišťovány díky rychle se obnovující vrstvě *epidermis*, udržováním nízkého pH a tvorbou mazu. (Krejsek, 2016)

Epidermis kůže se skládá z keratinocytů a Langerhansových buněk. Keratinocyty představují hlavní strukturní prvek vnější vrstvy kůže. Kromě jejich strukturního charakteru mají důležitou funkci v přirozené a adaptivní imunitě. Keratinocyty exprimují na povrchu Toll-like receptory (TLR). Aktivace TLR na keratinocytech podporuje Th1 reakce a produkci interferonů (INF). Keratinocyty jsou schopny vytvářet prozánětlivé cytokiny, jako je IL-1, IL-6, IL-10 a TNF, TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin). Tyto cytokiny jsou nezbytné pro aktivaci imunitních buněk. Keratinocyty jsou také schopny identifikovat škodlivé exogenní patogeny a endogenní buněčné poškození prostřednictvím receptorů PRRs (Pattern Recognition Receptors). Principem jsou tzv. PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) nebo DAMP (Damage Associated Molecular Patterns) signály, které je nutné postupně zpracovat a prezentovat T lymfocytům. (Krejsek 2016; Kabashima et al., 2019; Matejuk, 2018)

Langerhansovy buňky vytvářející síť, která je důležitá při zachycení signálů PAMP a DAMP. Hlavním fyziologickým úkolem Langerhansových buněk je zachytávat mikroorganismy nebo škodliviny. Langerhansovy buňky zpracovávají antigenní materiál na fragmenty, které jsou následně prezentovány T lymfocytům. (Krejsek 2016)

V *dermis* existuje několik typů buněk, včetně dendritických buněk, makrofágů, žírných buněk, T buněk a přirozených lymfoidních buněk. (Kabashima et al., 2019; Matejuk, 2018)

Dendritické buňky (DC) jsou jedny z prvních buněk, které rozpoznávají patogen. v rámci DC populace existuje více subpopulací, z nichž každá má odlišné fenotypové a funkční vlastnosti, společně tvoří komplexní buněčnou síť. DC jsou schopny produkovat množství polarizačních efektorových cytokinů, např. IL-12, IL-23 a TNF- α . (Dress, 2018)

Makrofágy, které jsou přítomny v *dermis*, nejsou tak efektivní při imunitní odpovědi, jejich hlavní funkcí je „úklid“ poškozených buněčných struktur, proces hojení. (Krejsek, 2016)

V *dermis* můžeme nalézt buňky přirozené imunity ILC (Innate Lymphoids Cells), které se dělí do podtypů ILC-1, ILC-2, ILC-3, tyto podtypy se od sebe odlišují ve spektrech cytokinů. ILC-1 vytváří především interferon- γ (INF- γ) a TNF- α , které modulují obranný zánět. ILC-2 vytváří IL-4, IL-5, IL-13. ILC-3 vytváří IL-17A, IL-22, TNF- α . Žírné buňky jsou zastoupeny v *dermis* v hojném množství, jejich úloha je v obranném zánětu důležitá. Jakmile dojde k jejich aktivaci, dojde k jejich degranulaci, tím se žírné buňky zapojují do obranného zánětu. (Krejsek 2016; Kabashima et al., 2019; Matejuk, 2018)

V *dermis* kůže se nacházejí v poměrně velkém množství T a B lymfocyty. T a B lymfocyty jsou důležitou a velmi významnou součástí kožního imunitního systému. Během zánětu může jejich počet velmi rychle narůstat, protože migrují do *dermis* kůže cíleně ze sekundárních lymfatických orgánů. Po identifikaci signálů PAMP nebo DAMP prostřednictvím Langerhansových buněk, nebo dendritických buněk odcházejí vlivem chemokinů do sekundárních lymfatických orgánů. Po cestě dozrávají a zpracovávají antigeny do podoby antigenních peptidů. Do obranného zánětu kůže se zapojují subtypy T lymfocytů – Th1, Th2, Th17, Treg. T lymfocyty, které mají cíleně migrovat do kůže, exprimují CLA (Cutaneous Lymphocyte Antigen), což je membránová molekula. Důležité ke komplexnímu fungování imunitního systému kůže jsou B lymfocyty, které rozpoznávají v sekundárních lymfatických orgánech antigenní podněty a ve spolupráci s Th2 lymfocyty expandují a diferencují se do plazmatických buněk, které vytváří protilátky všech tříd. (Krejsek 2016; Kabashima et al., 2019; Matejuk, 2018)

Pod vlivem vnějších, zejména infekčních, stimulů na genetickém podkladě může dojít k selhání kontrolních a tlumivých mechanismů a k rozvoji poškozujícího zánětu. Pokud dojde k selhání tolerance antigenů, alergenů, dochází ke vzniku IgE zprostředkovaného alergického zánětu, který se v kůži projevuje jako alergická dermatitida, alergická kopřivka či angioedém. Celá řada autoimunitních onemocnění má typické kožní projevy. (Krejsek 2016; Kabashima et al., 2019; Matejuk, 2018)

2.4.2 Přirozená mikrobiota kůže

Kůže je největším orgánem těla a je obývána milióny komenzálů, včetně bakterií, hub a virů. Navzdory jejich hojnosti, je stále nejasné, zda jsou tyto mikroorganismy prospěšné hostiteli. Mikroorganismy, které se nacházejí v lidském těle, spadají na spektrum od „dobrých“ až po „obtížné“ obyvatele. Prospěšná mikroflóra – „dobří“ obyvatelé obvykle nevyvolávají žádné sekundární infekce, ale nemohou být vyloučeny ani jako příčina nemoci. Normální mikrobiota přispívá k obranným mechanismům. Naopak „obtížní“ obyvatelé jsou obecně považováni za patogenní, ale mohou někdy pomoci hostiteli tím, že zabraňují kolonizaci jinými mikroorganismy. Přirozená mikrobiota představuje jednu z hlavních bariér, která chrání vlastní struktury kůže před infekčními agens, ale je také zapojena do ochrany jako celku. Kožní mikrobiota vytváří komplexní ekologické společenství, které se vyvíjí postupně v ontogenezi. Mikrobiota kůže zahrnuje především bakterie kmenů *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*. Na kůži se vyskytují např. kvasinky r. *Malassezia*, pravidelně můžeme nalézt i parazitické organismy, např. roztoče r. *Demodex*. Osídlení kůže mikrobiotou je postupné. Při průchodu porodními cestami je novorozenec kolonizován vaginální mikrobiotou. Po porodu dochází ke kolonizaci mikroorganismy, které se nacházejí na kůži pravidelně. Nejpestřejší bakteriální diverzita je na suchých oblastech kůže, nejmenší v oblastech, kde ústí mazové žlázy. Přirozená mikrobiota vytváří spektrum vlastních působků, např. bakteriociny, kterými brání pomnožení patogenních mikroorganismů. Kožní mikrobiota je pro udržení bariérových funkcí kůže naprosto nezbytná, podílí se na obranném zánětu, je narušena při onemocnění kůže, např. ekzému, psoriázy. (Krejsek, 2016)

„Normalizace kožní mikrobioty, ke které dojde po úspěšném léčebném zásahu, dokládá, že úloha přirozené mikrobioty je skutečně značná“. (Krejsek, 2016)

V kůži je jedním z nejvíce studovaných problémových obyvatel *Staphylococcus aureus*. Tyto bakterie jsou již dlouho známými patogeny. *S. aureus* patří do rodu *Staphylococcus*, který se skládá z patnácti unikátních druhů. Zda by *S. aureus* měl být považován za komenzální, je kontroverzní. Zdravá kůže také nese *S. aureus* (*S. aureus* je přítomen v nosní dutině u cca 30 % dospělých jedinců), což ukazuje, že přítomnost *S.*

aureus není vždy přímo spojena s onemocněním. Za normálních okolností tedy nevyvolává žádné onemocnění. Jakmile je pacientova kůže poškozena nebo je oslaben IS může kolonizace *S. aureus* způsobit infekci. Kolonizace *S. aureus* je často spojena s různými kožními onemocněními, včetně atopické dermatitidy. (Park, 2019; Krejsek, 2016)

2.4.3 Humorální obranné mechanismy

Povrch kůže je také chráněn látkami, které jsou přítomné např. v potu, i rozsáhlým spektrem antimikrobiálních peptidů (AMP), které jsou tvořeny keratinocyty kůže. AMP se podílejí na iniciaci obranné zánětlivé reakce, působí na všechny skupiny patogenních mikroorganismů. Mikroorganismy na ně nemohou získat rezistenci, protože jsou považovány za jeden z prvních mechanismů obrany, který se v evoluci vůbec vyvinul. V případě AD vede snížená exprese AMP ke zvýšené predispozici ke kožním infekcím. (Krejsek, 2016; Matejuk, 2018)

AMP slouží také jako alarminy. Jsou schopny aktivovat buňky přirozené imunity. Úloha AMP v obranném zánětu kůže je tedy nezastupitelná. (Krejsek, 2016)

2.5 Atopický ekzém

2.5.1 Definice

Atopická dermatitida neboli atopický ekzém je v posledních letech stále častější onemocnění. Jedná se o chronické, zánětlivé recidivující onemocnění kůže. Mezi nejčastější projevy patří erytém a typický exantém, které mohou časem přejít do lichenifikace a olupování kůže. Postihuje jak děti, tak dospělé, ale velmi často začíná již v dětství, může později přecházet i v jiné typy alergického onemocnění, nebo astma či rinitidu. U pacientů s atopickou dermatitidou často nalzáme pozitivní rodinnou anamnézu příznaků atopického syndromu – astmatu, potravinové alergie, kopřivky, migrény, alergie na štípnutí hmyzem, alergické konjunktivitidy. (Čapková, 2009; Novotný, 1996; Benáková, 2009; Rundle and Dellavalle, 2018; Nevoralová, 2015)

Onemocnění snižuje kvalitu života nejen postiženého jedince, ale celých rodin. AD je onemocnění, které je charakterizováno nejen viditelnými projevy, které svědčí, ale vede u pacientů často k problémům s chováním, poruchám nálad a poruchám chování. Pacient v důsledku onemocnění může trpět nízkým sebevědomím. Děti, které trpí atopickou dermatitidou, mají více problémů s poruchami chování než zdravé děti, poruchy spánků se projevují zvýšenou ospalostí během dne, nesoustředěností, zvýšenou podrážděností. (Čapková, 2009; Novotný, 1996; Benáková, 2009; Rundle and Dellavalle, 2018; Nevoralová, 2015)

2.5.2 Epidemiologie

Prevalence atopického ekzému stoupá. Na celém světě postihuje 10-20 % dětí a asi 3 % dospělých. Ve vyspělých zemích dochází v posledních letech k vysokému nárůstu onemocnění. Nejčastěji se začíná vyskytovat v kojeneckém věku. Za posledních 30 let se výskyt atopické dermatitidy zvýšil troj až čtyřnásobně. (Simon et al., 2019; Chapel et al., 2018; Nevoralová, 2015)

2.5.3 Etiologie, patogeneze

Původně byla AD považována za alergickou kožní poruchu, ale v současnosti je toto onemocnění interpretováno v kontextu komplexní souhry mezi genetickou predispozicí, dysfunkční epidermální bariérovou a/nebo lipidovou kompozicí a expozicí škodlivým environmentálním faktorům. Poslední roky přinesly významné zlepšení při objasnění těchto komplexních interakcí. (Simon et al., 2019; Moyle et al., 2019)

Atopická kožní onemocnění, jako AD, jsou charakterizována oslabením kožní bariéry umožňující zvýšenou invazi patogenů a alergenů. To vede ke vzniku zánětlivé reakce, zhoršení symptomů onemocnění a vyššímu riziku alergické senzibilizace na alergeny v prostředí. Příčinou poruch bariérových funkcí kůže jsou změny ve složení ceramidů a proteinových složek (involukrin, lorikrin, FLG). FLG je důležitý pro udržování integrity epitelu. Zejména nízká hladina FLG a NMF (Natural Moisturizing Factor) korelují se strukturními změnami. Výsledkem těchto procesů je suchá, málo pružná a popraskaná *epidermis*, která je méně odolná. (Simon et al., 2019; Brunner et al., 2017)

Nedostatečná bariéra umožňuje tedy patogenům a alergenům vstoupit do *epidermis*, kde jsou rozpoznány dendritickými buňkami. Langerhansovy buňky silně podmiňují vyzrávání T lymfocytů do podtypu Th2. Pro Th2 je typické produkovat IL-4 a IL-13. Cytokiny IL-4, IL-13 a IL-33 snižují expresi FLG. IL-33 produkovaný keratinocyty může také stimulovat ILC-2, které tvoří IL-5 a IL-13. Kromě Th2 odpovědí byly v kůži AD detekovány buňky Th1, Th17 a Th22 a jejich odpovídající cytokiny, což přispívá k rozmanitosti klinických podtypů AD. (Simon et al., 2019; Moyle et al., 2019)

Th2 lymfocyty cirkulují v periferní krvi a jsou příčinou zvýšené hladiny IgE v séru a zvýšeného počtu eozinofilů. U alergické formy produkují T lymfocyty zvýšené hladiny Th2 cytokinů – IL-4, IL-13 (indukují syntézu IgE) a IL-5. AD v dětském věku způsobují zejména potravinové alergeny, jako například vajíčka, ořechy a kravské mléko. Naproti tomu v dospělé populaci mají dominantní postavení spíše inhalační alergeny, jako roztoci a pyly. (Benáková, 2009; Moyle et al., 2019)

Nealergická forma bývá spojována s nižší produkcí IL-4, IL-13. U nealergické formy převažují bariérové poruchy, abnormality v nespecifické imunitě. Mezi látky, které způsobují nealergickou formu atopické dermatitidy, patří dráždivé látky jako

mýdla, saponáty, profesní látky, textilie, fyzikální faktory, stres a bakteriální a virová onemocnění. (Benáková, 2009; Moyle et al., 2019)

U akutních AD lézí je onemocnění charakterizováno výrazným zvýšením cytokinů specifických pro typ Th2 (např. IL-4, IL-13, IL-31) a typ Th22. U akutní formy AD dochází k převaze Th2 reakce, kdy hlavními mediátory jsou Langerhansovy buňky. V případě chronické fáze dochází ke změně patologického mechanismu. Th2 se mění na Th1 s dominantními cytokiny INF- γ , IL-12, IL-2, kdy příčinou je změna modulace dermálních dendritických a Langerhansových buněk, které mění svůj fenotyp na základě dlouhodobého dráždění z chronicky postižených keratinocytů. (Krejsek, 2016; Moyle et al., 2019)

Predispozice k atopickému onemocnění je velmi dědičná. Nejsilnější známé rizikové faktory jsou nulové mutace genu FLG, což vede k deficitu epidermální bariéry. Většina pacientů s AD nenesou žádnou FLG mutaci, a ne u všech nositelů mutací FLG se vyvíjí AD. (Simon et al., 2019)

Kromě genetických predispozic hrají velkou úlohu při vzniku atopické dermatitidy i faktory vnějšího prostředí. Nezpochybnitelný vliv mají podmínky před a krátce po narození, k nimž patří porod císařským řezem, kouření matky, doba kojení, umělá výživa, složení střevní mikroflóry, nutnost podání antibiotik a celá řada dalších faktorů. (Krejsek, 2016)

U více než 80 % pacientů s AD je kůže kolonizována *Staphylococcus aureus*, který může poškodit bariéru a stimulovat imunitní odpovědi, čímž iniciuje a udržuje zánět. (Simon et al., 2019)

2.5.4 Klinický obraz

AD se vyskytuje ve třech rozdílných fenotypech, které se liší lokalizací, obdobím vzniku a vzhledem kožních projevů. Jednotlivá vývojová období na sebe mohou navazovat, nebo může některé z nich úplně chybět. Průběh onemocnění není u všech nemocných totožný. U každého atopika je individuální. U některých pacientů na sebe můžou jednotlivá období posloupně navazovat, případně se atopická dermatitida může objevit už v dětství, u někoho až v dospělosti. U osob, které trpí atopickým ekzémem

nacházíme snížený práh svědění, z čehož vyplývá, že již lehké podráždění kůže vyvolá nadměrné svědění. Svědění vede přirozeně ke škrábání kůže, což má za následek zhoršení ekzému s ještě silnějším svěděním. Rozlišují se klinické formy onemocnění podle věku – kojenecká forma, dětská forma, dospělá forma. (Simon et al., 2019; Benáková, 2009; Nevoralová, 2015)

Kojenecká forma

Začíná mezi 2. - 6. měsícem po narození dítěte, nejčastěji na tvářích a na čele. Na tvářích se vyskytují silně svědivé papulky, občas i puchýřky. Dochází k mokvání a povrch se pokrývá strupy a šupinami. Z těchto míst se může rozšířit na celé tělo, ruce, nohy, na celou hlavu. První alergen, se kterými se kojeneček setkává, jsou nejčastěji potraviny. První symptomy se mohou objevit při přechodu na umělou výživu. Pokud je matka, která dítě kojí atopik, mohou se projevy těžkých forem atopické dermatitidy objevovat už v době kojení, a ne až při přechodu na umělou výživu. Jelikož je onemocnění chronické, recidivující, tak probíhá v tzv. vlnách zlepšování se a zhoršování se. Ke zhoršení může dojít po kontaktu s alergenem, ale v některých případech dojde ke zhoršení bez toho, aniž by dítě přišlo do kontaktu s daným alergenem – důvodem zhoršení může být vakcinace, případně prodělané infekční onemocnění, nebo stres. V některých případech může dojít k vyprovokování atopické dermatitidy při volbě nevhodného oblečení – vlna, kožešiny – ve kterých dojde k zapocení kojence. Koncem prvního roku dítěte může dojít ke zhojení, nebo onemocnění recidivuje dále. U zhruba třetiny dětí přechází kolem třetího roku do dětské fáze. (Čapková, 2009; Benáková, 2009; Nevoralová, 2015)

Obrázek 1: Kojenecká forma AD (obličej)

Převzato: (Nevoralová, 2015)



Dětská forma

Zahrnuje předškolní a školní věk dítěte. Vyrážka se ve větší míře nenachází na obličejí dítěte, ale projevy se lokalizují již do flexur (oblast kožních ohbů), zejména loketní a podkolenní jamky, na krk, zápěstí a hřbety rukou. Kůže již nemokvá jako v kojenecké fázi, ale silné svědění přetrvává i v této fázi, proto je kůže hrubá a drsná po škrábání. Při akutním zhoršení kůže zčervená, jsou přítomny papulky. Do kůže se poměrně často zanášejí hnisavé infekce. Kůže obličejí bývá ve srovnání s kůží ostatního těla velmi bledá. (Kapur, 2018; Benáková, 2009; Čapková, 2009; Nevoralová, 2015)

Obrázek 2: Dětská forma AD (loketní ohbí, zápěstí)

Převzato: (Nevoralová, 2015)



Dospělá forma

Atopická dermatitida má prevalenci v dospělé populaci 1-3 %. U dospělých osob, u kterých došlo k rozvoji onemocnění, dochází k největšímu výskytu mezi 20–40 lety. I v dospělé formě existuje období, po kterém onemocnění slábne – po dosažení 40-50 let. I v případě, že aktivní projevy ustoupí, je suchost kůže celoživotní. Onemocnění se u dospělých často projevuje ekzémem, který se vyskytuje na hlavě a na krku, chronickým ekzémem rukou, případně lichenifikací či pruritem (svěděním) lézí. Ke zhoršení vedou nejčastěji psychické stresy. Jelikož se projevy v dospělosti u pacientů, kde se vyskytuje de novo, liší od tradičních příznaků u dětí, je nutné provést diagnostické testy a odlišit atopickou dermatitidu od jiných onemocnění nebo jiných typů ekzémů, které se vyskytují souběžně s atopickou dermatitidou. Provádějí se diagnostické testy, jako náplastový test, prick test, kožní biopsie, nebo krevní test.

Klinické projevy se mohou lišit v závislosti na věku pacienta a na tom, zda je onemocnění chronické, nebo akutní. (Silvestre Salvador, 2017; Kapur, 2018; Benáková, 2009; Čapková, 2009; Nevoralová, 2015)

Obrázek 3: Dospělá forma AD (hlava, krk)

Převzato: (Silvestre Salvador, 2017)



2.5.5 Komorbidity

Kromě atopických onemocnění, alergické rinitidy a astmatu, nacházíme komorbidity hlavně u neuropsychiatrických poruch. Pruritus vede k poruchám spánku u dětí i dospělých. Existuje sdružení AD a poruchy pozornosti/hyperaktivity (ADHD), zejména u dětí se spánkovými problémy. Prokázalo se zvýšené riziko deprese jak u dospívajících, tak u dospělých pacientů s AD. Pacienti s AD mají významně vyšší

frekvenci sebevražedných myšlenek, úzkosti a deprese. A naopak prenatální mateřská deprese a úzkost podporují riziko vzniku AD u potomků. (Simon et al., 2019)

2.5.6 Diagnostika

Základem diagnostiky onemocnění je pacientova anamnéza. Je nutné zjistit rozsah pacientových obtíží, symptomy, výskyt buď sezónně, nebo celoročně, určit možné spouštěcí faktory daného onemocnění. Nutné je zjistit případná onemocnění, kterými pacient trpí, a jejich léčbu. Důležitá je také rodinná anamnéza, kde zjišťujeme výskyt astmatu, alergické rýmy, atopického ekzému v široké rodině. Sociální anamnéza je nedílnou součástí diagnostiky onemocnění, protože prostředí, ve kterém pacient žije, včetně např. chování domácích zvířat, může mít vliv na dané onemocnění. (Benáková, 2009; Dítě et al., 2007; Chapel et al., 2018)

Fyzikální vyšetření

Fyzikální vyšetření je nedílnou součástí diagnostiky AD. Je požadováno u všech pacientů. Distribuce ekzémů na kůži se liší s věkem. Kůže je převážně suchá, v chronických případech může být lichenifikovaná s hyperkeratinizací. (Benáková, 2009)

Kožní testy

Specifický ukazatel (tzv. marker) pro atopickou dermatitidu neexistuje. Diagnostika atopické dermatitidy se proto může zdát složitější. Kožní testy jsou prováděny se standardizovanými alergenovými extrakty. Zjišťuje se přítomnost specifických protilátek IgE, které jsou vázány na povrchu žírných buněk. Pokud je specifická protilátka IgE přítomna proti alergen, který se naváže, dojde k uvolnění mediátorů z žírných buněk a vzniká lokální reakce. Lokální reakce se projevuje jako kožní pupen, pruritus a erytém. Pokud test vyjde pozitivně, vyjadřuje senzibilizaci daného pacienta na daný alergen. Až u 80 % pacientů prokážeme atopickou dermatitidu díky právě zvýšené hladině sérových protilátek IgE. Pozitivní nález

protilátek se může objevit již v pupečnickové krvi. Tento nález upozorňuje na riziko vzniku atopie. (Benáková, 2009; Dítě et al., 2007)

Většinou se testují alergeny: roztoči domácího prachu, pyly jarních stromů, travin, plevelů, plísně vzdušné (*Alternaria, Aspergillus, Cladosporium*), alergen kočičí a psí. (Dítě et al., 2007; Benáková, 2009)

Testy in vitro-alergen specifické protilátky IgE

Toto vyšetření je prováděno ve specializovaných laboratořích. V posledních letech jsou zaváděny testy ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Anti-IgE je značena enzymem katalyzujícím s přidaným substrátem. Hodnotí se kvantitativní barevná reakce. (Dítě et al., 2007)

2.5.7 Komplikace

Mezi nejčastější komplikace patří bakteriální, virové, mykotické infekce. Infekce je nejčastěji hnisavá a bývá zanesena do kůže škrábáním. Častěji, než u zdravých dětí se vyskytují výše zmíněné virové infekce – bradavice, molusky. Bradavice bývají lokalizovány na ruce, na chodidlech. Molusky se přenášejí kontaktem s jiným postiženým dítětem, nebo v saunách a plaveckých bazénech. Tyto komplikace se sice rády vracejí, ale dají se poměrně snadno léčit. (Čapková, 2009; Benáková, 2009)

Nejčastější komplikací je sekundární impetiginizace, která může být způsobena zlatými či pyogenními stafylokoky. Dochází k mokvání kůže, později se objevují puchýřky. V tomto případě se volí celková léčba antibiotiky, místně se dávají antibiotické masti. (Čapková, 2009; Benáková, 2009)

Velmi vážnou komplikací je infekce virem *herpes simplex*. Virus se šíří vzdušnou cestou, nejprve napadne ložiska ekzému, později se šíří i na okrsky neporušené kůže, postihuje tak i rozsáhlé plochy kožního povrchu. Prvním projevem onemocnění je zhoršení ekzému. Následně se utvoří shluk bolestivých puchýřků, v dalších hodinách až dnech se puchýřky šíří do okolí, i na celé tělo. Onemocnění je doprovázeno vysokými teplotami, nechutenstvím, zvracením. Jde o *eczema herpeticum*. Léčba v nemocnici je možná v závažnějších případech. Provádí se celková léčba systémově působícími

antivirotiky. Toto onemocnění se může opakovat, protože virus v organismu přežívá a při větší fyzické či psychické zátěži se může znovu projevit. (Čapková, 2009; Benáková, 2009)

2.6 Farmakoterapie

2.6.1 Zásady léčby u dermatitid

Léčba pacientů je poměrně problematická a často empirická a symptomatická. Každý pacient s atopickým ekzémem vyžaduje individuální přístup. Každý průběh onemocnění je jiný, neexistuje univerzální návod léčby. Závisí na věku, formě, stadiu, rozsahu a umístění ekzému. Léky používané u ekzému můžeme rozdělit na léky úlevové a léky preventivní s protizánětlivým účinkem. Základem úspěchu je úprava životosprávy, domácího prostředí, znalost a omezení faktorů, které vyvolávají svědění. Důležitá jsou komplexní léčebná opatření. Léčbu by měl pacient kombinovat s léčebnými koupelemi, ozařováním (viz dále). Jelikož jde o chronické onemocnění, je cílem léčby dostat chorobu pod kontrolu – zklidnit zánět, odstranit infekci, zmírnit pruritus, obnovit kožní bariéru a také ovlivnit imunologickou dysbalanci. (Benáková, 2009)

Při léčbě AD se postupuje dle závažnosti onemocnění, pokud jsou projevy AD mírné – volí se vždy na prvním místě emolienca, případně nárazově lokální kortikosteroidy. Při léčbě středně závažné AD se opět začíná emolencií, přidat se můžou lokální imunomodulátory, nárazově pulzně kortikosteroidy, případně fototerapie. Při léčbě těžké AD emolienca, lokální imunomodulátory, kortikosteroidy intermitentně, případně fototerapie a celková terapie. (Benáková, 2009)

2.6.2 Léčba zevní

Emolencia a koupelové prostředky

Emolencia jsou vždy léčivy první linie. Volí se při léčbě jak mírné, středně těžké, tak i těžké AD. Účinky emolencií jsou preventivní i léčebné. (Benáková, 2009)

Primární funkcí změkčovadel je působit jako okluzivní vrstva na pokožce, která zabraňuje transepidermální ztrátě vody odpařováním. Emolencia mohou také zvýšit účinnost lokálních kortikosteroidů. (Silverberg, 2016)

K promazávání se používají buď samotné základy, případně složitější emulzní systémy typu o/v (olej ve vodě). Do této skupiny patří mléka, krémy nebo mastné krémy, oleokrémy Emolencia se aplikují v tenké vrstvě vždy několikrát denně. (Benáková, 2009)

Vhodný výběr zevního léku je řízen dle stádia ekzému i kosmetickou přijatelností pacienta. „Nejlepší emolens je to, které pacient skutečně používá“. (Čapková, 2009)

Z hromadně vyráběných léčivých přípravků (HVLP) je na trhu celá řada přípravků. Pro příklad můžeme uvést: Excipial, Eucerin, Cannaderm, Linola aj. Můžou být využity i masti Calcium pantothenicum, ung. (unguentum), případně Bepanthen Plus, ung. HVLP vyráběná emolencia často obsahují hydratující nenasycené mastné kyseliny (linolová, linolenová), antiseptika jako chlorhexidin, triklosan, hexamid, benzalkoniumchlorid, kresol, aj., adstringentní a antiflogistická fytofarmaka jako oves, tanin, vilín, řepík, rakytník, australský čajovník, aloe, karitové máslo (bambucké, shea butter), či jednotlivé účinné látky jako kyselinu glycyrrhizinovou z lékořice, levomenol z heřmánku atp., dále minerály jako hořčík, zinek, selen, křemík, reparující látky a vitamíny (vitamín D, E, panthenol, nikotinamid, heparin) atp. (Benáková, 2009; Čapková, 2009)

Pacient může jako emolencia využívat i tradiční krémy, mezi které patří Indulona či rakytníkový krém. Pro pacienty s AD lze sice zvolit léčivé přípravky (LP), které nejsou na lékařský předpis, musíme dbát ale na složení LP, tzn. pro tyto pacienty nevolit potenciální alergeny, jako je heřmánek, propolis či parfémované prostředky.

Z masťových základů se používá samostatně vazelína či cutilan, ambiderman, neoaquasorb. (Benáková, 2009)

Koupelnové a mycí prostředky mají účinky také preventivní, léčebné, pokud jsou pravidelně a správně využívány, není tak často potřebná léčba kortikoidy. V České republice máme k dispozici přípravky HVLP, např. Balneum Hermal, Linola Olbad, Atoderm, Physiogel cleanser. U dětí i dospělých pacientů se používaná léčiva liší. U dětí, které jsou v kojeneckém věku, je rizikové použití kyseliny salicylové, kyseliny borité, i kamenouhelného dehtu, v těchto případech hrozí intoxikace. Při použití solí stříbra, aplikovaných na velké plochy, může dojít k agranulocytóze. Genciánová violeť, methylenová modř, brilliantová zeleň (používají se jako antiseptika) ve vyšších koncentracích mohou způsobit až nekrózy. (Benáková, 2009; Čapková, 2009)

Pokud je ekzém ve stadiu s puchýřky, které mohou mokvat, aplikují se nejprve vysýchavé, odpařovací obklady. Často předepisovaným roztokem je Jarischův roztok.

Nejenom vhodná volba vysýchavého obkladu je důležitá, ale také správná technika vysýchavého obkladu, protože při aplikaci nesmí dojít k zapaření. Technika je taková, že se nejprve zahřeje roztok na 37 °C, čtverečky gázy, které musí odpovídat velikosti ošetřované plochy, se smočí v zahřátém roztoku, poté se lehce vyždímají a přiloží se na kůži. Přiložený obklad se ničím nezavazuje, ani se nepřekrývá jiným materiálem. Po zhruba 5 minutách se celý postup zopakuje, aby nedošlo k zaschnutí a přilepení obkladu. Tento postup je poměrně náročný na ošetřování, ale je úspěšný, protože druhý den většinou mokvání ustupuje. Jakmile dojde k zaschnutí ekzému, aplikují se měkké pasty, nebo jiné předepsané prostředky. Chlazením a následným odpařováním tekutiny dojde k ochlazení kůže, k zástavě mokvání a ke zmírnění zánětu. Mokvání či zánět ustupuje zpravidla do tří dnů a poté se frekvence aplikací snižuje a obklady se vysazují. (Benáková, 2009; Čapková, 2009; Novotný, 1996)

Masti

Masti se využívají na chronické, silně olupující se formy AD. Z nejčastěji využívaných základů se používá vaselinum flavum, ung. simplex, ung. macrogoli, adeps suillus, Cutilan, Pontin. Do masťových základů se přidávají dehty (Holtova mast), ichtyol (Ichtoxyl, Pityol), acidum salicylicum, urea za účelem odstranění zbytnělých rohových

vrstev, antiseptika (Endiaron, Septonex), antibiotika (Framykoin, Bactroban) vitamíny (Infadolan, Calcium panthotenicum), antimykotika (Fungicidin), kortikoidy (Hydrocortison, Triamcinolon, Flucinar, Locoid, Beloderm, Elocom, Diprosone) aj. Některé masti obsahují extrakty z rostlin, měsíčková mast, heřmánková aj. Masti se nanášejí jednou až dvakrát denně v silnější vrstvě, mohou se zavazovat hydrofilním obinadlem. V porovnání s krémy, pastami a gely působí hlouběji do kůže. (Benáková, 2009; Novotný, 1996; Čapková, 2009)

Krémy

Krémy se využívají na suché, svědivé projevy ekzému, výhodnější je mastnější konzistence. Krémy působí povrchněji nežli masti, lépe se aplikují, nešpiní prádlo, mají chladivý efekt. Nanášejí se zpravidla dvakrát denně. Příkladem může být cremor refrigerans, Ambiderman krém, Synderman krém. (Benáková, 2009; Čapková, 2009)

Gely

Gely se využívají do záhybových míst a na hlavu, lehce se roztírají, účinně pronikají pokožkou. Z HVLP se využívá Flucinar gel. Lotia mají podobné vlastnosti jako gely, př. Excipial U Lipolotio. (Benáková, 2009; Novotný, 1996)

Pasty

Tyto lékové formy (LF) se používali dříve před nástupem léčby lokálními kortikosteroidy (TCS). Dnes se využívají pro mírné subakutní fáze, nebo k udržovací léčbě. Využití mají také u pacientů, u nichž nelze použít TCS, případně imunomodulátory. Jsou velmi bezpečné, můžou se používat několikrát denně. Oproti TCS mají jen slabé protizánětlivé účinky. Pasty obecně jsou dvoufázové směsi, sypké složky obsahují nejčastěji zinek, talek, organické škroby s mastovým základem. Chladivé pasty mají navíc jako třetí složku přidanou vodu. Pasty obsahují nejčastěji ichtamol, případně kyselinu boritou (1-3 %). Velmi časté jsou pasty s endiaronem, které jsou vhodné na začátku léčby. Udržují kůži bez infekce, předcházejí komplikacím. U chronických dermatitid se využívá i kamenouhelný dehet. Proti mastím mají výhodu tu, že jsou lépe tolerované, jsou prodyšnější. (Benáková, 2009; Čapková, 2009)

Zinková pasta byla často předepisována lékaři pro zklidnění zánětu. Působí dezinfekčně, chladivě, má příznivý vliv na hojení. Je možné ji používat dlouhodobě. Předepisována je převážně v letním období, protože dobře chrání pokožku před účinky slunečního záření. V zimních měsících se naopak předepisovali pasty s kamenouhelným dehtem. Dehet má protizánětlivé, protibakteriální, protiplísňové účinky. Ichtamolová pasta účinkuje protizánětlivě, keratoplasticky, slabě antisepticky. (Čapková, 2009)

Spreje

K dispozici ve formě sprejů jsou HVLP termální vody, př. LA ROCHE POSSAY – s vysokým obsahem především selenu, AVÉNE – s vysokým obsahem hydrogenuhličitanů a hořčíku. Spreje, stejně jako obklady, se používají jen po dobu, která je nutná ke zklidnění stavu. Dlouhodobější používání vede k přesušení pokožky. (Benáková, 2009)

Zásypy

Zásypy měly významnější použití v minulosti, v dnešní době se již neaplikují v tak velké míře. Využití mají spíše preventivní, a to v intertriginózních partiích. Absorbují pot a maz, zajišťují krytí a kluznost, působí proti tření a zapáře. Kontraindikací pro použití zásypů je mokvání, protože mokvání by společně se zásypem vytvářelo nepropustnou krustu a zhoršovalo by celkově situaci. Nejčastěji používanými zásypy jsou antiseptické: karbetopendecin-N-SEPTONEX, pulvis; chloroxin – ENDIARON, pulvis; nebo adstringencia, např. 15% tanin – magistraliter. (Benáková, 2009)

Tekuté pudry

Tekuté pudry, stejně jako zásypy, jsou na ústupu v léčbě AD. Tekuté pudry jsou suspenze obvykle minerálních látek s vodou, lihem, glycerinem, či jejich směsí. Mají vysušující a zároveň protisvědivé účinky. Uplatňují se v použití na papulózní a papulovezikulózní projevy. (Benáková, 2009; Novotný, 1996)

Lokální kortikosteroidy

Lokální kortikosteroidy (TCS) jsou protizánětlivá léčiva první linie. Aplikují se na zánětlivou pokožku podle potřeby (pruritus, nespavost, nová vzplanutí). TCS jsou léky, které se používají při léčbě AD zejména v akutní fázi. Snižují závažnost AD a pruritus. TCS byly hlavní léčbou u středně těžkých až těžkých AD od počátku padesátých let minulého století, s výjimkou citlivých, nebo tenkých oblastí těla. (Silverberg, 2016)

TCS jsou v léčbě AD nepostradatelné. K jejich hlavním výhodám bezesporu patří rychlý nástup účinku (čehož se využívá především při akutní exacerbaci), jednoduchá aplikovatelnost, velké množství galenických forem a cena. (Benáková, 2009)

Hlavním mechanismem účinku je vazba na cytoplasmatické kortikosteroidní receptory, vzniklý komplex proniká do buněčného jádra. V buněčném jádru se komplex váže na specifické části DNA, dochází k ovlivnění transkripce a ovlivnění syntézy biologicky aktivních proteinů, jako je lipokortin, vazokortin, aj. Intenzita účinku daného TCS závisí na afinitě ke steroidnímu receptoru. Afinita ke steroidnímu receptoru se zvyšuje zpravidla halogenací a esterifikací. (Benáková, 2009)

Při onemocnění s mírným průběhem se používá malé množství topických kortikosteroidů (dvakrát až třikrát týdně) spojené s užíváním změkčovadel. Pokud je využívána proaktivní terapie (aplikace TCS např. dvakrát týdně) může dojít ke snížení relapsů. Taková množství TCS za měsíc obvykle nemají nepříznivé systémové nebo lokální účinky. Nežádoucí účinky (NÚ) při dlouhodobém použití zahrnují různé kožní změny, hlavně ve smyslu kožní atrofie (kůže se ztenčuje). Může se vyvinout kortikosteroidogenní kožní atrofie (rubeosis steroidica, teleangiektazie, purpura a ekchymózy, milia, cutis linearis punctata colli, pseudoanetodermie). (Simon et al., 2019; Silverberg, 2016)

Někdy si kůže navykne na používaný LP a jeho další použití tak ztrácí účinnost. Naproti tomu náhlé přerušení kortikoidní terapie vede k tzv. „rebound fenoménu“ neboli závislosti na kortikoidech, kdy po jejich vynechání se ekzém opět velmi rychle ozve, v mnohem větší intenzitě než před začátkem léčby kortikoidy. Aby nedocházelo k „rebound fenoménu“ měly by se k léčbě zvolit LP s mírným účinkem jako Hydrocortison, Locoid aj. LP se silnými kortikosteroidy volíme jen v akutní fázi, několik

málo dnů, poté přecházíme na slabší. Výhodné je použít i kombinované preparáty jako Belosalic ung. Intermitentní podávání znamená, že 3 dny dáváme kortikoidní mast nebo krém, další 3 dny jiné diferentní externum, případně na noc dáváme kortikoid, přes den jiné antiekzematikum. (Novotný, 1996)

Vzácné nežádoucí účinky silných topických kortikosteroidů při užívání zahrnují systémovou absorpci, vedoucí k potlačení nadledvinek a zpomalení růstu u dětí. Riziko očních komplikací při léčbě topickými kortikosteroidy se jeví jako nízké. Vývoj glaukomu nebo katarakty byl popsán po systémové aplikaci kortikosteroidů. Použití silného TCS na citlivých místech pokožky (obličej, krk, záhyby) by mělo být časově omezené, aby se zabránilo kožním změnám. (Simon et al., 2019)

Neustálá změkčující péče o pokožku v kombinaci s včasným protizánětlivým zákrokem je také velmi důležitá pro stabilizaci onemocnění a prevenci nežádoucích účinků. (Simon et al., 2019)

Při indikaci TCS a při jejich výběru je nezbytné rozlišovat, zda jde o stadium chronické, či akutní. Na akutní projevy jsou vhodnější mléka, lotia, hydrokrémy; na chronické oleokrémy a masti. TCS se volí dle intenzity projevů, ohled se musí brát na lokalizaci, rozsah projevů, věk pacienta a kontraindikace. (Benáková, 2009)

Účinnost topických kortikosteroidů je sestavena podle Niednerovy klasifikace účinnosti od mírné (skupina 1) až po nejsilnější (skupina 4). Skupina 4 není doporučena pro léčbu AD, zvláště ne u dětí. Léčba obličej, a zejména oblasti očních víček, by měla být omezena na mírné TCS (skupina 1 a 2). Děti by měly být léčeny méně účinnými TCS než dospělí. Kromě toho existují různé generace látek, které se mohou lišit v poměru rizika k přínosu. (Simon et al., 2019; Benáková, 2009)

Ke zvýšení účinnosti je vhodné zohlednit cirkadiánní rytmus sekrece endogenních kortikoidů s ranním maximem a nočním minimem. U akutních AD, kde je převaha zánětlivá, se TCS aplikují ráno, u chronických, kde převládá proliferace, na noc. Účinek nastupuje do jednoho týdne. (Benáková, 2009)

Tabulka 1: Klasifikace lokálních kortikosteroidů dle síly účinku

Zdroj: (Benáková, 2009), přepracováno do tabulky

Skupina	generický název	HVLP
1. skupina - mírná, slabá	dexamethason acetát 0,01%	Dexamethazon krém
	hydrokortison acetát	Hydrokortison ung.
	prednisolon 0,4%	Linola-fett, krém
2. skupina - středně silná	alklometason dipropionát 0,05%	Afloderm ung., krém
	fluocinolon acetonid 0,025%	Flucinar ung., krém, gel
	hydrokortison butyrát	Locoid ung., krém, lipokrém
	methylprednisolon aceponát 0,1%	Advantan ung., krém, mléko
	betamethason dipropionát 0,05%	Diprosone, Beloderm
3. skupina - silná	fluticason propionát 0,05%	Cutivate ung., krém
	mometason furoát 0,1%	Elocom ung., krém, lotio
4. skupina - velmi silná	klobetason propionát 0,05%	Dermovate ung., krém

2.6.3 Léčba fyzikální

Fyzikální terapie využívá přírodní prvky. Riziko nežádoucích účinků je oproti léčbě chemickými léčivy minimální. Hlavní náplň fyzikální léčby u AD se týká především různých druhů ozařování. (Benáková, 2009)

Fototerapie

Nejrozšířenější metodou fyzikální léčby je světloléčba – fototerapie. Jde o použití umělých zdrojů ultrafialového (UV) záření. Fototerapie může být léčebnou alternativou druhé linie. Je to optimální léčba pro chronické a akutní případy, pro děti starší 12 let (8 let pro fototerapii úzkospektrým ultrafialovým zářením - NBUVB) a také pro dospělé. Výhodná je zejména pro pacienty s rozsáhlým onemocněním. Doba expozice se vždy řídí dle typu kůže. Velkou pozornost je nutno poskytnout nemocným se světlou pletí, blondýnům, lidem nordického typu, protože jejich kůže špatně pigmentuje, zarudne již při malých dávkách záření. (Patrizi, 2017)

Zásadní dopad má UV světlo na funkci imunitního systému kůže. Působením UV světla jsou ochranné funkce kožního imunitního systému tlumeny. Dochází ke změně produkce cytokinů, inhibice rozpoznávání antigenu a vyvolání apoptózy infiltrovaných T buněk. UV záření chrání pokožku tím, že vyvolává zesílení *stratum corneum*, což zlepšuje funkci epidermální bariéry, snižuje vstup alergenů a dráždivých látek a omezuje tak ekzematózní procesy. (Patrizi, 2017; Krejsek, 2016)

Ultrafialové záření má úsek UVC, UVB, UVA. Úsek UVC má nejkratší vlnovou délku, naproti tomu úsek UVA nejdelší. Ne všechny formy světelné terapie mají stejný prospěšný účinek pro léčbu AD. Nejúčinnější jsou UVA-1, úzkopásmové NBUVB a PUVA – léčba, která kombinuje UV záření s látkou, která zvýší citlivost kůže k UV záření. Od metody PUVA, fotochemoterapie, se dnes v léčbě AD ustupuje. Podávání přípravku PUVA by mělo být časově omezeno kvůli možným kožním karcinogenním vedlejším účinkům. Sekundární možnosti mohou být širokopásmové UVB nebo ultrafialové UVA/UVB terapie. (Novotný, 1996; Patrizi, 2017)

NBUVB funguje na principu vysílání krátkých vln, je optimální pro chronické případy AD. Díky krátkým vlnám má povrchový efekt, který zabraňuje pronikání záření do *dermis*. Dosahuje obvykle rychlejší klinické remise, při kratší expozici, kvůli své vysoké účinnosti. (Patrizi, 2017) UVA proniká až do *dermis*, je proto první volbou pro akutní případy AD. SUP je selektivní ultrafialová fototerapie se spektrem na pomezí UVA a UVB. SUP fototerapie je dnes používaná velmi zřídka. (Patrizi, 2017; Benáková, 2009; Dayal et al., 2017)

Stávající fototerapie se neprovádí jako monoterapie, ale vždy v kombinaci se zevní léčbou, případně celkovou léčbou, často také v kombinaci s balneoterapií. Fototerapie se provádí na kožních klinikách dle jejich vybavení k příslušné metodě. Doba léčby se pohybuje zpravidla v rozmezí 2 měsíců s frekvencí zhruba 3x týdně. Odpověď na léčbu je individuální. (Dayal et al., 2017)

Obrázek 4: Léčba NBUVB

Léze na levé straně obličeje u 3letého chlapce před léčbou NBUVB (A), po léčbě NBUVB (B). *Převzato:* (Dayal et al., 2017)



NBUVB je nejvíce inovativní léčba AD. Zdá se, že je dobrou možností léčby v dětské AD, jelikož má u dětí dobrý bezpečnostní profil. Výsledkem léčby je zlepšení pruritu a kvality spánku. (Dayal et al., 2017)

Balneoterapie

Zvýšená transepidermální ztráta vody je jednou ze základních charakteristik AD, není tedy překvapující, že existují terapie zahrnující vodu a koupele. Lázeňská terapie a balneoterapie jsou starobylé praktiky, ale v Evropě se objevily jako moderní způsoby léčby. Tato metoda léčby byla používána po staletí a zůstává stále populární formou léčby dermatologických i revmatických onemocnění. Přidání fototerapie k balneoterapii také zvyšuje protizánětlivé účinky termální pramenité vody. (Lio, 2013)

Koupele v pramenité vodě byly široce využívány jako terapeutický nástroj pro léčbu kožních onemocnění, jako je akné, AD a psoriáza, a to po celém světě. Obecně se jedná o ponoření se do minerálních vodních bazénů nebo bazénů, často v souvislosti s teplým počasím (klimatoterapií), vystavením slunečnímu záření (helioterapie). Balneoterapie využívá minerální vodu, která pochází z různých přírodních zdrojů. (Bajgai et al., 2017)

2.6.4 Léčba celková

Celková léčba je společně s fyzikální terapií a psychoterapií léčbou druhé linie. Celková léčba nenahrazuje lokální kortikosteroidy, spíše se využívá jako kortikosteroidy šetřící. Do této skupiny patří antihistaminika, kortikoidy, antibiotika, antivirotika, antileukotrieny, imunosupresiva, imunomodulancia. (Benáková, 2009)

Antibiotika

Antibiotika se používají k léčbě sekundárních infekce způsobené porušením kožní bariéry. Koinfekce stafylokoky a streptokoky jsou běžné. I když perorální antibiotika snižují bakteriální zátěž, nemají zlepšit závažnost atopické dermatitidy. Vzhledem k nejčastější infekci *Staphylococcus aureus*, jsou vybírána širokospektrá

antibiotika jako erythromycin, doxycyklin, tetracyklin, azithromycin, peniciliny – amoxicilin s kyselinou klavulanovou. (Benáková, 2009)

Antihistaminika

Antihistaminika se používají pro adjuvantní léčbu pruritu v léčbě AD. Jejich podávání je indikováno v případech, kde je pozitivní rodinná anamnéza a u pacienta byla alergologickým vyšetřením prokázána alergická složka onemocnění. Vykazují různý účinek, protože ovlivňují pouze jeden mediátor – histamin, kdežto pruritus je způsobem více mediátory. Mají sedativní a protisvědivý efekt. Na pruritus bývají účinnější antihistaminika 1. generace, která se vyznačují určitým sedativním efektem. Patří sem léčiva s účinnými látkami – bisulepin, dimetinden, promethazin, hydroxyzin. (Benáková, 2009)

Antihistaminika 1. generace jsou využívána zejména u kojenců, u starších pacientů především doplňkově (na noc). Antihistaminika 2. generace nevykazují sedativní účinek. Můžeme sem zařadit účinné látky cetirizin, loratadin. Využití nacházejí i antihistaminika 3. generace – desloratadin, levocetirizin. (Benáková, 2009) Od ukončeného jednoho roku věku standardně volíme v léčbě antihistaminika 2. a 3. generace, která mají komplexnější efekt: protialergický, protizánětlivý a imunomodulační. (Nevoralová, 2015)

V případě, kdy je nutno podávat antihistaminika dlouhodobě, indikují se v kombinaci nejčastěji nesedativní antihistaminika - cetirizin, loratadin na den, sedativní antihistaminika 1. generace poté na noc – hydroxyzin, difenhydramin. Další využívanou kombinací při dlouhodobějším podávání je 1x denně antihistaminikum a stabilizátor mastocytů 2x denně. Příkladem stabilizátoru mastocytů je ketotifen. (Benáková, 2009)

Systémové kortikosteroidy

Systémové kortikosteroidy jsou vysoce účinné při eliminaci kožních zánětů, které jsou základem AD, ale nejsou doporučovány pro chronickou léčbu, protože mají významné NÚ. Využíváme je zcela výjimečně pro těžké, generalizované případy. Aplikace je časově omezená. Před nasazením léčby je důležité vyloučit kontraindikace,

jako je vředová choroba, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, koronární insuficience, tuberkulóza, gravidita. Obvykle se k léčbě AD volí nízké či střední dávky, 40-60 mg prednisonu/den. Po stabilizaci se dávka titruje na nejnižší chorobu stabilizující dávku. Dávkování opět sleduje cirkadiánní rytmus endogenních kortikosteroidů. Pokud pacient potřebuje jen nárazovou dávku (k překlenutí jinak nevládnutelné akutní exacerbace), lze využít parenterální podání, např. betamethason dipropionát intramuskulárně (i.m.). Efekt trvá 2 týdny. (Benáková, 2009; O'Brien, 2018)

Nejčastěji se předepisuje prednison, kortisol, methylprednisolon, méně často triamcinolon. Pokud jsou glukokortikoidy podávány po dobu kratší než dva týdny, pak se obvykle neobjeví žádný z nežádoucích účinků. Pokud je léčba delší, pak se mohou vyvinout komplikace. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří iatrogenní Cushingův syndrom, který je charakteristický měsícovým obličejem, tenkými končetinami, striemi, akné. Dalším NÚ může být insuficience nadledvin, což je důsledek útlumu osy hypotalamus-hypofýza-nadledvina, pokud je glukokortikoid podáván ve vyšší dávce déle než dva týdny. Tato insuficience se projeví při náhlém ukončení léčby nauzeou, zvracením, bolestmi kloubů a svalů. Preventivním opatřením je postupné ukončování léčby. Dalšími nežádoucími účinky může být osteoporóza, případně poruchy růstu u dětí, zvýšení nitroočního tlaku, hypokalemie, hyperkalcemie, hyperurikémie. (Martínková et al., 2007)

Imunosupresiva

Hlavní konvenční systémovou léčbu AD tvoří cyklosporin, methotrexát, azathioprin. Mykofenolát mofetil je používán méně často. (Simon, 2014)

Cyklosporin A

Cyklosporin A (CsA) je inhibitor kalcineurinu, který potlačuje imunitní odpověď závislou na T buňkách. Má rychlý nástup účinku se signifikantním zlepšením závažnosti onemocnění, které se často projevuje během několika týdnů. Relaps je však po vysazení léčby běžně viditelný. Perorální imunosupresivum cyklosporin se doporučuje pacientům starším 16 let, kteří jsou rezistentní vůči jiným léčebným postupům. O léčbě AD v dětství CsA, nejsou žádné uspokojivé klinické studie, které by dokazovaly

úspěšnost a bezpečnost. CsA by proto měl být používán pouze v těžkých případech a pouze v případě, že existuje významný negativní dopad na kvalitu života pacienta. Průměrná doba léčby se pohybuje mezi 1,5 a 13,5 měsíci a musí být přizpůsobena potřebám pacientů. Klinická odpověď je lepší u pacientů, kteří podstupují delší terapii, ale s nižšími dávkami CsA. (Saricaoglu et al., 2018)

Vzhledem k možným nežádoucím účinkům, zejména renální toxicitě a hypertenzi, je povinné sledování parametrů funkce ledvin a krevního tlaku. Nežádoucí účinky se objevily spíše u pacientů léčených vyššími dávkami. Kvůli zvýšenému riziku rakoviny kůže, by cyklosporinová léčba neměla být kombinována s fototerapií. (Simon, 2014)

I přestože je kumulativně nefrotoxický je jedinou alternativou v případech, kdy nelze dlouhodobě podávat kortikosteroidy. (Saricaoglu et al., 2018; Simon, 2014)

Methotrexát

Methotrexát je antagonist kyseliny listové, narušuje její metabolismus, což má za následek sníženou produkci pyrimidinových a purinových nukleotidů nezbytných pro syntézu DNA a RNA. Methotrexát tak může snižovat tvorbu cytokinů nebo indukovat apoptózu. Má relativně pomalý nástup účinku. Ke zlepšení příznaků onemocnění může dojít až po 6 až 12 týdnech léčby, nebo dokonce až po 6 měsících. Důležitou výhodou methotrexátu nad cyklosporinem je jeho dlouhodobá bezpečnost. Nejzávažnějšími NÚ methotrexátu jsou pancytopenie a hepatotoxicita. Pancytopenie se typicky vyvíjí během 4-6 týdnů zahájení podávání methotrexátu, nebo při zvýšení dávky. Rizikové faktory zahrnují dlouhodobě zvýšené jaterní enzymy, předchozí nebo současnou nadměrnou konzumaci alkoholu, anamnézu onemocnění jater (včetně virových infekcí hepatitidy B a C), diabetes mellitus, obezitu a anamnézu významné expozice hepatotoxickým látkám. (Saricaoglu et al., 2018; Simon, 2014)

Azathioprin

Azathioprin (AZA) byl používán pro léčbu těžké AD po celá léta. AZA může vyvolat závažné vedlejší účinky, včetně gastrointestinálních poruch, jaterní dysfunkce a leukopenie. Základní příčinou myelosupresivních účinků azathioprinu je částečný nebo celkový deficit aktivity thiopurin methyltransferázy. (Simon, 2014)

Metabolismus AZA je velmi složitý, díky zapojení různých enzymů. AZA je proléčivo, nemá samostatnou imunosupresivní aktivitu. V játrech se převádí na 6-merkaptopurin (6-MP), následně se 6-MP podrobuje metabolické transformaci a vzniká řada farmakologicky účinných metabolitů. Nejdůležitějšími metabolity jsou 6-thioguaninový nukleotid (6-TGN) a methylovaný 6-methylmerkaptopurin (6-MMP). Imunosupresivní účinek je způsoben metabolity 6-TGN. Intracelulární 6-TGN je začleněn do deoxyribonukleové kyseliny (DNA) namísto guaninových nukleotidů, blokuje syntézu DNA, což tlumí mimo jiné syntézu a proliferaci lymfocytů. Hlavním mechanismem je tedy indukce apoptózy T buněk. Terapeutický nástup účinku je zpožděn, trvá zhruba 12-17 týdnů, než se TGN začlení do DNA. AZA se využívá při těžkém ekzému. K optimalizaci léčby AZA se můžou měřit koncentrace 6-TGN a 6-MMP, což vede ke zlepšení klinické účinnosti a prevenci nežádoucích účinků. (Garritsen et al., 2018; von Kobyletzki, 2018)

Mykofenolát mofetil

Mykofenolát mofetil (MMF) blokuje syntézu *de novo* guaninu prostřednictvím inhibice inosinmonofosfátdehydrogenázy, což vede k narušení proliferace leukocytů. V dospělé populaci bylo provedeno velké množství klinických studií, které porovnávají účinek MMF s dalšími imunosupresivy. Účinnost léčby v této skupině je relativně stejná. Indukce remise byla pomalejší u MMF než u CsA. Z daného vyplývá, že léčba MMF může trvat delší dobu, než dosáhne své plné účinnosti. Na druhou stranu, po přerušení léčby trvala remise u pacientů léčených MMF déle než u pacientů léčených CsA. U pediatrických pacientů s AD bylo provedeno méně studií. Pediatrická populace ukázala výrazné zlepšení ve dvou třetinách dětí na MMF, které dříve nereagovaly na léčbu AZA. MMF byl také lépe tolerován než AZA. (Dias-Polak, 2019; Simon, 2014)

Imunomodulační léčba

U pacientů s pozitivitou na aeroalergeny, provokací AD těmito alergeny se můžeme u pacienta pokusit o desenzibilizaci. Může dojít k potenciálnímu zhoršení AD po dobu vakcinace. Při častých fokálních infekcích s bakteriální kolonizací kůže se mohou využít bakteriální lyzáty jako Luivac, Broncho-vaxom, Ribomunyl, případně autovakcíny k posílení slizniční a kožní imunity. (Benáková, 2009)

Antivirotika

Antivirotika se používají pouze při herpetické superinfekci. Infekce *herpes simplex* virem je pro pacienty s AD riziková, hrozí vznik *eczema herpeticatum*. Využívá se aciklovir (Zovirax) případně Herpesin po dobu 5-10 dnů. (Benáková, 2009)

2.6.5 Prevence, režimová, dietní opatření

Při léčbě AD nelze spoléhat jen na účinek léků, stejně důležitá je životospráva, dostatek spánku, nedráždivá strava, vhodné oblékání, péče o čistotu těla, předcházení většímu fyzickému a psychickému vypětí, pobyt v příznivých klimatických podmínkách. (Čapková, 2009)

Prevence

Nejlepší léčbou je v případě AD u atopika prevence. Během prvního roku dítěte by měl být dodržován protialergický režim. Protialergický režim zahrnuje: dobu kojení, mléčné přípravky, eliminace alergenu. Tato opatření jsou vhodná i pro pacienty, u nichž se AD již projevila. (Čapková, 2009)

Doba kojení

Doba kojení by v případě prevence AD měla být co možná nejdelší. Dostatečné kojení oddaluje expozici potravním alergenům. Definování „dostatečné délky kojení“ zůstává problémem, protože v historii byly děti kojené déle. V současnosti je běžné zhruba půlroční kojení. Představy, které byly platné před několika lety, a to, že je výhodné, pokud matka ve své potravě omezí hlavní alergeny (mléko, vejce, ořechy,

ryby) po celou dobu kojení (Čapková, 2009; Benáková, 2009), se ukázaly jako mylné. (Krejsek, 2016) Naopak snížená expozice mikrobiálním podnětům je spojována s převládající reaktivitou Th2 lymfocytů, která se může manifestovat jako atopická reaktivita. (Krejsek, 2016)

Eliminace alergenů

Mezi doporučení pro pacienty patří zejména omezení pobytu v prašném prostředí a vyhýbání se zakouřeným prostorám (s tím je spojené nekouření v blízkosti atopika). Cigaretový kouř obsahuje škodlivé látky, které mohou zhoršit AD. V domácím prostředí lze k této eliminaci využít např. čističky vzduchu. (Čapková, 2009) Pokud možno eliminovat z bytu koberce, podlahy by měly být snadno omyvatelné. Pacienti by měli omezit styk s domácími zvířaty. (Čapková, 2009) I přesto, že domácí zvířata mohou být potenciálním zdrojem alergenů, je prokázán protektivní vliv chovu domácích psů i koček na rozvoj atopické reaktivity u dětí. (Krejsek, 2016)

Mléčné přípravky

Mléčné přípravky, které jsou podávány, by měly být hypoalergenní, zvláště v případě, pokud je kojení nedostatečné. (Čapková, 2009)

Oblečení

Vhodné oblečení je důležité zejména k prevenci zapocení, které vede ke zhoršení ekzému. Není vhodné nosit oblečení z vlny, kožešiny, flanelu, froté materiálů. Nevhodné jsou také oděvy z umělých vláken. Oblečení nesmí nikde kůži dřít ani tísnit, mělo by být dostatečně volné, pohodlné. Jakékoliv tření oděvu o kůži zhoršuje AD. (Čapková, 2009; Lio, 2013)

Teplota, klima

Klima zahrnuje změny teploty, vlhkosti, srážek, větru a ročních období, které hrají zásadní roli při utváření naturálního ekosystému a lidského zdraví. Naše klima se rychle mění a změny přicházejí rychleji, než jak bylo pozorováno za posledních tisíc let.

Zvýšená teplota a vlhkost mohou vést ke zvýšenému pocení, což vyvolává dráždivý účinek na kůži, čímž se zhoršuje AD. Nicméně lze nalézt i pacienty, kteří měli naopak v zimních měsících zhoršené symptomy. Pro dospělé pacienty s chronickými formami AD je vhodný pobyt u Mrtvého moře. K léčbě ekzému zde přispívá vhodné klima, ale také vysoký obsah solí při koupání v moři. Pro některé pacienty je naopak výhodnější pobyt na horách než u moře. Pobyt na horách je vhodnější pro pacienty, kteří špatně snášejí slunce a přílišné teplo. (Čapková, 2009; Lio, 2013; Nguyen et al., 2019)

Péče o čistotu těla

Ztráty vody vedou k tomu, že kůže je šupinatá, křehká, popraskaná, náchylná ke vzniku zánětů a kožních infekcí. „Při mytí, koupání či sprchování odstraňujeme z kožního povrchu látky těla vlastní i cizí. Je to především pot, kožní maz a opotřebované zrohovatělé buňky kůže. U pacientů s ekzémem očišťujeme kůži i od zbytků mastí, strupů a šupin.“ (Čapková, 2009)

Součástí tekutých mýdel, mycích emulzí, jsou tenzidy, povrchově aktivní látky, které odstraňují z povrchu kůže látky tukové povahy. Používáním těchto přípravků narušujeme kožní plášť. Kůže atopika nemá takovou regenerační schopnost jako kůže zdravého člověka a její další styk s emulgemi nebo mýdly může vést k silnému podráždění. Pacient s AD by měl omývat celé tělo bez použití mýdla, vlažnou vodou při akutním oživení ložisek ekzému. Pacient by neměl používat koupelnovou pěnu, mýdla pouze s neutrálním či kyselým pH. (Čapková, 2009)

Stres

Stres může zapříčinit jak zhoršení AD, tak propuknutí onemocnění u pacienta, který k onemocnění má predispozice. Chronický stres má dopad na různé orgány a také na imunitní systém, může dojít ke zhoršení kožních lézí. Z uvedeného vyplývá, že by se pacient měl, co možná nejvíce, vyhýbat stresovým situacím, případně mít vhodné volnočasové aktivity, při kterých přijde na jiné myšlenky. (Solomon et al., 2019)

Dieta

Význam stravy jako potenciálního spouštěče AD je předmětem debaty již dlouhou dobu. Patogeneze AD související s potravinovou alergií je složitá. Potraviny, jako je čokoláda, sýr, jogurt, bramborové lupínky, instantní nudle, vejce, arašídý, mořské plody, měkkýši a mléko, mohou být zodpovědné za nepravdělné zhoršení kožních lézí u pacientů s onemocněním. Studie stanovily několik pokynů pro výživu, které by mohly zmírnit exacerbaci kožních lézí. Mezi pokyny patří – vyhýbat se nadměrné konzumaci sladkostí, alkoholu, kávy, džusům, masu, tuku, dále zpracovaným potravinám a různým přísadám. Přesto neexistují dostatečné důkazy, které by mohly prokázat zlepšení AD díky eliminaci daných potravin, protože tato eliminace může mnohdy vést k závažnému nedostatku ve výživě. (Solomon et al., 2019; Dhar et al., 2009; Katta, 2014; Uenishi et al., 2008)

2.6.6 Psychoterapie

AD je onemocnění, které může mít, a často i skutečně má důsledky, které se odrážejí jak na psychice nemocného, tak i jeho rodiny. Psychosomatické a psychosociální vlivy mohou působit jako provokační faktory, mohou být příčinou nestability a příčinou vzniku recidiv. Péče o dítě s AD může narušit také rodinnou dynamiku a ovlivnit vztahy v rodině, dysfunkční rodinná dynamika může vést k nedostatečnému léčebnému účinku. U dětí AD způsobuje podrážděnost, poruchy spánku, úzkost a deprese. U dospělých pacientů může AD ovlivnit mezilidské vztahy, snížit sexuální touhu, snížit produktivitu práce a ovlivnit sociální a volnočasové aktivity. Lidé postižení touto chorobou jsou ve spánku spíše neklidní, častěji se probouzí, spánek trvá kratší dobu, jsou unavení během dne. Díky nadměrnému stresu a neřešeným komorbiditám často dochází ke zhoršení onemocnění. Nejlepším přístupem je věnovat se během konzultací jak klinickým projevům onemocnění, tak i duševnímu stavu pacienta. Důležité je udržovat určitou úroveň empatie, či dokonce soucit s pacientem. Chronicky nemocný pacient, který rozumí své nemoci a učí se, jak se s ním vyrovnat, je vděčný, spolupracující a vracející se pacient, který poskytuje pozitivní zpětnou vazbu. Jinými slovy: léčba - v nejlepší slova smyslu - probíhá v kontextu bio-psycho-sociálního přístupu. (Senra, 2014)

2.6.7 Komplementární léčba

Komplementární léčba doplňuje často konvenční lékařství. Zahrnuje nové formy terapie, které nemají vědecké základy, ani účinnost, která by byla ověřena vědeckými poznatky. Ačkoliv komplementární léčba není podložena vědeckými důkazy, je již po desetiletí velmi žádaná. Nejčastěji je využívána pacienty, kteří mají chronický průběh onemocnění, rozsah a intenzita AD je vážnější, doba trvání onemocnění je delší. Komplementární léčba je často volena z důvodu, že nebylo dosaženo očekávaných výsledků při konvenční léčbě. (Aguiar Junior Ndos, 2011)

Homeopatie

Homeopatická léčba se nezaměřuje na odstranění onemocnění nebo potlačení symptomů. Homeopatika se snaží „nastartovat“ přirozené obranné mechanismy organismu, léčí příčiny. Nelze použít univerzální homeopatikum pro všechny pacienty, každý má léčbu nastavenou přísně individuálně s rozdílným dávkováním. Léky jsou připraveny z rostlin, prvků, minerálů, jsou vysoce naředěné. Kvůli vysokému zředění je homeopatie kontroverzně diskutovanou problematikou. Homeopatická léčba je často nákladnější než léčba komplementární. Důkazy o účinnosti homeopatie však zůstávají nejasné. (Roll et al., 2013; Witt et al., 2009)

Fytoterapie

Jelikož i v minulosti byly první léky vyhledávány mezi bylinami, má i fytoterapie své místo při léčbě AD. Velmi oblíbený je v lékařství, kosmetice i lidovém léčitelství měsíček lékařský. Měsíček lékařský má protizánětlivé vlastnosti a využívá se k ošetření ekzému a hojení ran. Heřmánek lékařský se používá pro své zklidňující a hojivé účinky. Nevýhodou jsou alergogenní účinky, se kterými se můžeme setkat v případě měsíčku i heřmánku. Pro domácí léčbu je vhodný i řebříček obecný. Ke koupeli rukou i nohou se používá silný odvar z řebříčku. K potírání ekzému lze využít i řebříčkovou mast. (Novotný, 1996; Čapková, 2009)

Hypnóza

Hypnózu lze provádět pouze u pacienta, který v ní má důvěru. Pacient je v tzv. hypnotickém spánku, kdy zůstává v kontaktu s hlasem hypnotizéra. Hypnotizér mluví tichým hlasem o tom, že svědění pozvolna odchází, ekzém se pomalu ztrácí, dochází ke zlepšení celkových potíží. Hypnotická sezení se provádějí zpravidla obden, kdy se pacient po ukončení hypnózy cítí osvěžen a ekzém nesvědí. (Čapková, 2009)

Akupunktura

Akupunktura je součástí tradiční čínské medicíny, která zahrnuje stimulaci určitých bodů pokožky pomocí jehel, tlaku nebo tepla. Aplikace je založena na teorii, že onemocnění je způsobeno narušením qi nebo vitální energie, která proudí podél kanálů, tzv. meridián. Meridiány tvoří síť spojující orgány celého těla. Při stimulaci akupunkturálních bodů umístěných podél kanálů, se předpokládá obnovení normální cirkulace qi a dosažení rovnováhy. Většina důkazů ukazuje, že účinky akupunktury jsou zprostředkovány, jak stimulací sensorických/nervových drah, tak stimulací lokálních pojivových tkání. Zapojen je tedy nervový systém, tak i hypotalamo-hypofyzární osa. Specifické účinky akupunktury jsou zprostředkovány uvolňováním neurotransmiterů, cytokinů a růstových faktorů. Následné uvolnění opioidů přispívá k analgetickým a antipruritickým účinkům. Akupunktura má v Číně dlouhou historii, kde je stále používána samostatně nebo jako doplněk moderní medicíny k léčbě různých onemocnění, včetně dermatologických poruch. Během posledních desetiletí se zájem o akupunkturu rozšířil, kvůli rostoucí popularitě alternativní a doplňkové medicíny. (Ma and Sivamani, 2015)

Akupunkturální léčba zmírňuje pruritus a další symptomy AD, zlepšuje kvalitu života pacientů s AD, může být také úspěšně použita k léčbě akné, psoriázy, bradavic, vředů na nohou. (Kim et al., 2017; van den Berg-Wolf, 2017)

Provádí se většinou v sérii po 10 sezeních. „U některých pacientů se podaří zmírnit projevy ekzému, převést ekzém z akutního živého stádia do únosnějšího stádia chronického“. (Čapková, 2009)

2.7 Nové možnosti léčby atopické dermatitidy

2.7.1 Inhibitory kalcineurinu

Mezi lokální inhibitory kalcineurinu (TCI) se řadí takrolimus a pimekrolimus. Tyto topické imunomodulátory nemají systémové účinky (absorpce kůže do oběhu je minimální díky molekulární velikosti léků) a působí cíleně na specifickou imunopatologickou reakci. Léčiva mají protizánětlivou aktivitu v důsledku inhibice T lymfocytární aktivity, která ovlivňuje syntézu a uvolňování prozánětlivých cytokinů. V cytoplazmě cílových buněk se pimekrolimus a takrolimus spojují s intracelulárním proteinem makrofilinem-12, také nazývaným FKBP. Takrolimus vykazuje trojnásobně vyšší afinitu k FKBP v porovnání s imunosupresivní aktivitou pimekrolinu, Kalcineurin je kofaktor v aktivaci genů cytokinů pro IL-2, IL-3, IL-4, TNF- α , GM-CSF. Pimekrolimus působí na T lymfocyty a žírné buňky, zatímco takrolimus ovlivňuje funkci bazofilů a eozinofilů a indukuje apoptózu Langerhansových buněk. (Remitz et al., 2018; Silverberg, 2016; Papier, 2018)

Takrolimus je makrolid, který je připravovaný z kmene *Streptomyces tsukubaensis*. Je indikován v závažném stupni AD (při vzplanutí choroby i při udržovací léčbě). Může být použit k prevenci exacerbací onemocnění, u pacientů s vysokou exacerbací (tj. vyskytující se čtyřikrát nebo vícekrát za rok). V současné době je v klinické praxi pro léčbu AD dostupná mast takrolimus ve dvou silách (0,03% a 0,1%). Pimekrolimus je derivát askomycinu, izolovaný z kmene *Streptomyces hygroscopicus*, je indikován v mírném nebo středně závažném stupni AD a může být používán přerušovaně v dlouhodobém časovém horizontu k prevenci progresu onemocnění. V současné době je pimekrolimus k dispozici ve formě 1,0% krému. (Remitz et al., 2018; Silverberg, 2016; Papier, 2018)

TCI jsou k dispozici od roku 2000. V roce 2006 však americká FDA (Food and Drug Administration) připojila k oběma lékům upozornění na potenciální riziko vzniku malignity. Americká akademie dermatologů se domnívá, že se tato varování mýlí a zbytečně znepokojují. Studie prokazují, že při správném použití nejsou topické TCI pimekrolimus a takrolimus nebezpečné. (Remitz et al., 2018; Papier, 2018)

2.7.2 Kalcitriol

Předpokládalo se, že nejdůležitější funkcí vitamínu D je resorpce vápníku a fosforu ze střeva do krve, kdy udržuje optimální hodnotu těchto minerálů a pomáhá je transportovat do kostí a dalších orgánů. Nedávné, ale i starší údaje ukazují, že vitamín D má výrazné účinky zejména na imunitní systém a funkci kožní bariéry. (Huang, 2018)

Nedostatek vitamínu D3 (cholecalciferol) a nízké hladiny cirkulujícího 1,25-dihydroxycholecalciferolu (kalcitriol) jsou spojeny s patogenezí alergických poruch, zejména astmatu a ekzému u dětí a kojenců, resp. dětí ve věku 14-16 let. Na molekulární úrovni 1,25-dihydroxycholecalciferol indukuje expresi AMP (katelicidinu), inhibuje proliferaci T buněk (zejména Th1 a Th17) diferenciaci makrofágů, prezentaci antigenů, a aktivitu regulačních T buněk. (Bothou et al., 2018; Huang, 2018; Hata, 2008; Peroni, 2011)

Dosud existuje jen několik studií zkoumajících účinky suplementace vitamínem D při léčbě ekzémů. Některé studie (Hata, 2008) zjistily příznivý vliv na ekzém, ačkoli toto zlepšení nebylo vždy statisticky významné. (Huang, 2018)

Ve studii od Galli et al., po doplnění vitamínu D došlo k významnému zvýšení hladiny v séru. Na závažnost onemocnění to však nemělo žádný vliv. (Galli et al., 2015)

Díky těmto rozdílným závěrům jsou potřebné další klinické studie. (Huang, 2018)

2.8 Nová biologická léčiva

Přibližně 20 % pacientů s AD trpí středně těžkou až těžkou formou nemoci, a standardní léčebné možnosti mají omezenou nebo nulovou účinnost. Lepší porozumění patologických cest je krokem k lepší léčbě pro pacienty s AD. Biologická léčiva jsou navržena tak, aby se zaměřovala na konkrétní mediátory zánětu. Dosud jsou prováděny rozsáhlé klinické studie, které mají za úkol prokázat účinnost a bezpečnost této cílené terapie. Terapie zahrnuje blokaci cytokinů nebo mediátorů, které hrají roli v patogenezi AD. Biologická léčiva jsou slibné léky pro pacienty s AD, nabízejí pohodlnější dávkovací režimy, méně časté laboratorní vyšetření než jiné systémové terapie, stejně tak méně nežádoucích účinků. (Fabbrocini, 2018; Deleanu, 2019)

2.8.1 Inhibitory PDE4

Fosfodiesteráza 4 (PDE4) je přítomna hlavně v imunitních buňkách, epitelových buňkách a mozku. PDE4 je intracelulární nереceptorový enzym, který moduluje zánět a integritu epitelu. Enzym PDE4 rozkládá cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), který hraje roli při regulaci zánětlivých a imunitních odpovědí. Zvýšené hladiny cAMP byly spojeny s potlačením T buněk a monocytů, prozánětlivých molekul jako je IL-4 a prostaglandin E2. Inhibice PDE4 tedy může být alternativou dlouhodobé léčby AD. (Guttman-Yassky et al., 2019; Spina, 2003)

V posledních letech bylo navrženo a syntetizováno velké množství inhibitorů PDE4, mezi nimiž byly roflumilast, apremilast a crisaborol schválené pro léčbu zánětlivých onemocnění dýchacích cest, psoriatické artritidy a atopické dermatitidy. Mezi nejčastější nežádoucí účinky, které se objevují po perorálním podání patří nevolnost, zvracení a bolesti hlavy. (Spina, 2003)

Crisaborol

V roce 2016 byl FDA schválen inhibitor PDE4 – crisaborol, pro léčbu mírné až středně závažné AD. Crisaborol poskytuje rychlou úlevu od pruritu, která je při léčbě

nezbytná, aby se předešlo nadměrnému škrábání kůže a k prevenci přechodu AD do chronické formy. (Yosipovitch et al., 2018)

Použití crisaborolu vedlo ke snížení koncentrace cytokinů, jako jsou TNF- α , IFN- γ , IL-2 a v menší míře IL-5 a IL-10. 2% crisaborolová mast je jediný PDE4 inhibitor, který byl schválen pro dospělé a děti starší 2 let s AD. Topická aplikace minimalizuje riziko systémových farmakologických účinků spojených s perorální aplikací inhibitorů PDE4. Dosud neexistují žádná omezení týkající se délky užívání masti s crisaborolem, avšak mohou se objevit NÚ jako je bolest v místě aplikace. (Simpson et al., 2018; Yosipovitch et al., 2018; Guttman-Yassky et al., 2019; Deleanu, 2019)

Nová léčivá látka byla testována ve dvou dvojitě zaslepených RCT. 2% mast byla aplikována dvakrát denně, po dobu 28 dní, u pacientů ve věku od 2 let se středně závažnou až těžkou AD. Výsledky byly slibné, žádní pacienti nehlásili kožní atrofii, nebo teleangiektázii. NÚ byly vzácné a byly omezeny především na bolesti v místě aplikace. Crisaborol je nový nesteroidní lék, který nabízí lepší bezpečnostní profil a současně je účinný. (Simpson et al., 2018; Yosipovitch et al., 2018; Guttman-Yassky et al., 2019; Deleanu, 2019)

Apremilast

Apremilast je perorální inhibitor PDE4 schválený pro použití u dospělých pacientů s aktivní psoriatickou artritidou a pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou, kteří jsou kandidáty na fototerapii nebo systémovou terapii. Apremilast inhibuje produkci TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17 a GM-CSF. (Mobasher et al., 2018; Deleanu, 2019)

Léčba přípravkem Apremilast se ukázala jako účinná a bezpečná u dospělých i dětí s těžkou AD. Nedávné klinické studie ukázaly, že apremilast by mohl být potenciální léčbou AD. (Samrao et al., 2012; Abrouk et al., 2017; Mobasher et al., 2018; Deleanu, 2019)

2.8.2 Inhibitory JAK-kinázy

Janusova kináza (JAK) a signální snímač a aktivátor transkripční (STAT) dráhy jsou všudypřítomnou intracelulární signalizační sítí. Rodina JAK se skládá ze 4 členů: JAK1, JAK2, JAK3 a tyrosin kinázy 2 (TYK2). Hrají klíčovou roli v růstu, vývoji a diferenciaci, zejména pokud jde o imunitní a hematopoetické buňky. Rodina STAT se skládá ze sedmi proteinů: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b a STAT6. Hrají důležitou roli v regulaci buněčné diferenciaci, přežití a apoptózy. (Ciechanowicz et al., 2018)

JAK/STAT dráhy jsou využívány cytokiny, včetně interleukinů, interferonů a dalších molekul, které vysílají signály z buněčné membrány do jádra. Aktivace této dráhy je zahájena vazbou cytokinů k příslušnému transmembránovému receptoru, který následně aktivuje kinázu JAK. JAK kináza fosoryluje cytoplazmatickou část receptoru a vytváří vazebná místa pro proteiny STAT. STAT je signální molekula. Je aktivována fosorylací tyrozinových zbytků pomocí JAK. Fosorylovaná STAT se oddělí od receptoru, translokuje se do buněčného do jádra, kde se váže k DNA a reguluje transkripci genů. Pokud je dráha JAK/STAT aktivována IL-4, IL-13 a TSLP, hraje důležitou roli v patogenezi AD. Dochází ke zvýšení exprese prozánětlivých cytokinů a chemokinů, a ke snížení exprese strukturních epidermálních proteinů, FLG, involucrinu, nebo loricrinu. (Samadi et al., 2017; Nygaard, 2017; Ciechanowicz et al., 2018; Mobasher et al., 2018)

Mutace a polymorfismy v rámci této dráhy JAK/STAT jsou zapojeny jak do autoimunitních, tak maligních procesů. Například mutace JAK3 a TYK2 jsou známými příčinami imunodeficience, zatímco polymorfismy JAK2 a STAT3 přispívají k řadě autoimunitních onemocnění. (Samadi et al., 2017; Nygaard, 2017; Ciechanowicz et al., 2018; Mobasher et al., 2018)

Selektivní JAK-inhibitory byly schváleny v mnoha zemích pro léčbu revmatoidní artritidy (tofacitinib, baricitinib) a myelofibrózy (ruxolitinib). Pro léčbu mírné a těžké AD probíhají klinické studie. Jedna z výhod inhibitorů JAK je jejich malá struktura, která dovoluje snadné pronikání molekul epidermální bariérou, a tudíž mohou být tato léčiva

použita i v topických přípravcích. (Samadi et al., 2017; Nygaard, 2017; Ciechanowicz et al., 2018; Mobasher et al., 2018)

Baricitinib

Baricitinib ještě není schválen FDA, ale je v klinických studiích pro revmatoidní artritidu (RA) (fáze 3), psoriázu (fáze 2) a atopickou dermatitidu (fáze 2). Baricitinib je malá molekula inhibující JAK1 a JAK2, podávaná perorálně jednou denně. Baricitinib vykazoval účinnost při potlačení intracelulární signalizace cytokinů, jako je IL-6 a IL-23. Navíc byla pozorována redukce IL-12, IFN- γ , IL-17 a IL-22. (Ciechanowicz et al., 2018)

NÚ zahrnují mírně zvýšené riziko infekce, riziko nízké hladiny neutrofilů a snížení hladiny hemoglobinu. (Damsky, 2017; Samadi et al., 2017)

Tofacitinib

Inhibice JAK1/JAK2 pomocí tofacitinibu může blokovat signalizaci prostřednictvím IL-31, čímž potlačuje pruritus. Tofacitinib je léčivo, které je již schváleno pro těžkou revmatoidní artritidu a je v klinických studiích (fáze 3) pro psoriázu. NÚ po perorálním podání zahrnují průjemy, infekce, nízké hladiny neutrofilů a lymfocytů, a zvýšené hladiny kreatininu a lipidů. V případě podávání tofacitinibu je nutné monitorování lipidů nalačno, močoviny a elektrolytů, testů funkce jater a kreatinkinázy, protože tofacitinib může způsobit hyperlipidemii, lymfopenii, anémii, hepatitidu a zvýšené hladiny kreatininu v séru. (Nygaard, 2017; Samadi et al., 2017)

RCT od Bissonnette et al. se zúčastnilo 69 pacientů. Jedné skupině pacientů byla aplikována 2% mast tofacitinibu a druhé skupině vehikulum. V obou případech aplikace probíhala dvakrát denně. Konečné výsledky vykazovaly značné zlepšení při použití tofacitinibu, ve srovnání s použitým vehikulem již od 1. týdne, což naznačuje rychlý nástup účinku, s narůstajícím zlepšením až do 4. týdne. Ke zlepšení pruritu po 4 týdnech léčby došlo v 81,7 %. (Bissonnette et al., 2016)

V klinické studii od Levy et al., které se zúčastnilo 6 pacientů, byl podáván tofacitinib citrát perorálně. Tofacitinib citrát v dávce 5 mg, byl podán buď 2x denně, nebo 1x denně. Index SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) byl hodnocen dvakrát – ve

4. až 14. týdnu, a v 8. až 29. týdnu. Všichni pacienti dosáhli snížení indexu SCORAD. Při prvním hodnocení: průměrné skóre SCORAD bylo nižší o 54,8 %, skóre pruritu bylo sníženo o 69,9 %, skóre ztráty spánku o 71,2 %. Při druhém sledování: průměrné skóre SCORAD bylo nižší o 66,6 %. Pruritus skóre: snížení o 76,3 %, ztráty spánku – nižší o 100 %. (Levy et al., 2015)

Upadacitinib

Upadacitinib je malá molekula zaměřená pouze na JAK1. Je zkoumán v placebem kontrolované multicentrické studii (fáze 2), s cílem zhodnotit bezpečnost a účinnost u dospělých účastníků se středně těžkým až závažným AD. (Nygaard, 2017)

2.8.3 Anti IL-4/anti IL-13 terapie

IL-4 a IL-13 jsou definovány jako klíčové cytokiny v AD patogenezi, a proto byly klinické studie zaměřeny na hodnocení použitelnosti monoklonálních protilátek proti těmto cytokinům. IL-4 a IL-13 působí přes společné podjednotky IL-4 receptoru (IL-4R α) a jejich zvýšená exprese vede ke snížení syntézy kožních bariérových proteinů - FLG, involucrinu a loricrinu. Keratinocyty kultivované *in vitro* v přítomnosti IL-4 a IL-13 měly významně sníženou expresi FLG, bez ohledu na stav mutace FLG. V důsledku toho je exprese FLG významně snížena u akutních lézí v porovnání se zdravou kůží. (Osinka et al., 2018; Moyle et al., 2019)

Dupilumab

Monoklonální protilátka IgG. Dupilumab je antagonist receptoru pro IL-4, který inhibuje signalizaci IL-4 a IL-13 a byl schválen v Evropě a ve Spojených státech pro léčbu dospělých pacientů se středně těžkou až závažnou AD. Klinické studie probíhají u dětí. (Alexander et al., 2019)

Váže na α -podjednotku receptoru IL-4, která je součástí komplexu IL-4 a IL-13. Přípravek dupilumab byl původně testovaný u pacientů s těžkým průběhem astmatického onemocnění, kdy bylo prokázáno výrazné zlepšení. Po těchto slibných

výsledcích začaly v roce 2005 klinické studie pacientů se středně těžkou až těžkou AD, kteří nereagují na lokální léčbu. (Osinka et al., 2018)

Beck et al. zveřejnila výsledky čtyř klinických studií které hodnotily bezpečnost dupilumabu. Ve dvou klinických studiích (fáze I) bylo pacientům podáváno 75, 150 nebo 300 mg dupilumabu nebo placebo subkutánně po dobu týdnů. V jiné studii (fáze I) dostávali pacienti po dobu dvanácti týdnů 300 mg dupilumabu nebo placebo. Výsledkem těchto studií bylo rychlé, na dávce závislé zlepšení stavu kůže. Kromě toho bylo po pokračování léčby pozorováno další zlepšení. (Beck et al., 2014)

Porovnání dvou studií klinického hodnocení (SOLO 1 a SOLO 2) s placebem, bylo zveřejněno v prosinci 2016, a potvrdilo pozitivní výsledky z předchozích studií. V každé studii dospělým pacientům se středně těžkou až těžkou AD bylo podáváno 300 mg dupilumabu subkutánně týdně/každé 2 týdny, nebo placebo po dobu 16 týdnů. V 16. týdnu významně více pacientů užívajících dupilumab prokázalo zlepšení a úlevu od svědění. Podobně bylo zaznamenáno výrazné zlepšení kvality života, intenzity ekzému, nebo příznaky úzkosti. Závažné NÚ byly vzácné. Reakce v místě injekce a konjunktivitida se vyskytly častěji u pacientů léčených dupilumabem, zatímco exacerbace AD a kožní infekce ve skupině s placebem. (Simpson et al., 2016)

V nedávné době byl předložen jiný vědecký přístup, studie CHRONOS. Tato studie umožnila pacientům současné použití topické terapie (TCS, TCI). Pacienti byli rozděleni do tří skupin. První skupině byl podáván dupilumab 300 mg týdně v kombinaci s TCS/TCI, druhé skupině 300 mg jednou za dva týdny v kombinaci s TCS/TCI, třetí skupině placebo v kombinaci s TCS/TCI. Ve skupině dostávající dupilumab, 300 mg týdně (plus topické látky) došlo k výraznému zlepšení u 64 % po roce léčby. Skupina s placebem, současně používající lokální léčbu, měla vyšší výskyt NÚ oproti dupilumabu. (Strowd, 2017)

V důsledku pozitivního výsledku studií fáze 1 a 2 a relativního dobrého bezpečnostního profilu byl dupilumab prohlášen „průlomovou léčbou“ u středně těžké až těžké AD. FDA v roce 2017 schválila dupilumab (Dupixent) k léčbě dospělých se středně těžkou AD, zejména při nedostatečné kontrole AD lokální léčbou, nebo v případech, že lokální terapie nejsou vhodné. Účinky dupilumabu byly doposud studovány pouze u dospělé populace. Vzhledem k vysokému výskytu AD u

pediatrických pacientů probíhá stále několik studií, zahrnujících jak děti, tak dospívající. Dané studie ukážou, zda tyto podskupiny populace s AD mohou mít stejně pozitivní výsledky při léčbě dupilumabem. (Osinka et al., 2018)

Tralokinumab

Tralokinumab je monoklonální protilátka, která se váže na IL-13. V klinické studii (fáze 2) byli zahrnuti dospělí pacienti, kteří trpěli středně těžkým až závažným onemocněním AD. Léčba tralokinumabem probíhala po dobu 12 týdnů, s dávkou 150 mg a 300 mg. Skupina, která byla léčená tralokinumabem prokázala významné zlepšení kvality života a snížení pruritu ve srovnání s placebem. Nejčastější NÚ ve všech skupinách (tralokinumab a placebo) byly nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích a bolest hlavy. Je plánováno několik nových klinických studií fáze 3. (Nygaard, 2017; Sanchez-Borges et al., 2019)

Lebrikizumab

Lebrikizumab je monoklonální protilátka, která se specificky váže s vysokou afinitou na rozpustný IL-13. Účinnost byla sledována v RCT. Proběhlé klinické studie zahrnovaly dospělé pacienty s mírným až závažným onemocněním AD s nedostatečnou odpovědí na topické kortikosteroidy. Pacienti byli rozděleni do čtyř skupin. První skupině bylo podáno 125 mg lebrikizumabu v jednorázové dávce, druhé skupině 250 mg v jednorázové dávce, třetí skupině 125 mg každé 4 týdny po dobu 12 týdnů, čtvrtá skupina pacientů dostávala placebo. Po dvanácti týdnech vykázalo nejvíce pacientů výrazné zlepšení po aplikované dávce lebrikizumabu 125mg každé 4 týdny. Nežádoucí účinky byly mezi skupinami podobné (lebrikizumab 66,7 %, placebo 66,0 %). Nejčastějšími NÚ byly infekce horních cest dýchacích a bolest hlavy. Pacienti, kteří dostali lebrikizumab jednorázově, neprokázali žádné významné zlepšení v porovnání s placebem. (Simpson et al., 2018)

2.8.4 Anti IL-12/anti IL-23 terapie

IL-23, člen rodiny cytokinů IL-12, je popsán jako heterodimer složený z podjednotky p19 a podjednotky p40, kterou sdílí s IL-12. Předpokládá se, že IL-23 podporuje expanzi jak Th1 tak i Th17 T buněk. IL-23 není diferenciačním faktorem Th17. IL-23 polarizuje Th17 buňky a vede k dalšímu zrání těchto buněk, např. vede k indukci exprese IL-22 v Th17 buňkách. Buňky Th17 představují jednu podskupinu, která produkuje mezi jinými cytokiny také IL-17 a IL-22. IL-22 je cytokin produkován nejen buňkami Th17, ale i Th22. IL-17, IL-17F a IL-22 mají široké účinky na mnoho typů buněk a indukují produkci prozánětlivých cytokinů a chemokinů (viz podkapitoly 2.8.5 a 2.8.6). Kromě své úlohy pro Th17 má IL-23 také důležitou úlohu v regulaci přirozené imunitní odpovědi. Zdá se, že IL-23 indukuje IL-17, IL-1, TNF a IL-6. IL-23 je tedy důležitým spojovacím článkem mezi imunitními buňkami a adaptivními odpověďmi Th17. Studie kožních onemocnění podobných psoriáze naznačují, že IL-23 a IL-22 jsou důležitější při tvorbě lézí než IL-12/INF- γ . (Chung et al., 2006; Korn et al., 2009; Bromley et al., 2013; Jin, 2018)

Th17 buňky hrají roli v akutním zánětu AD, při tvorbě kožních lézí, zatímco složka Th1 je zodpovědná za chronickou fázi onemocnění. V důsledku toho, blokováním IL-23 při AD, jsou inhibovány dráhy Th17/Th22 buněk. (Nygaard, 2017)

Ustekinumab

Ustekinumab je lidská monoklonální protilátka, která se zaměřuje na podjednotku p40 sdílenou IL-12 a IL-23. Ustekinumab je registrován pro léčbu středně závažné až těžké psoriázy a moduluje aktivaci Th1, Th17 a Th22. Z důvodu existence předpokladu, že Th17 je zapojený i do patogeneze AD lze uvažovat o ustekinumabu jako potenciální léčbě. (Khatti et al., 2017)

Studie, týkající se použití přípravku ustekinumab při léčbě AD, přinesly nejednoznačné výsledky. Zatímco několik kazuistik naznačuje účinnost ustekinumabu v léčbě těžké AD (Agusti-Mejias et al., 2013; Shroff, 2015), další z nich vykazují mírný účinek, nebo také jeho nedostatek (Samorano et al., 2016; Wlodek, 2016). Multifaktoriální etiopatologie variability AD může vysvětlit odpověď na léčbu

přípravkem ustekinumab. Noda et al., prokázali dominantní imunitní vzor Th17 u asijských AD pacientů (Noda et al., 2015) Taková data jsou cenná pro identifikaci jedinců, kteří mají největší prospěch z léčby, každopádně jsou potřebné další studie. (Deleanu, 2019)

Prozatím došlo k závěrům, že režim nastavený u psoriázy nemusí být vhodný v léčbě AD. Vhodný režim ustekinumabu pro léčbu AD je třeba identifikovat v dalších rozsáhlejších RCT. (Pan et al., 2018)

2.8.5 Anti IL-22 terapie

IL-22 je členem rodiny IL-10 cytokinů produkovaných buňkami Th17 a Th22. IL-22 receptor (IL-22R) je exprimován na epitelových buňkách, včetně keratinocytů, ne již na imunitních buňkách, což ukazuje na zásadní úlohu signalizace IL-22. IL-22 neslouží ke komunikaci mezi imunitními buňkami, působí hlavně na epitelové buňky a hepatocyty. (Rutz, 2014)

Souhrnně řečeno, IL-22 zvyšuje přirozenou imunitu tkáňových buněk, chrání tkáň před poškozením a zvyšuje jejich regeneraci. Současně bylo popsáno, že signální dráha IL-22 se účastní zánětlivých kožních onemocnění. (Wolk et al., 2004; Wolk et al., 2010)

Produkce IL-22 T buňkami (Th22, Th17) naznačuje, že zvýšené hladiny tohoto cytokinu se vyskytují u chronických onemocnění zprostředkovaných T buňkami, jako je psoriáza, revmatoidní artritida i AD. Vysoká hladina IL-22 byla skutečně zjištěna v kůži s lézemi u pacientů s psoriázou, zatímco IL-22 byl zcela nepřítomný ve zdravé kůži. IL-22 proto přímo způsobuje změny keratinocytů, které vedou k *acanthosis nigrans*, parakeratóze a hyperkeratóze. (Wolk et al., 2010)

Fezakinumab

Fezakinumab je plně humánní monoklonální protilátka proti IL-22, která by mohla být použita k léčbě středně těžké až závažné AD. Nedávná klinická studie ukázala, že pacienti se středně těžkou až těžkou AD, kteří byli léčeni fezakinumabem, vykazovali významné klinické zlepšení oproti placebo u

pacientů se závažným onemocněním. Léčebný účinek pozorovaný ve tkáních byl zvláště výrazný u pacientů s vysokou expresí základní linie IL-22, což naznačuje možnost budoucího vývoje přístupu přesného léčení u pacientů s AD. (Brunner et al., 2019; Jin, 2018)

2.8.6 Anti IL-17A terapie

Odůvodnění cílené léčby anti IL-17A je založeno na nově vzniklém poznatku, že Th17 buňky mají zřejmě větší význam v imunitní aktivaci, která přímo souvisí s AD, než se dříve domnívalo. Th17 buňky produkují cytokiny IL-17 a IL-22. IL-17 rodina cytokinů je skupina homologních proteinů tvořených IL-17A a IL-17B až IL-17F. Při AD je zvýšená tvorba IL-17. IL-17C působí prostřednictvím receptorů IL-17RA a IL-17RE lokalizovaných v T lymfocytech a keratinocytech. Stimuluje Th17 buňky k produkci IL-17A/F a IL-22. Navíc IL-17 ovlivňuje produkci cytokinů, jako je IL-8, TNF- α , TSLP a chemokinů. V periferní krvi pacientů s AD je počet buněk Th17 zvýšen, zejména v případě akutních lézí. (Sanchez-Borges et al., 2019; Koga et al., 2008)

Secukinumab

Secukinumab je monoklonální protilátka namířená proti IL-17A. Secukinumab je v současné době registrován pro léčbu těžké psoriázy. Podskupina pacientů s nealergickou formou AD, charakterizovanou nízkými hladinami IgE a zvýšenou aktivací Th17, by mohla potenciálně dobře reagovat na tuto léčbu. Monoklonální protilátka proti IL-17 byla hodnocena v RCT (fáze 1), u 25 pacientů s AD. Bylo dosaženo zlepšení příznaků u 83 % pacientů ve 4. týdnu, účinky trvaly déle než 2 měsíce. (Sanchez-Borges et al., 2019; Suarez-Farinas, 2013)

2.8.7 Anti IL-31/anti IL-31 receptor terapie

IL-31 je další cytokin související s patogenezí AD. Je tvořen hlavně Th2 lymfocyty, ale také žírnými buňkami a keratinocyty, a je považován za klíčový cytokin vyvolávající svědění. (Sonkoly et al., 2006; Osinka et al., 2018)

Nemolizumab

Nemolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru IL-31. Byl vyvinut jako nová terapeutická strategie pro zlepšení pruritu spojeného s AD. Byla provedena RCT (fáze 2) nemolizumabu u dospělých pacientů se středně těžkou až závažnou AD, kdy bylo zaznamenáno výrazné klinické zlepšení ve srovnání s placebem. (Ruzicka et al., 2017) Délka studie (pouze 12 týdnů) omezila výsledky. K potvrzení dlouhodobého profilu účinnosti a bezpečnosti jsou zapotřebí další studie. (Osinka et al., 2018; Deleanu, 2019)

2.8.8 Anti IL–5 terapie

Při onemocnění AD nacházíme často zvýšený počet krevních a tkáňových eozinofilů. Eozinofily hrají pravděpodobně menší, ale stále viditelnou roli v patogenezi onemocnění. Eozinofily jsou významnými producenty IL-5, navíc jejich zrání a přežití je částečně pod kontrolou IL-5. Vzhledem k jejich roli při alergii a atopickém onemocnění, IL-5 je potenciálním molekulárním cílem při léčbě těchto onemocnění. (Nygaard, 2017)

Mepolizumab

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka která působí proti IL-5. Anti-IL-5 terapie byla předmětem intenzivních studií jak u alergického astmatu, tak u eozinofilní ezofagitidy, a v mnohem menší míře v případě AD. Byla provedena RCT kontrolovaná placebem, které se účastnili dospělí pacienti s AD. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin. Pacientům z první skupiny byly podány dvě jednorázové dávky mepolizumabu (750 mg) intravenózně, s odstupem týdne, pacientům z druhé skupiny placebo. Po 14 dnech se pacienti obou skupin podrobili analýze krve s klinickým hodnocením. Výsledkem bylo zjištění, že vůbec nedošlo ke klinickému zlepšení, ačkoliv byl významně snížen počet cirkulujících eozinofilů. (Oldhoff et al., 2005)

Ve vztahu ke způsobu podání (subkutánní vs. intravenózní) existuje rozdíl v klinické odpovědi. Mepolizumab je nyní ve druhé fázi klinické studie, ve které je podáván subkutánně každé 4 týdny dospělým pacientům s AD. (Nygaard, 2017)

2.8.9 Antagonisté thymového stromálního lymfopoetinu

TSLP je cytokin rodiny IL-2, produkováný v reakci na patogenní stimuly. Reguluje imunitu aktivací nezralých dendritických buněk, žírných buněk, bazofilů, eozinofilů a lymfocytů. TSLP, může účinně aktivovat nezralé myeloidní dendritické buňky které následně připravují T buňky k produkci prozánětlivých cytokinů, jako jsou IL-4, IL-5, IL-13 a TNF- α , ale reguluje IL-10 a IFN- γ , které iniciují alergii a zánět. Abnormálně vysoká exprese TSLP je pozorována u pacientů s AD, proto je potenciálním terapeutickým cílem u pacientů s těžkou AD. TSLP je tedy klíčový prozánětlivý cytokin jak u akutních, tak i chronických kožních lézí AD. TSLP poskytuje určitou signální vazbu mezi epitelem kůže a neuronovými buňkami, což je spojeno se svěděním. (Osinka et al., 2018; Verstraete et al., 2017; Lee et al., 2010; Nygaard, 2017)

Tezepelumab

Tezepelumab je monoklonální protilátka s antagonistickou aktivitou proti TSLP. Klinické studie byly nedávno dokončeny, informace a závěry však nejsou zatím k dispozici. (Deleanu, 2019)

2.8.10 Antagonisté receptoru prostaglandinu D2

Prostaglandin D2 je produkt cyklooxygenázové aktivity. Na buňkách Th2 je receptor (CRTH2 nebo DP2) pro ligand prostaglandin D2. Pokud dojde k expozici alergenu, vzrůstá produkce prostaglandinu D2 a dochází k vazbě na CRTH2, což usnadňuje chemotaxi buněk Th2, eozinofilů a v menším rozsahu bazofilů. Z uvedeného plyne, že navázání prostaglandinu D2 na CRTH2 ovlivňuje Th2 imunitní aktivace, tím pádem, vývoj malých molekul zaměřených na CRTH2 může být přínosem pro pacienty s AD. (Brunner et al., 2017; Nygaard, 2017)

Fevipirant

Fevipirant je nový perorální antagonist prostaglandinového D2 receptoru (DP2, také známý jako CRTH2), který by mohl být potenciálně použit v léčbě astmatu a atopické dermatitidy. Nedávno byla dokončena klinická studie (2 fáze). Údaje ze studie

jsou dostupné, ale vzhledem k jejich výsledkům neposkytují žádné statistické analýzy. V současné době probíhají klinické studie (fáze 3) u astmatu. (Nygaard, 2017)

Timapiprant

Stejně jako fevipiprant byla dokončena klinická studie (fáze 2). Pacienti byli rozděleni do dvou skupin, buď dostávali 50 mg timapiprantu nebo placebo. U pacientů jako v předchozím případě fevipiprantu nedošlo k žádné významné odpovědi na léčbu. Celkově vzato, CRTH2 antagonistů zatím nevypadá slibně v dospělé podskupině AD pacientů se středně těžkým až těžkým onemocněním. (Nygaard, 2017)

2.8.11 Anti IgE terapie

Imunoglobulin E hraje klíčovou roli v patogenezi mnoha alergických onemocnění. Imunitní cesty zprostředkované IgE jsou tedy atraktivním cílem pro intervenci při alergických onemocněních. IgE působí prostřednictvím receptorů s vysokou a nízkou afinitou na žírné buňky, bazofily a další buňky. Vysokoafinitní receptor FcεRI pro IgE je exprimovaný na žírných buňkách a bazofilech. Při vazbě s IgE dojde k zesílení, což vede k aktivaci buňky a uvolnění předem vytvořených mediátorů a k tvorbě dalších zánětlivých cytokinů. Zánětlivé mediátory uvolňované žírnými buňkami a bazofily zahrnují histamin, tryptázy, TNF-α, leukotrieny a prostaglandiny. Navíc produkce Th2 cytokinů, IL-4, IL-5 a IL-13 dále iniciuje zánět v pozdní fázi a podporuje další produkci IgE. Nicméně, objevují se spekulace, že IgE je pouze signální molekula odrážející imunitní odpověď s vysokou tvorbou IL-4 a atopickými komorbiditami, a nikoliv patofyziologický klíčový hráč. (Nygaard, 2017)

Omalizumab

Omalizumab je rekombinantní monoklonální humanizovaná IgG1 protilátka, která se selektivně váže na CH3 doménu volného imunoglobulinu E a zabraňuje jeho vazbě na vysokoafinitní receptor FcεRI na buněčné membráně bazofilů a buněk prezentujících antigen. CH3 doména slouží jako místo, kterým se IgE váže na své receptory. Vazba omalizumabu na volné IgE blokuje vazbu IgE na jeho receptory a

následně blokuje tvorbu mediátoru. Po podání omalizumabu je výsledkem tvorba rozpustných komplexů s IgE, typicky trimerů, které jsou vyloučeny retikuloendotelovým systémem. Uvedené mechanismy vedou ke snížení volného sérového IgE (o 99 % první dvě hodiny po podání) down-regulaci FcεRI na buněčné membráně klíčových zánětlivých buněk, s následnou blokadou alergické kaskády a prezentace antigenu T-lymfocyty, dále snižuje expresi několika cytokinů (jako je IL-5, IL-8, IL-13) a dalších mediátorů skrze Th2, dochází také ke snížení počtu eozinofilů v periferní krvi a tkáních. Tyto mechanismy nakonec redukují patologickou alergickou imunitní odpověď a zánět. Zpočátku byl přípravek omalizumab schválen FDA pro léčbu středě těžkého až těžkého přetrvávajícího astmatu v kombinaci inhalačního kortikosteroidu s vysokým dávkováním a dlouhodobě působícího β2-agonisty. V roce 2014 schválila také FDA omalizumab pro léčbu chronické spontánní kopřivky u dospělých a dětí starších 12 let. (Hutyrova, 2018; Deleanu, 2019; Nygaard, 2017)

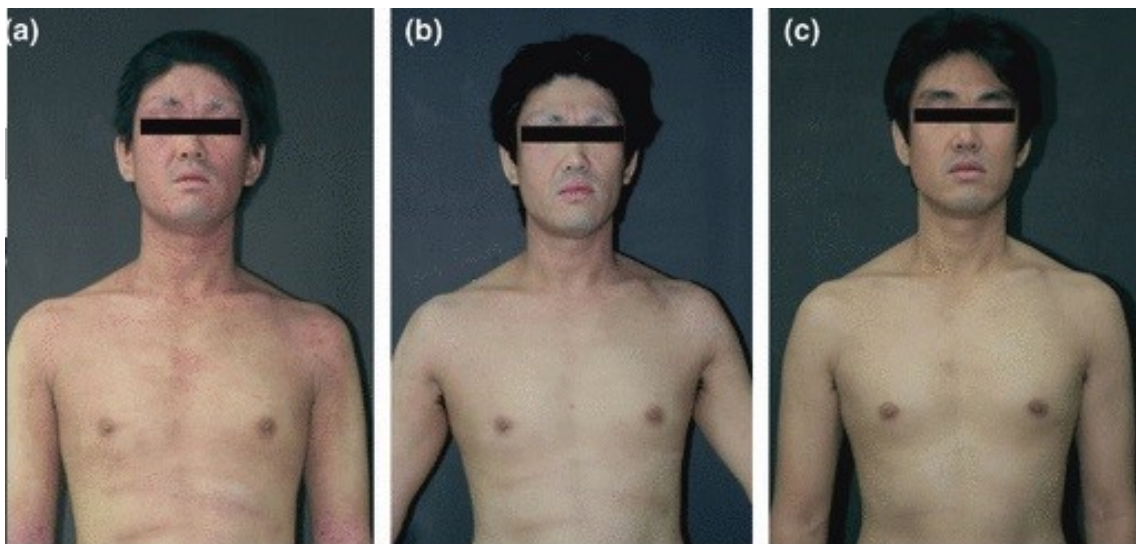
Publikované studie s léčbou anti-IgE u atopické dermatitidy ukázaly ambivalentní výsledky. Někteří autoři prokázali přínos léčby omalizumabem v AD (Kim et al., 2013) zatímco jiní nepotvrdili její účinnost (Heil et al., 2010).

Ligelizumab

Ligelizumab, jako monoklonální protilátka, je zaměřena také na IgE, s některými farmakologickými odlišnostmi od omalizumabu. Ve srovnání s omalizumabem ukazuje ligelizumab 6-9krát vyšší potlačení reakce na alergen. Ligelizumab je nyní v druhé fázi klinického hodnocení, které hodnotí účinnost a bezpečnost přípravku při léčbě středně těžké až těžké AD u dospělých pacientů. (Nygaard, 2017; Osinka et al., 2018)

Obrázek 5: Léčba omalizumabem

Pacient před zahájením léčby (a), určité zlepšení na konci 4měsíční léčby (b), významné zlepšení 2 měsíce po ukončení léčby (c). *Převzato: (Kim et al., 2013)*



2.8.12 Antagonisté receptoru neurokininu 1

Antagonisté receptoru neurokininu 1 (NK1) se využívají jako antiemetika a anxiolytika, proto mají rozsáhlé použití v léčbě chemoterapie spojené s nevolností a zvracením. Signalizace přes receptor NK1 je zprostředkována několika různými neuropeptidy, z nichž nejvýznamnější je substance P (SP), která působí jako neurotransmitter a jako neuromodulátor. SP se váže s různými afinitami na tři neurokininové receptory (NKR 1–3), ale hlavně na NKR1. SP a NKR1 jsou široce distribuovány v mozku a na kůži, kde je SP klíčovou první odpovědí na většinu škodlivých podnětů. Přestože je SP nejznámější jako mediátor úzkosti, bolesti a zvracení, jsou vysoké hladiny SP spojeny se zvýšeným svěděním u zánětlivých dermatóz, včetně AD. (Nygaard, 2017; Stander et al., 2010)

Tradipitant, serlopitant

Tradipitant a serlopitant jsou perorální antagonisté NK1R. V současné době jsou v klinickém hodnocení. (Nygaard, 2017, Mobasher et al., 2018)

2.8.13 Agonisté opioidního receptoru

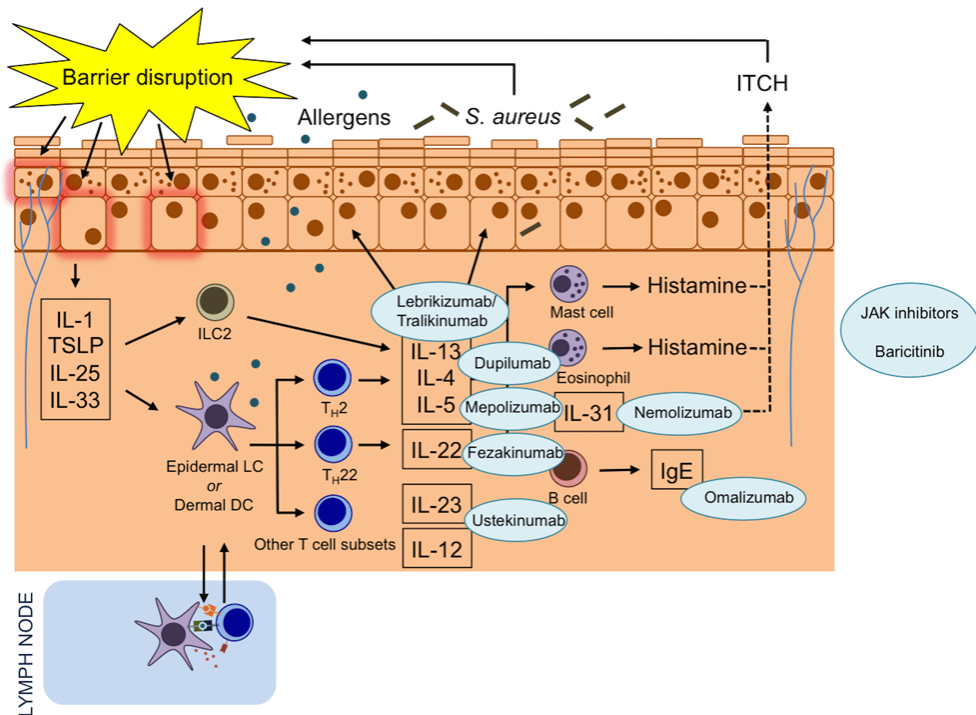
Podávání opioidů může vyvolat svědění. Předpokládá se, že tento účinek je zprostředkován centrálně aktivací μ -opioidních receptorů (MOR). Nedávná zjištění naznačují, že opioidy mohou také zprostředkovat pruritus přímo v kůži. Ukázalo se, že řada typů kožních buněk, včetně keratinocytů, dermálních žírných buněk, fibroblastů nebo makrofágů, exprimuje jak MOR, tak i jiné opioidní receptory. Aktivace MOR v kůži vyvolala svědění, zatímco aktivace kožních κ -opioidních receptorů (KOR) měla anti-pruritický účinek. Aktivace opioidních receptorů v kůži modulovala nejen pruritus, ale také zánětlivou odpověď. Látky, která působí výhradně na periferní opioidní receptory by mohly mírnit svědění a také tlumit zánětlivou odezvu. (Reich, 2012; Nygaard, 2017)

Asimadolin

Asimadolin je malá molekula, která působí jako periferně vysoce selektivní agonista KOR. Asimadolin není schopen překonat pouze hematoencefalickou bariéru, a tak postrádá nežádoucí psychotomimetický účinek jiných centrálně působících agonistů KOR. Asimadolin se hodnotí ve 2. fázi klinické studie s cílem posoudit bezpečnost, farmakokinetiku a předběžnou účinnost u dospělých s pruritem spojeným s AD. Studie v současné době přijímá pacienty a jejím prvním cílem objasnit, zda je aktivace periferních KOR přijatelnou strategií pro zmírnění svědění. (Nygaard, 2017; Mobasher et al., 2018)

Obrázek 6: Patogeneze AD a místa účinku nových systémových terapií

Převzato: (Alexander et al., 2019)



Mast cell – mastocyt; Eosinophil – eozinofil; B cell – B lymfocyt; Allergens – alergen; ITCH – svědění; Barrier disruption – narušení bariéry, lymph node – lymfatické uzliny; Epidermal LC – Langerhansova buňka; Dermal DC – dendritická buňka; Other T cell subsets – další subtypy T buněk; Histamine – histamin; TSLP – thymový stromální lymfopoetin; S. aureus – Staphylococcus aureus

Mepolizumab je monoklonální protilátka proti IL-4. Omalizumab je monoklonální IgE protilátka. Dupilumab je antagonist receptoru pro IL-4. Lebrizumab a tralokinumab jsou monoklonální protilátky, které se vážou na IL-13. Ustekinumab se váže na sdílenou podjednotku p40 IL-12 a IL-23. Nemoizumab je monoklonální protilátka proti receptoru IL-31A. Fezakinumab je antagonist IL-22. Baricitinib JAK1 a JAK2 inhibitor.

2.9 Kazuistiky

2.9.1 Kazuistika č.1

Osobní anamnéza: 7letý chlapec - alergie na pyl, astma, rinokonjunktivitida, časté bolesti hlavy, trpící často ušními infekcemi, sinusitidou, bronchitidou, vitiligem, bradavicemi. Pacient byl adoptován, a proto jeho rodinná anamnéza nebyla k dispozici.

Klinické projevy: Na dermatologické klinice byl pacient hospitalizován kvůli rozsáhlým červeným vyrážkám, nepříjemnému svědění. Na vyšetřované kůži byly viditelné husté, silné lichenifikované povlaky, které se spojovaly ve větší celky na kolenou, kotnících, ramenech a zápěstí. Na temeni hlavy byly přítomny šupinaté skvrny. Skvrny pokrývaly až 50 % těla pacienta, s vysoce zarudlými lézemi soustředěnými v záhybech kůže, což vedlo k diagnóze atopické dermatitidy (obr. 7).

Léková anamnéza: Současná medikace zahrnovala roztok albuterolu pro nebulizaci, loratadin a montelukast. Před touto medikací byl pediatrem léčen triamcinolonem a betamethasonovými krémy. Svědění i léze přetrvávaly i přes dodržování topické léčby. Proběhla i léčba perorálními kortikosteroidy, což bylo prospěšné pouze krátkodobě. Během několika měsíců pacient vyzkoušel poměrně velké množství topických léčiv. Inhibitor kalcineurinu, 1% pimekrolimusový krém pacientovi poskytl minimální úlevu. Při léčbě crisaborolem (a to navzdory pokusům o jeho kombinování s emoliencii a topickými kortikosteroidy) cítil po aplikaci pálení. Sprej s kyselinou chlorečnou a 2% antibiotická mast s mupirocinem byly zahrnuty do léčebného režimu jako adjuvantní topické terapie. Dále pacient podstoupil octovou lázeň, vše bez výsledků. I když UVA a UVB fototerapie ukázaly, že jsou bezpečné a účinné, pacient měl v tomto případě omezené možnosti léčby. Pacient užíval perorální kortikosteroidy již několik let před přijmutím na zmíněné dermatologické klinice.

Terapie: Pacient vážil přibližně 18 kg. Byl mu proto předepsán methotrexát 5 mg jednou týdně, spolu s perorální kyselinou listovou 1 mg jednou denně, s výjimkou dne, kdy užíval methotrexát. Laboratorní vyšetření bylo prováděno ve dvou až čtyřtýdenních intervalech. Po 2 týdnech léčby byl methotrexát navýšen na 10 mg jednou týdně. Pacient toleroval methotrexát v dávce 10 mg jednou týdně, bez NÚ, po

dobu 6 měsíců. V průběhu terapie došlo k rozvinutí anémie a léčba methotrexátem musela být přerušena. Matce pacienta byla navržena léčba dupilumabem, při využití tzv. „off-label“. Dávkování bylo prozatím nastaveno na 300 mg subkutánně, každý měsíc, až do pacientovi odpovědi na léčbu. Měsíc po zahájení léčby dupilumabem pacient nepociťoval téměř žádné svědění (obr. 8A). NÚ jako bolest hlavy nebo nazofaryngitida, se během léčby neobjevily. Po 2 měsících léčby dupilumabem pacient hlásil přetrvávající léze na nohou a kotnících i přes souběžnou léčbu lokálními kortikosteroidy. Došlo k upravení a zvýšení dávky dupilumabu na 300 mg subkutánně jednou za 3 týdny (celkem 3 dávky), což vedlo k vyřešení daného problému. Pacient byl po 17týdnech léčby bez lézí (obr. 8B). Po 17 týdnech byla obnovena původní dávka – aplikace subkutánní injekce jednou za měsíc a úpravy dávky se očekávají i v budoucnu.

Diskuze: Kazuistika uvádí použití dupilumabu tzv. „off-label“. Dupilumab je registrován pro léčbu AD u dospělých pacientů. AD je časté onemocnění v dětském věku. Jsou potřebné další klinické studie, které by prokázaly účinnost dupilumabu v dětské populaci. (Jorge, 2018)

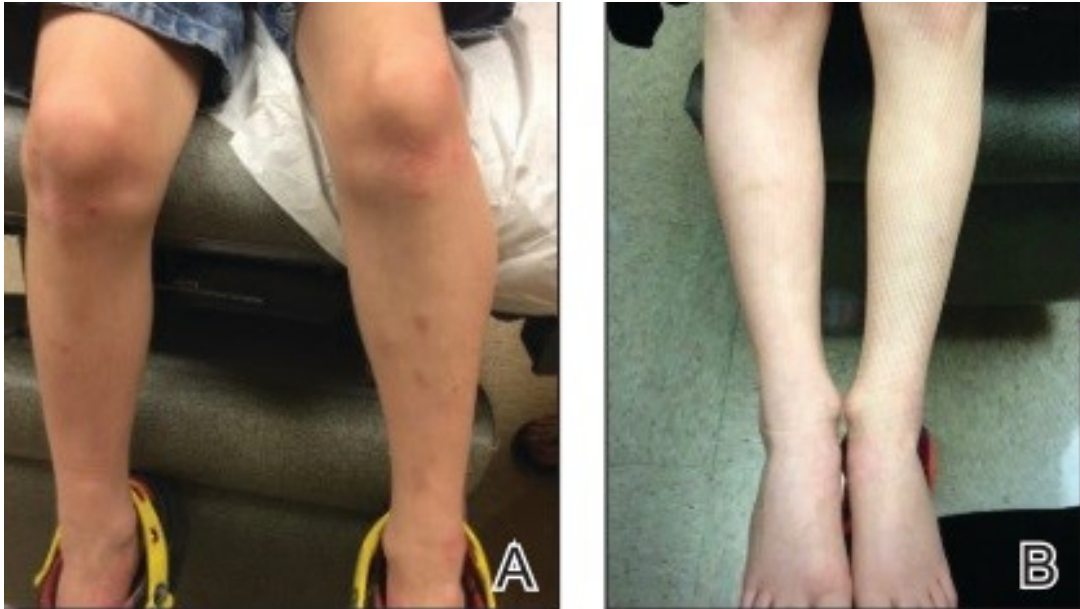
Obrázek 7: Projevy AD u 7letého chlapce před léčbou dupilumabem

Vyrážka na hrudníku a břicho (A), na kolenou (B). *Převzato: (Jorge, 2018)*



Obrázek 8: 7letý chlapec po léčbě dupilumabem

Úbytek lézí a zlepšení pruritu 1 měsíc po zahájení terapie dupilumabem (A), po 17 týdnech léčby byl pacient zcela bez lézí. (B) *Převzato: (Jorge, 2018)*



2.9.2 Kazuistika č.2

Osobní anamnéza: 57letý muž s těžkou formou chronické AD. Léčen pro AD zhruba 40 let. Pacient byl v minulosti léčen standardními léčebnými režimy bez uspokojivých a trvalých výsledků.

Léková anamnéza: Léčba zahrnovala systémové kortikosteroidy se související léčbou UVB, sedativní i nesesedativní H1 blokuující antihistaminika, inhibitory leukotrienů, azathioprin, mykofenolát mofetil a methotrexát. Předchozí léčba byla bez uspokojivých a trvalých výsledků. Přestože byl pacient úspěšně léčen po dobu 5 let perorálním podáváním 200 mg cyklosporinu A, byla tato léčba přerušena kvůli nástupu renálního selhání (progresivní zvýšení hladin kreatininu v krvi z 0,9 na 2,3 g/l).

Klinické projevy: Při fyzickém vyšetření byla pokožka pacienta na všech místech velmi suchá, zejména na obličeji, na rukou a nohou. Také došlo k intenzivnímu svědění. Symptomy přetrvávaly i přes chronickou léčbu prednisonem a rupatadinem.

Terapie: Po obdržení informovaného souhlasu pacienta v souladu s pravidly dané instituce byl omalizumab (300 mg subkutánní injekce opakovaně v intervalech dvou týdnů) podáván po dobu šesti měsíců. Dávky prednisonu a rupatadinu byly postupně redukovány a ukončeny v 5. měsíci léčby omalizumabem. K vyhodnocení účinnosti léčby omalizumabem byly stanoveny měsíční kontroly. Již po měsíci léčby se lepšily projevy onemocnění, došlo ke zmírnění svědění. Po šesti měsících se závažnost onemocnění snížila, projevy ustoupily. Dva měsíce po ukončení léčby zůstalo zachováno zlepšení. Pacient během léčby netrpěl žádným nežádoucím účinkem.

Diskuze: Po selhání předchozí léčby u daného pacienta došlo k uspokojivé terapeutické odpovědi na omalizumab. Ačkoliv omalizumab není pro léčbu AD registrován, kazuistika potvrzuje jeho účinnost. Omalizumab proto může být účinnou a bezpečnou alternativou k tradičním terapiím. (Sirufo, 2018)

3. SOUHRNNÁ DISKUZE A SHRNUÍ

Hlavním tématem předkládané diplomové práce je atopická dermatitida – jedno z nejčastějších kožních onemocnění, a pokroky v léčbě. Atopická dermatitida (AD) je multifaktoriální onemocnění, které není pouze výsledkem působení jednoho patologického mechanismu. Vzniká na základě poruchy funkce epidermální bariéry, způsobené změnou exprese genů, diferenciací keratinocytů a abnormálním obsahem extracelulárních lipidů, což vede ke zvýšené permeaci alergenů, dráždivých látek a mikrobů. (Simon et al., 2019; Moyle et al., 2019)

Prevalence tohoto onemocnění je poměrně vysoká a stále se zvyšuje, zejména pak v průmyslových zemích a urbanizovaných oblastech, kde stojí za zmínku hygienická hypotéza a zvyšující se nároky na hygienu obecně. Nadměrná léčba antibiotiky od raného dětství nevede pouze k antibiotické rezistenci, ale i ke změně střevní mikroflóry, která také může negativně ovlivnit vznik tohoto onemocnění. (Krejsek, 2016)

Vzhledem k chronickému charakteru onemocnění a subjektivním symptomům, má onemocnění výrazný dopad na kvalitu života pacientů. Ať už se jedná například o neklidný spánek z důvodu nuceného škrábání kožních lézí, dále o depresi pacientů nebo i ovlivnění vztahů v rodině, s partnerem, v zaměstnání. V případě AD tedy nejde jen o léčbu onemocnění jako takového – zmírnění příznaků, svědění aj., léčba by měla být zaměřena i na psychický stav pacienta, což následně vede ke zlepšení compliance. (Senra, 2014)

Léčba AD musí být vždy řešena individuálně, i přes doporučené postupy léčby. Protože každý pacient je jiný, každý pacient má onemocnění jinak závažné. Pacient musí být přesvědčen ke spolupráci pro své vlastní dobro, měl by pochopit benefity, které z dodržování určitých režimových opatření i z dodržování nastavené farmakoterapie plynou. Pokud pacient nespolupracuje, je i přes veškerou snahu léčba bohužel neúspěšná. Terapie AD je od počátku projevu onemocnění, a to zejména při mírnějších projevech, řešena především emoliencii a lokálními kortikosteroidy. Emolienca jsou nezbytnou součástí léčby atopické kůže, neboť kůže atopika je suchá, emolienca napomáhají hydrataci. (Senra, 2014; Benáková, 2009)

Lokální kortikosteroidy jsou sice považovány za léčbu první linie u AD, nicméně jejich dlouhodobé užívání může být spojeno s vedlejšími účinky a pacienti mohou být neochotní pokračovat v této léčbě, s ohledem na riziko nežádoucích účinků. V těchto případech se používají dva lokální inhibitory kalcineurinu (TCI) – takrolimus, pimekrolimus. Klinické studie prokázaly, že čtyřtýdenní léčba kortikosteroidy nepříznivě ovlivňuje biologické vlastnosti kožní bariéry a snižuje koncentraci přírodních zvlhčujících faktorů, naproti tomu takrolimus zlepšuje kožní bariéru a zvyšuje hydrataci kůže. Z tohoto důvodu jsou TCI indikovány při dlouhodobém ošetření AD pro celé tělo a při dlouhodobé léčbě u malých dětí. (Remitz et al., 2018; Papier, 2018)

V případě použití lokálních kortikosteroidů (TCS) může vzniknout návyk na používaný léčivý přípravek, jeho další použití je nadále neúčinné. K tzv. „rebound fenoménu“ může dojít, pokud je náhle kortikoidní terapie přerušena. „Rebound fenomén“ neboli závislost na kortikoidech znamená, že po jejich vynechání se ekzém opětovně velmi rychle objeví, v daleko větší intenzitě než před zahájením terapie. „Rebound fenomén“ se dá předejít, pokud pacient volí k léčbě v akutní fázi silné kortikosteroidy, poté přechází na slabší. Použití inhibitorů kalcineurinu (TCI) má jisté výhody oproti používání TCS. Takrolimus 0,03% a pimekrolimus 1,0% jsou stejně účinné jako slabé kortikoidy a takrolimus 0,1% je stejně účinný jako středně účinné steroidy. TCI nevyvolávají nežádoucí účinky (NÚ), které jsou spojeny s užíváním TCS. NÚ, nejčastěji spojované s aplikací TCI, jsou přechodné pocity pálení, pruritus a erytém. Obvykle se TCS používají ke zvládnutí akutních exacerbací, zatímco TCI se aplikují v subakutním ekzému jako udržovací terapie a na citlivé oblasti kůže, jako je obličej. (Simon et al., 2019; Remitz et al., 2018; Silverberg 2016)

Celková léčba je, společně s psychoterapií, fyzikální terapií – kam řadíme především fototerapii, léčbou tzv. druhé linie. Celková léčba je u pacientů indikována při těžším průběhu onemocnění. Celková léčba nenahrazuje léčbu lokálními kortikosteroidy, její využití je spíše kortikosteroidy šetřící. Antihistaminika se používají pro adjuvantní léčbu AD. V mnohých případech přinášejí pacientům úlevu od svědění, někteří na ně bohužel nereagují. Léčba antihistaminiky je využívána v případě, že byla prokázána alergická složka onemocnění. (Benáková, 2009)

Systemová terapie kortikosteroidy je účinná při eliminaci kožních zánětů, ale využíváme ji zcela výjimečně, zejména pro těžké případy AD. Systemově působící kortikosteroidy by se neměly podávat déle než dva týdny, protože může docházet k insuficienci nadledvin, což je důsledek útlumu osy hypotalamus-hypofýza-nadledvina. K dalším častým nežádoucím účinkům patří iatrogenní Cushingův syndrom. (Martínková et al., 2007; Benáková, 2009; O'Brien, 2018)

Taktéž imunosupresiva – cyklosporin A, azathioprin, methotrexát, mykofenolát mofetil, by neměly být využívány dlouhodobě. (Simon et al., 2019; Saricaoglu et al., 2018; Simon, 2014)

V současné době je k dispozici jen málo systémových imunosupresivních léků pro středně těžké až těžké formy. Navíc, významné vedlejší účinky imunitních supresorů omezují jejich použití. Proto by bylo žádoucí mít bezpečnější a účinnější léčiva. (Simon, 2014; Garritsen et al., 2018; Saricaoglu et al., 2018)

Kvůli mnoha aspektům AD se stále diskutuje o nejlepším terapeutickém přístupu. V poslední době stoupá popularita komplementární léčby, která se stává stále oblíbenější, a to zejména, pokud je AD vážnější a dosavadní léčba nepřináší očekávané výsledky. Bohužel, komplementární léčba není ověřena klinickými studiemi, které by jasně prokázaly její účinnost, proto je zde nedílnou součástí léčby víra pacienta v uzdravení. V oblasti komplementární léčby stále větší oblíbenosti dosahuje homeopatická léčba, která se nezaměřuje na potlačení symptomů onemocnění, ale snaží se nastartovat přirozené obranné mechanismy organismu. Homeopatické léky jsou vysoce naředěné. Další využívanou metodou komplementární léčby je hypnóza. Provádí se hypnotická sezení, kdy hypnotizér promlouvá k pacientovi s tím, že jeho subjektivní potíže pozvolna odcházejí. (Čapková, 2009; Aguiar Junior Ndos, 2011)

V neposlední řadě, mezi velmi často vyhledávanou metodu alternativní léčby patří akupunktura. Mechanismus účinku této léčby není dodnes zcela pochopen. Provádí se stimulace určitých bodů pomocí jehel, má mírnit pruritus i další projevy AD. (Ma and Sivamani, 2015)

Ve výčtu dosavadních možností „léčby“ stojí za zmínku již samotná prevence. Preventivní opatření jsou nezbytná během života pacienta s AD, ať už jde o péči o

kojence, nebo o dospělé pacienty. Na prvním místě je určitě zařazena správná životospráva obecně, ať jde o dostatek spánku, vhodné oblékání, vhodné hygienické návyky, dále předcházení fyzickému i psychickému vypětí, pobyt v příznivých klimatických podmínkách. (Čapková, 2009)

Ač se může zdát výčet dosud používané a známé farmakoterapie obsáhlý, v některých případech je nedostačující. Jde zejména o pacienty, kteří mají těžkou formu AD, nereagují na dosavadní léčbu, případně nemohou dostupná léčiva užívat v důsledku jejich nežádoucích účinků. I z těchto důvodů se začala hledat nová, úspěšnější farmakoterapie, s minimem nežádoucích účinků a s maximem benefitů, které pacient z léčby získá. Hledání nových léčebných možností s sebou neslo nezbytnost důkladného prozkoumání patofyziologického mechanismu tohoto onemocnění. (Simon et al., 2019)

Během posledních několika let umožnily zvýšené znalosti o patogenezi AD vyvinout nové molekuly, které jsou schopny blokovat jednotlivé mediátory zánětu. Především v závažnějších případech AD mají slibnou budoucnost biologická léčiva. Biologická léčiva působí proti mediátorům zánětu, které ovlivňují toto onemocnění, přesněji řečeno jde o cílenou léčbu. Byly vyvinuty některé rekombinantní monoklonální protilátky proti specifickým cytokinům – nejčastěji interleukinům (IL-4, IL-13, IL-22, IL-31). (Simon et al., 2019)

Údaje získané ze studií o účinnosti a bezpečnosti jsou pro většinu látek povzbudivé. Zatím největší úspěchy v léčbě můžeme přisouvat dupilumabu a omalizumabu, z topických léčiv má pak výborný bezpečnostní profil látka crisaborol a tofacitinib. 2% crisaborolová mast působí jako inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4), který byl schválen v roce 2016 FDA pro dospělé a děti starší 2 let. Poskytuje rychlou úlevu od pruritu, topická aplikace minimalizuje riziko systémových farmakologických účinků. Dosud neexistují žádná omezení týkající se délky užívání masti s crisaborolem. Nežádoucí účinky, které se vyskytly, jsou méně závažné než při aplikaci TCS, jde především o bolestivost v místě aplikace. (Osinka et al., 2018; Jorge, 2018; Simpson et al., 2018; Yosipovitch et al., 2018; Guttman-Yassky et al., 2019; Deleanu, 2019)

Tofacitinib je inhibitor JAK-kinasy. Léčivo bylo schváleno pro revmatoidní artritidu, je v klinických studiích (fáze 3) pro léčbu psoriázy a pro léčbu atopické dermatitidy (fáze 2). Tofacitinib 2% mast byla dobře tolerována a měla přijatelný profil

bezpečnosti a lokální tolerance. (Bissonnette et al., 2016) Při perorálním podání došlo ke snížení pruritu a zlepšení kvality spánku. (Levy et al., 2015) Tofacitinib nebyl dosud schválený FDA pro léčbu AD.

Dupilumab (anti-IL-4/IL-13) je v některých zemích jediným biologickým prostředkem schváleným pro léčbu AD. Tato monoklonální protilátka je schválena FDA pro léčbu středně těžké až těžké AD u dospělých pacientů. Léčba dupilumabem přinesla pacientům úlevu od pruritu. Pro léčbu dětských pacientů s těžkou formou AD probíhají klinické studie. (Alexander et al., 2019; Osinka et al., 2018) Dle přiložené kazuistiky, ve které proběhla úspěšně léčba dupilumabem u 7letého chlapce tzv. „off label“, lze očekávat slibné výsledky u dalších dětských pacientů. (Jorge, 2018)

Omalizumab, rekombinantní monoklonální protilátka účinná proti IgE, přináší velmi slibné výsledky v léčbě alergických onemocnění, i v léčbě AD, což lze posoudit i dle přiložené kazuistiky, ve které došlo ke zmírnění projevů onemocnění. (Deleanu, 2019)

Většina molekul biologické léčby je ale stále v klinickém výzkumu, protože jsou zapotřebí další studie k ověření jejich účinnosti a bezpečnosti. Působí proti mediátorům zánětu, a tím přispívají ke zlepšení pruritu a celkových projevů onemocnění. Tato léčba je určitou nadějí do budoucna pro pacienty s vážnou formou AD, která nereaguje na jinou lokální ani systémovou léčbu.

4. ZÁVĚRY

- ❖ Atopická dermatitida je chronické onemocnění, při dodržování léčebných opatření se dá zlepšit kvalita života pacientů.
- ❖ Emolienca jsou základem léčby, ať v případě méně závažného průběhu onemocnění, tak vážného průběhu onemocnění.
- ❖ Emolienca hydratují suchou atopickou pokožku.
- ❖ Dosud jsou kortikosteroidy zdaleka nejúčinnější lokální léčbou AD, část jejich účinnosti je způsobena inhibicí exprese zánětlivých cytokinů.
- ❖ Lokální kortikosteroidy se používají především při akutní exacerbaci onemocnění a krátkodobě. Mezi jejich časté NÚ patří atrofie kůže, návyk na daný kortikosteroid, „rebound fenomén“.
- ❖ Takrolimus a pimekrolimus byly úspěšně vyvinuty pro topické použití a jejich účinnost byla prokázána v mnoha klinických studiích.
- ❖ Takrolimus a pimekrolimus se aplikují především na citlivější části těla.
- ❖ 2% crisaborolová mast, inhibitor PDE4, je schválena FDA s aplikací 2x denně, poskytující rychlou úlevu od pruritu. Může být používána dlouhodobě.
- ❖ Tofacitinib, inhibitor JAK-kinasy, představuje další možnost budoucí topické léčby jako 2% mast. Látka je ve 2. fázi klinických studií.
- ❖ Možnosti systémové léčby (cyklosporin A, systémové glukokortikoidy, azathioprin a mykofenolát mofetil) mají omezené, obvykle krátkodobé použití. Jejich použití vyžaduje pečlivé monitorování z důvodu potenciálních nežádoucích účinků (riziko myelosuprese, nádorů a infekcí).
- ❖ Nová biologická léčiva, působící systémově, nevykazují tak závažné nežádoucí účinky jako léčba perorálními kortikosteroidy či imunosupresivy.
- ❖ Léčba dupilumabem, monoklonální rekombinantní protilátkou proti IL-4, která je již schválena FDA pro dospělé pacienty, dosahuje výborných výsledků i při „off-label“ léčbě u dětských pacientů.

- ❖ Omalizumab, monoklonální protilátka proti IgE, v RCT i v dosavadní léčbě dosáhla výborných výsledků s minimem nežádoucích účinků.
- ❖ Většina látek z oblasti biologické léčby je stále hodnocena v klinických studiích. Působí proti mediátorům zánětu.
- ❖ Nová cílená léčba dosahuje v klinických studiích výborných výsledků s méně závažnými NÚ.
- ❖ Jsou zapotřebí další, a především delší klinické studie, které by potvrdily účinnost a bezpečnost dlouhodobé léčby.
- ❖ Nové možnosti léčby jsou nadějí pro pacienty především s těžkým průběhem AD.

5. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Klasifikace lokálních kortikosteroidů dle síly účinku.....	50
--	----

6. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Kojenecká forma AD (obličej).....	37
Obrázek 2: Dětská forma AD (loketní ohbí, zápěstí)	38
Obrázek 3: Dospělá forma AD (hlava, krk)	39
Obrázek 4: Léčba NBUVB.....	52
Obrázek 5: Léčba omalizumabem	80
Obrázek 6: Patogeneze AD a místa účinku nových systémových terapií.....	82
Obrázek 7: Projevy AD u 7letého chlapce před léčbou dupilumabem	84
Obrázek 8: 7letý chlapec po léčbě dupilumabem	85

7. POUŽITÁ LITERATURA

Zahraniční zdroje citací:

- Abrouk, M., Farahnik, B., Zhu, T. H., Nakamura, M., Singh, R., Lee, K., . . . Nguyen, T. (2017). Apremilast treatment of atopic dermatitis and other chronic eczematous dermatoses. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(1), 177-180. doi:10.1016/j.jaad.2017.03.020
- Aguiar Junior Ndos, R., & Costa, I. M. (2011). The use of alternative or complementary medicine for children with atopic dermatitis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(1), 167-168.
- Agusti-Mejias, A., Messeguer, F., Garcia, R., & Febrer, I. (2013). Severe refractory atopic dermatitis in an adolescent patient successfully treated with ustekinumab. *Ann Dermatol*, 25(3), 368-370. doi:10.5021/ad.2013.25.3.368
- Alexander, H., Patton, T., Jabbar-Lopez, Z. K., Manca, A., & Flohr, C. (2019). Novel systemic therapies in atopic dermatitis: what do we need to fulfil the promise of a treatment revolution? *F1000Res*, 8. doi:10.12688/f1000research.17039.1
- Bajgai, J., Fadriquela, A., Ara, J., Begum, R., Ahmed, M. F., Kim, C. S., . . . Lee, K. J. (2017). Balneotherapeutic effects of high mineral spring water on the atopic dermatitis-like inflammation in hairless mice via immunomodulation and redox balance. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 481. doi:10.1186/s12906-017-1985-8
- Beck, L. A., Thaci, D., Hamilton, J. D., Graham, N. M., Bieber, T., Rocklin, R., . . . Radin, A. R. (2014). Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 371(2), 130-139. doi:10.1056/NEJMoa1314768
- Bissonnette, R., Papp, K. A., Poulin, Y., Gooderham, M., Raman, M., Mallbris, L., . . . Ports, W. C. (2016). Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *British Journal of Dermatology*, 175(5), 902-911. doi:10.1111/bjd.14871
- Bothou, C., Alexopoulos, A., Dermitzaki, E., Kleanthous, K., Papadimitriou, A., Mastorakos, G., & Papadimitriou, D. T. (2018). Successful Treatment of Severe Atopic Dermatitis with Calcitriol and Paricalcitol in an 8-Year-Old Girl. *Case Rep Pediatr*, 2018, 9643543. doi:10.1155/2018/9643543
- Bromley, S. K., Larson, R. P., Ziegler, S. F., & Luster, A. D. (2013). IL-23 induces atopic dermatitis-like inflammation instead of psoriasis-like inflammation in CCR2-deficient mice. *PloS One*, 8(3), e58196. doi:10.1371/journal.pone.0058196

- Brunner, P. M., Guttman-Yassky, E., & Leung, D. Y. (2017). The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *139*(4s), S65-s76. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.011
- Brunner, P. M., Pavel, A. B., Khattri, S., Leonard, A., Malik, K., Rose, S., . . . Guttman-Yassky, E. (2019). Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *143*(1), 142-154. doi:10.1016/j.jaci.2018.07.028
- Cabana, M. D., McKean, M., Caughey, A. B., Fong, L., Lynch, S., Wong, A., . . . Hilton, J. F. (2017). Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, *140*(3). doi:10.1542/peds.2016-3000
- Ciechanowicz, P., Rakowska, A., Sikora, M., & Rudnicka, L. (2018). JAK-inhibitors in dermatology. Current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat*, 1-22. doi:10.1080/09546634.2018.1546043
- Damsky, W., & King, B. A. (2017). JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *76*(4), 736-744. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.005
- Dargahi, N., Johnson, J., Donkor, O., Vasiljevic, T., & Apostolopoulos, V. (2019). Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas*, *119*, 25-38. doi:10.1016/j.maturitas.2018.11.002
- Dayal, S., Pathak, K., Sahu, P., & Jain, V. K. (2017). Narrowband UV-B phototherapy in childhood atopic dermatitis: efficacy and safety. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, *92*(6), 801-806. doi:10.1590/abd1806-4841.20175958
- Deleanu, D., & Nedelea, I. (2019). Biological therapies for atopic dermatitis: An update. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *17*(2), 1061-1067. doi:10.3892/etm.2018.6989
- Dhar, S., Malakar, R., Banerjee, R., Chakraborty, S., Chakraborty, J., & Mukherjee, S. (2009). An uncontrolled open pilot study to assess the role of dietary eliminations in reducing the severity of atopic dermatitis in infants and children. *Indian Journal of Dermatology*, *54*(2), 183-185. doi:10.4103/0019-5154.53187
- Dias-Polak, D., Bergman, R., & Avitan-Hersh, E. (2019). Mycophenolate mofetil therapy in adult patients with recalcitrant atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*, *30*(1), 49-51. doi:10.1080/09546634.2018.1468068
- Dress, R. J., Wong, A. Y., & Ginhoux, F. (2018). Homeostatic control of dendritic cell numbers and differentiation. *Immunology and Cell Biology*, *96*(5), 463-476. doi:10.1111/imcb.12028

- Fabbrocini, G., Napolitano, M., Megna, M., Balato, N., & Patruno, C. (2018). Treatment of Atopic Dermatitis with Biologic Drugs. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 8(4), 527-538. doi:10.1007/s13555-018-0258-x
- Galli, E., Rocchi, L., Carello, R., Giampietro, P. G., Panei, P., & Meglio, P. (2015). Serum Vitamin D levels and Vitamin D supplementation do not correlate with the severity of chronic eczema in children. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, 47(2), 41-47.
- Garritsen, F. M., van der Schaft, J., Bruijnzeel-Koomen, C. A. F., van Schaik, R. H., de Graaf, M., van den Broek, M. P. H., & de Bruin-Weller, M. S. (2018). Thiopurine metabolite levels in patients with atopic dermatitis and/or chronic hand/foot eczema treated with azathioprine. *J Dermatolog Treat*, 29(4), 375-382. doi:10.1080/09546634.2017.1373738
- Guttman-Yassky, E., Hanifin, J. M., Boguniewicz, M., Wollenberg, A., Bissonnette, R., Purohit, V., . . . Zielinski, M. A. (2019). The role of phosphodiesterase 4 in the pathophysiology of atopic dermatitis and the perspective for its inhibition. *Experimental Dermatology*, 28(1), 3-10. doi:10.1111/exd.13808
- Hata, T. R., Kotol, P., Jackson, M., Nguyen, M., Paik, A., Udall, D., . . . Gallo, R. L. (2008). Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(4), 829-831. doi:10.1016/j.jaci.2008.08.020
- Heil, P. M., Maurer, D., Klein, B., Hultsch, T., & Stingl, G. (2010). Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*, 8(12), 990-998. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07497.x
- Huang, C. M., Lara-Corrales, I., & Pope, E. (2018). Effects of Vitamin D levels and supplementation on atopic dermatitis: A systematic review. *Pediatric Dermatology*, 35(6), 754-760. doi:10.1111/pde.13639
- Hutyrova, B., & Bystron, J. (2018). The effect of omalizumab treatment on severe allergic asthma and allergic comorbidities: real-life experience from the Czech Anti-IgE Registry. *Postepy Dermatol Alergol*, 35(5), 510-515. doi:10.5114/ada.2018.77243
- Chung, Y., Yang, X., Chang, S. H., Ma, L., Tian, Q., & Dong, C. (2006). Expression and regulation of IL-22 in the IL-17-producing CD4+ T lymphocytes. *Cell Research*, 16(11), 902-907. doi:10.1038/sj.cr.7310106
- Jin, M., & Yoon, J. (2018). From Bench to Clinic: the Potential of Therapeutic Targeting of the IL-22 Signaling Pathway in Atopic Dermatitis. *Immune Network*, 18(6), e42. doi:10.4110/in.2018.18.e42
- Jorge, E., & Clark, J. (2018). Dupilumab for off-label treatment of moderate to severe childhood atopic dermatitis. *Cutis*, 102(3), 201-204.

- Kabashima, K., Honda, T., Ginhoux, F., & Egawa, G. (2019). The immunological anatomy of the skin. *Nature Reviews: Immunology*, *19*(1), 19-30. doi:10.1038/s41577-018-0084-5
- Kapur, S., Watson, W., & Carr, S. (2018). Atopic dermatitis. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology*, *14*(Suppl 2), 52. doi:10.1186/s13223-018-0281-6
- Katta, R., & Schlichte, M. (2014). Diet and dermatitis: food triggers. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, *7*(3), 30-36.
- Khattri, S., Brunner, P. M., Garcet, S., Finney, R., Cohen, S. R., Oliva, M., . . . Guttman-Yassky, E. (2017). Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, *26*(1), 28-35. doi:10.1111/exd.13112
- Kim, D. H., Park, K. Y., Kim, B. J., Kim, M. N., & Mun, S. K. (2013). Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology*, *38*(5), 496-500. doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04438.x
- Kim, Y. K., Yeom, M., Kang, S., Park, H. J., Kim, K., & Lee, H. (2017). Antipruritic Effect of Acupuncture in Patients with Atopic Dermatitis: Feasibility Study Protocol for a Randomised, Sham-Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2017*, 1926806. doi:10.1155/2017/1926806
- Koga, C., Kabashima, K., Shiraishi, N., Kobayashi, M., & Tokura, Y. (2008). Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, *128*(11), 2625-2630. doi:10.1038/jid.2008.111
- Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2009). IL-17 and Th17 Cells. *Annual Review of Immunology*, *27*, 485-517. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132710
- Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2017). The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nature Immunology*, *18*(10), 1076-1083. doi:10.1038/ni.3829
- Lee, E. B., Kim, K. W., Hong, J. Y., Jee, H. M., Sohn, M. H., & Kim, K. E. (2010). Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*, *21*(2 Pt 2), e457-460. doi:10.1111/j.1399-3038.2009.00919.x
- Levy, L. L., Urban, J., & King, B. A. (2015). Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *73*(3), 395-399. doi:10.1016/j.jaad.2015.06.045
- Li, L., Han, Z., Niu, X., Zhang, G., Jia, Y., Zhang, S., & He, C. (2018). Probiotic Supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Clinical Dermatology*. doi:10.1007/s40257-018-0404-3

- Lio, P. A. (2013). Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 13(5), 528-538. doi:10.1007/s11882-013-0371-y
- Ma, C., & Sivamani, R. K. (2015). Acupuncture as a Treatment Modality in Dermatology: A Systematic Review. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 21(9), 520-529. doi:10.1089/acm.2014.0274
- Matejuk, A. (2018). Skin Immunity. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 66(1), 45-54. doi:10.1007/s00005-017-0477-3
- Mobasher, P., Heydari Seradj, M., Raffi, J., Juhasz, M., & Atanaskova Mesinkovska, N. (2018). Oral small molecules for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*, 1-8. doi:10.1080/09546634.2018.1544412
- Moyle, M., Cevikbas, F., Harden, J. L., & Guttman-Yassky, E. (2019). Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Experimental Dermatology*. doi:10.1111/exd.13911
- Nguyen, G. H., Andersen, L. K., & Davis, M. D. P. (2019). Climate change and atopic dermatitis: is there a link? *International Journal of Dermatology*, 58(3), 279-282. doi:10.1111/ijd.14016
- Noda, S., Suarez-Farinas, M., Ungar, B., Kim, S. J., de Guzman Strong, C., Xu, H., . . . Guttman-Yassky, E. (2015). The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(5), 1254-1264. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.015
- Nygaard, U., Vestergaard, C., & Deleuran, M. (2017). Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Systemic Therapies. *Dermatology*, 233(5), 344-357. doi:10.1159/000484406
- O'Brien, K. F., DeKlotz, C. M. C., & Silverman, R. A. (2018). Exogenous Cushing syndrome from an unexpected source of systemic steroids. *Pediatric Dermatology*, 35(3), e196-e197. doi:10.1111/pde.13456
- Oldhoff, J. M., Darsow, U., Werfel, T., Katzer, K., Wulf, A., Laifaoui, J., . . . de Bruin-Weller, M. S. (2005). Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*, 60(5), 693-696. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00791.x
- Osinka, K., Dumycz, K., Kwiek, B., & Feleszko, W. (2018). Novel Therapeutic Approaches to Atopic Dermatitis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 66(3), 171-181. doi:10.1007/s00005-017-0487-1
- Pan, Y., Xu, L., Qiao, J., & Fang, H. (2018). A systematic review of ustekinumab in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*, 29(6), 539-541. doi:10.1080/09546634.2017.1406894

- Papier, A., & Strowd, L. C. (2018). Atopic dermatitis: a review of topical nonsteroid therapy. *Drugs Context*, 7, 212521. doi:10.7573/dic.212521
- Park, Y. J., Kim, C. W., & Lee, H. K. (2019). Interactions between Host Immunity and Skin-Colonizing Staphylococci: No Two Siblings Are Alike. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3). doi:10.3390/ijms20030718
- Patrizi, A., Raone, B., & Ravaioli, G. M. (2017). Safety and Efficacy of Phototherapy in the Management of Eczema. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 996, 319-331. doi:10.1007/978-3-319-56017-5_27
- Peroni, D. G., Piacentini, G. L., Cametti, E., Chinellato, I., & Boner, A. L. (2011). Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *British Journal of Dermatology*, 164(5), 1078-1082. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10147.x
- Reich, A., & Szepietowski, J. C. (2012). Non-analgesic effects of opioids: peripheral opioid receptors as promising targets for future anti-pruritic therapies. *Current Pharmaceutical Design*, 18(37), 6021-6024.
- Remitz, A., De Pita, O., Mota, A., Serra-Baldrich, E., Vakirlis, E., & Kapp, A. (2018). Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(12), 2074-2082. doi:10.1111/jdv.15272
- Roll, S., Reinhold, T., Pach, D., Brinkhaus, B., Icke, K., Staab, D., . . . Witt, C. M. (2013). Comparative effectiveness of homoeopathic vs. conventional therapy in usual care of atopic eczema in children: long-term medical and economic outcomes. *PloS One*, 8(1), e54973. doi:10.1371/journal.pone.0054973
- Rundle, C. W., & Dellavalle, R. P. (2018). PatientsLikeMe and atopic dermatitis: characterizing the atopic dermatitis patient profile. *Dermatology Online Journal*, 24(8).
- Rutz, S., Wang, X., & Ouyang, W. (2014). The IL-20 subfamily of cytokines-from host defence to tissue homeostasis. *Nature Reviews: Immunology*, 14(12), 783-795. doi:10.1038/nri3766
- Ruzicka, T., Hanifin, J. M., Furue, M., Pulka, G., Mlynarczyk, I., Wollenberg, A., . . . Kabashima, K. (2017). Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 376(9), 826-835. doi:10.1056/NEJMoa1606490
- Samadi, A., Ahmad Nasrollahi, S., Hashemi, A., Nassiri Kashani, M., & Firooz, A. (2017). Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of skin and hair disorders: a review of literature. *J Dermatolog Treat*, 28(6), 476-483. doi:10.1080/09546634.2016.1277179

- Samorano, L. P., Hanifin, J. M., Simpson, E. L., & Leshem, Y. A. (2016). Inadequate response to ustekinumab in atopic dermatitis - a report of two patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *30*(3), 522-523. doi:10.1111/jdv.12918
- Samrao, A., Berry, T. M., Goreshi, R., & Simpson, E. L. (2012). A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Archives of Dermatology*, *148*(8), 890-897. doi:10.1001/archdermatol.2012.812
- Sanchez-Borges, M., Capriles-Hulett, A., Ortega-Martell, J. A., & Zubeldia, I. A. (2019). New and Potential Treatments for Atopic Dermatitis: Biologicals and Small Molecules. *Current Allergy and Asthma Reports*, *19*(3), 18. doi:10.1007/s11882-019-0849-3
- Saricaoglu, H., Yazici, S., Zorlu, O., Bulbul Baskan, E., & Aydogan, K. (2018). Cyclosporine-A for severe childhood atopic dermatitis: clinical experience on efficacy and safety profile. *Turk J Med Sci*, *48*(5), 933-938. doi:10.3906/sag-1711-7
- Senra, M. S., & Wollenberg, A. (2014). Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, *170* Suppl 1, 38-43. doi:10.1111/bjd.13084
- Shroff, A., & Guttman-Yassky, E. (2015). Successful use of ustekinumab therapy in refractory severe atopic dermatitis. *JAAD Case Rep*, *1*(1), 25-26. doi:10.1016/j.jdc.2014.10.007
- Silverberg, J. I., Nelson, D. B., & Yosipovitch, G. (2016). Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *J Dermatolog Treat*, *27*(6), 568-576. doi:10.1080/09546634.2016.1174765
- Silvestre Salvador, J. F., Romero-Perez, D., & Encabo-Duran, B. (2017). Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, *27*(2), 78-88. doi:10.18176/jiaci.0138
- Simon, D., Wollenberg, A., Renz, H., & Simon, H. U. (2019). Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *International Archives of Allergy and Immunology*, *178*(3), 207-218. doi:10.1159/000497383
- Simon, D., & Bieber, T. (2014). Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy*, *69*(1), 46-55. doi:10.1111/all.12339
- Simpson, E. L., Bieber, T., Guttman-Yassky, E., Beck, L. A., Blauvelt, A., Cork, M. J., . . . Ardeleanu, M. (2016). Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine*, *375*(24), 2335-2348. doi:10.1056/NEJMoa1610020

- Simpson, E. L., Flohr, C., Eichenfield, L. F., Bieber, T., Sofen, H., Taieb, A., . . . Omachi, T. A. (2018). Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *Journal of the American Academy of Dermatology*, *78*(5), 863-871.e811. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.017
- Simpson, E. L., Paller, A. S., Boguniewicz, M., Eichenfield, L. F., Feldman, S. R., Silverberg, J. I., . . . Zane, L. T. (2018). Crisaborole Ointment Improves Quality of Life of Patients with Mild to Moderate Atopic Dermatitis and Their Families. *Dermatol Ther (Heidelb)*, *8*(4), 605-619. doi:10.1007/s13555-018-0263-0
- Sirufo, M. M., De Martinis, M., & Ginaldi, L. (2018). Omalizumab an effective and safe alternative therapy in severe refractory atopic dermatitis: A case report. *Medicine (Baltimore)*, *97*(24), e10897. doi:10.1097/md.00000000000010897
- Solomon, I., Ilie, M. A., Draghici, C., Voiculescu, V. M., Caruntu, C., Boda, D., & Zurac, S. (2019). The impact of lifestyle factors on evolution of atopic dermatitis: An alternative approach. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *17*(2), 1078-1084. doi:10.3892/etm.2018.6980
- Sonkoly, E., Muller, A., Lauerma, A. I., Pivarcsi, A., Soto, H., Kemeny, L., . . . Homey, B. (2006). IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *117*(2), 411-417. doi:10.1016/j.jaci.2005.10.033
- Spina, D. (2003). Phosphodiesterase-4 inhibitors in the treatment of inflammatory lung disease. *Drugs*, *63*(23), 2575-2594. doi:10.2165/00003495-200363230-00002
- Stander, S., Siepmann, D., Herrgott, I., Sunderkotter, C., & Luger, T. A. (2010). Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One*, *5*(6), e10968. doi:10.1371/journal.pone.0010968
- Stowd, L. C., & Feldman, S. R. (2017). Dupilumab for atopic dermatitis. *Lancet*, *389*(10086), 2265-2266. doi:10.1016/s0140-6736(17)31192-3
- Suarez-Farinas, M., Dhingra, N., Gittler, J., Shemer, A., Cardinale, I., de Guzman Strong, C., . . . Guttman-Yassky, E. (2013). Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *132*(2), 361-370. doi:10.1016/j.jaci.2013.04.046
- Uenishi, T., Sugiura, H., Tanaka, T., & Uehara, M. (2008). Role of foods in irregular aggravation of skin lesions in children with atopic dermatitis. *Journal of Dermatology*, *35*(7), 407-412. doi:10.1111/j.1346-8138.2008.00494.x
- van den Berg-Wolf, M., & Burgoon, T. (2017). Acupuncture and Cutaneous Medicine: Is It Effective? *Med Acupunct*, *29*(5), 269-275. doi:10.1089/acu.2017.1227

- Verstraete, K., Peelman, F., Braun, H., Lopez, J., Van Rompaey, D., Dansercoer, A., . . . Savvides, S. N. (2017). Structure and antagonism of the receptor complex mediated by human TSLP in allergy and asthma. *Nat Commun*, *8*, 14937. doi:10.1038/ncomms14937
- von Kobyletzki, L. B., & Svensson, A. (2018). Building the evidence base for current systemic treatments for severe, chronic atopic dermatitis: methotrexate vs. azathioprine. *British Journal of Dermatology*, *178*(6), 1236-1237. doi:10.1111/bjd.16594
- Wang, H. T., Anvari, S., & Anagnostou, K. (2019). The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. *Children (Basel)*, *6*(2). doi:10.3390/children6020024
- Wickens, K., Barthow, C., Mitchell, E. A., Stanley, T. V., Purdie, G., Rowden, J., . . . Crane, J. (2018). Maternal supplementation alone with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 during pregnancy and breastfeeding does not reduce infant eczema. *Pediatric Allergy and Immunology*, *29*(3), 296-302. doi:10.1111/pai.12874
- Witt, C. M., Brinkhaus, B., Pach, D., Reinhold, T., Wruck, K., Roll, S., . . . Willich, S. N. (2009). Homoeopathic versus conventional therapy for atopic eczema in children: medical and economic results. *Dermatology*, *219*(4), 329-340. doi:10.1159/000248854
- Wlodek, C., Hewitt, H., & Kennedy, C. T. (2016). Use of ustekinumab for severe refractory atopic dermatitis in a young teenager. *Clinical and Experimental Dermatology*, *41*(6), 625-627. doi:10.1111/ced.12847
- Wolk, K., Kunz, S., Witte, E., Friedrich, M., Asadullah, K., & Sabat, R. (2004). IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity*, *21*(2), 241-254. doi:10.1016/j.immuni.2004.07.007
- Wolk, K., Witte, E., Witte, K., Warszawska, K., & Sabat, R. (2010). Biology of interleukin-22. *Seminars in Immunopathology*, *32*(1), 17-31. doi:10.1007/s00281-009-0188-x
- Yosipovitch, G., Gold, L. F., Lebwohl, M. G., Silverberg, J. I., Tallman, A. M., & Zane, L. T. (2018). Early Relief of Pruritus in Atopic Dermatitis with Crisaborole Ointment, A Non-steroidal, Phosphodiesterase 4 Inhibitor. *Acta Dermato-Venereologica*, *98*(5), 484-489. doi:10.2340/00015555-2893
- Zuccotti, G., Meneghin, F., Aceti, A., Barone, G., Callegari, M. L., Di Mauro, A., . . . Corvaglia, L. (2015). Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*, *70*(11), 1356-1371. doi:10.1111/all.12700

České zdroje citací:

- Benáková, N. (2009) Ekzémy a dermatitidy: průvodce ošetřujícího lékaře. 2., rozš. vyd. Praha: *Maxdorf*, 184 s., 49-93. ISBN 978-80-7345-177-6
- Čapková, Š. (2009) Atopický ekzém. 4., přeprac. Vyd. Praha: *Galén*, 142 s., 23-115. ISBN 978-80-7262-645-8.
- Čihák, R. (1997) Anatomie. Praha: *Grada*, 672 s., 557-570. ISBN 80-7169-140-2.
- Dítě, P., et al. (2007) Vnitřní lékařství: učebnice pro lékařské fakulty. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: *Galén*, 586 s., 370- 378. ISBN 978-80-7262-496-6.
- Frühauf, P., et al. (2006) Alergie kojeneckého věku. 1. vyd. Olomouc: *Solen Print pro Nestlé Česko*, 59 s., 66-80. ISBN 80-903776-0-2.
- Chapel, H., et al. (2018) Základy klinické imunologie: 6. vydání. Překlad Vojtěch Thon. Praha: *Triton*, 343 s., 83-99. ISBN 978-80-7553-396-8.
- Krejsek, J. (2016) Imunologie člověka. 1. vydání. Hradec Králové: *Garamon s.r.o.*, 495 s., 297-305, 649-660. ISBN 978-80-86472-74-4
- Litzman, J. (2001) Alergologie a klinická imunologie. Vyd. 1. Brno: *Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví*, 144 s., 18-23. ISBN 80-7013-345-7.
- Martínková, J. (2007) Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. Praha: *Grada*, 380 s., 284-286. ISBN 978-80-247-1356-4.
- Nečas, E. (2006) Obecná patologická fyziologie. 2. vyd. Praha: *Karolinum*, 2006. 377 s., 185-187. ISBN 80-246-1291-7.
- Nevoralová, M.Z. (2015) Atopický ekzém – teorie i praktické rady. *Pediatr. Praxi*, 16(2), 89-96.
- Novotný, F. (1996) Jak žít s atopickým ekzémem. Praha: *Alitare*, 58s., 38-51. ISBN 80-260-7032-1.