

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Disertační práce

Praha 2022

MUDr. Milena Tánzosová

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta



Disertační práce

Sledování účinnosti a bezpečnosti systémové terapie u atopického ekzému

(Monitoring the efficacy and safety of systemic treatment for atopic eczema)

Školitel:

doc. MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, Ph.D., MBA

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze,

MUDr. MILENA TÁNCZOSOVÁ

Podpis

Poděkování:

V první řadě bych ráda poděkovala svému školiteli doc. MUDr. Spyridonu Gkalpakiotisovi, Ph.D., MBA, za odborné vedení, předané zkušenosti, a hlavně za nekonečnou trpělivost během mého vědeckého výzkumu. Dále bych ráda poděkovala svým kolegům z Dermatovenerologické kliniky FNKV, kteří mi ochotně pomáhali se sběrem dat v případě mé nepřítomnosti. Velké poděkování patří i mé rodině a přátelům za povzbuzení, motivaci a pochopení po celou dobu mého studia.

Identifikační záznam:

TÁNCZOSOVÁ, Milena. Sledování účinnosti a bezpečnosti systémové terapie u atopického ekzému [*Monitoring the efficacy and safety of systemic treatment for atopic eczema*]. Praha, 2022. Počet stran 80, počet příloh 3. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV 2022. Školitel: doc. MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, Ph.D., MBA

Klíčová slova: (*v ČJ a AJ*)

atopická dermatitida, systémová terapie, dupilumab, bezpečnost, účinnost

atopic dermatitis, systemic therapy, dupilumab, safety, efficacy

Obsah	Strana
1. Úvod	1
1.1. Epidemiologie.....	3
1.2. Patofyziologie atopické dermatitidy.....	3
1.3. Klinický obraz	7
1.4. Komorbidity.....	12
1.5. Nástroje hodnocení závažnosti atopické dermatitidy.....	21
1.6. Terapie atopické dermatitidy.....	25
1.6.1. Lokální terapie.....	25
1.6.2. Systémová terapie.....	29
2. Hypotézy a cíle práce.....	39
3. Materiál a metodika.....	40
4. Výsledky.....	42
4.1. Demografie a předchozí terapie pacientů.....	42
4.2. Efektivita terapie dupilumabem.....	45
4.3. Bezpečnostní profil dupilumabu.....	50
5. Diskuse.....	51
6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz práce.....	62
7. Souhrn (v českém i anglickém jazyce).....	63
8. Použitá literatura.....	65
9. Publikace autora.....	78
10. Přílohy.....	80

1. ÚVOD

Atopická dermatitida (AD), syn. atopický ekzém, je multifaktoriální, neinfekční, chronické nebo chronicky recidivující zánětlivé, svědivé onemocnění kůže, s prevalencí 1–3 % dospělých a 15–20 % dětí světové populace, které značně ovlivňuje kvalitu života pacienta (Bieber, 2010; Barbarot et al., 2018; Nutten et al., 2015). Ačkoli není atopický ekzém život ohrožující onemocnění, má nesporný vliv na fyzické, sociální a psychické aspekty života (Kanwar, 2016).

Klinický obraz atopické dermatitidy, ale i samotný průběh onemocnění je různorodý. Základní charakteristickou triádu tvoří úporný pruritus, dermatitida a xeróza. Pruritus je klíčovým a dominantním rysem AD (Martin et al., 2020). Generuje komorbidity, jako je ztráta spánku a psychická úzkost, a vytváří tak nepřetržitou zátěž pro pacienty, rodiče a ostatní členy rodiny. Ačkoli defekt kožní bariéry a imunitní dysregulace jsou přijímány jako klíčové komponenty, ve vývoji onemocnění zůstává patofyziologie nejasně definována.

Léčba atopického ekzému je komplikovaná a dlouhodobá a její cílem je zredukovat symptomy a rozsah onemocnění, omezit jejich závažnost, předcházet exacerbacím nebo je minimalizovat, omezit terapeutická rizika léčby samotné a v neposlední řadě zlepšit kvalitu života pacienta. Léčba je silně individuální a vyžaduje vzájemnou spolupráci lékaře a pacienta.

K základním principům terapie u pacientů s těžkou atopickou dermatitidou patří kombinovaná léčba. Podobně jako u psoriázy jsou pacienti s těžkou AD nedostatečně léčeni systémovou terapií. Ve studii 300 dospělých pacientů s těžkým atopickým ekzémem bylo celkem 86,7 % léčeno pouze lokální terapií (Katoh et al., 2019).

Jediným schváleným konvenčním imunosupresivním lékem pro léčbu AD je cyklosporin. Další možností léčby je off-label použití methotrexátu, azathioprinu nebo mykofenolát mofetilu, eventuálně fyzikální terapie UVB 311 nm. Pacienti jsou často léčeni systémovými kortikosteroidy ke zvládnutí akutního vzplanutí. Ačkoli tyto tradiční imunosupresivní terapie mohou být u AD účinné, jejich rutinní použití je často omezeno nedostatečnou účinností, nežádoucími účinky a nevhodností dlouhodobého podávání (Wollenberg et al., 2018).

Vzhledem k vědeckému pokroku v porozumění patofyziologie atopické dermatitidy a neustálému výzkumu nových léčiv můžeme již použít i cílenou biologickou léčbu.

Tyto látky cíleně ovlivňují patologické imunitní procesy zodpovědné za vznik atopické dermatitidy.

První schválené biologikum pro léčbu AD je dupilumab, plně lidská monoklonální protilátka proti α řetězci receptoru interleukinu (IL) IL-4, který blokuje signální dráhy IL-4 a IL-13 (SÚKL, 2022).

Dupilumab je indikován u pacientů se středně těžkou až těžkou AD, ale v ČR má úhradu jen pro těžkou formu. Klinické studie s dupilumabem prokázaly významné zlepšení kožních projevů atopické dermatitidy, snížení svědění a přijatelný bezpečnostní profil u dětí od 6 let (Thaçi et al., 2016; Simpson et al., 2016; Blauvelt et al., 2017; de Bruin-Weller et al., 2018).

I když intervenční klinická hodnocení prokázala účinnost a bezpečnost dupilumabu, nemusí odpovídat přesně praxi z „reálného života“ vzhledem k tomu, že do klinických studií často nejsou zařazeni pacienti s komorbiditami (např. dekompenzovaná arteriální hypertenze, těžké oční postižení, pacienti s onkologickým onemocněním), které vidíme běžně v klinické praxi.

Randomizované klinické studie jsou i nadále základem v testování účinnosti a bezpečnosti biologických léčiv, které probíhají v kontrolovaném prostředí, v dobře definované populaci. V běžné klinické praxi se však často setkáváme s pacienty, které by z různých důvodů nebylo možné zařadit do klinické studie.

Cílem této práce je posoudit účinnost a bezpečnost dupilumabu v běžné klinické praxi u pacientů s těžkou AD a vliv na kvalitu života. Účinnou prevencí recidivy projevů atopické dermatitidy je dlouhodobé tlumení systémového zánětu podáváním systémové léčby.

Kohorta pacientů, kteří splnili úhradová kritéria pro biologickou léčbu dupilumabem (Dupixent®) a kteří byli nasazeni na terapii dupilumabem v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (3. LF UK), byla monitorována v parametrech efektivity, bezpečnosti a v neposlední řadě také v rámci dlouhodobého přežití na léčbě.

1.1 Epidemiologie

Atopická dermatitida je jedním z nejčastějších chronických zánětlivých neinfekčních kožních onemocnění. Výskyt AD se v průmyslových zemích od 70. let 20. století zvýšil dvakrát až třikrát, přičemž celosvětově je postiženo přibližně 15 % až 20 % dětí (z toho až 30 % pacientů má středně těžkou až těžkou AD) a 1 % až 3 % dospělých (až 46 % pacientů má středně těžkou až těžkou AD) (Nutten, 2015).

V mnoha případech atopický ekzém začíná v dětství (v 60 % případů se symptomy AD objeví před prvním rokem života), závažné případy mohou přetrvávat i do dospělosti.

Atopický ekzém se často zlepší nebo dokonce vymizí v době, kdy dítě dosáhne dospělosti; přibližně u 10 % až 30 % pacientů však perzistují projevy i v dospělosti (Ellis et al., 2012).

Asi jedna třetina případů AD u dospělých vzniká až v dospělém věku, tzv. adult-onset atopic dermatitis (Kanwar, 2016).

1.2 Patofyziologie

Ačkoli imunitní dysregulace a defekty kožní bariéry jsou přijímány jako klíčové komponenty ve vývoji onemocnění, patofyziologie zůstává i přes neustálý vědecký výzkum nejasně definována. Ačkoli se předchozí studie z velké části zaměřovaly na imunitní dysregulaci skupiny T pomocných buněk typu 1 (Th1) a Th2 jako na patogenezi onemocnění u geneticky predisponovaných jedinců, narušení kožní bariéry a systémový zánět jsou středem současného výzkumu AD (Zheng et al., 2011). U AD má narušení kožní bariéry za následek zvýšenou transepidermální ztrátu vody, sníženou hydrataci kůže a zvýšenou prezentaci antigenů Langerhansovými buňkami iniciujícími zánět (Zheng a Hanifin, 2009).

Nyní jsou však známy dvě hypotézy týkající se vzniku zánětu, který vede ke spuštění atopické dermatitidy (obr. 1).

První hypotézou je tzv. inside-out teorie, kde je přítomná primárně imunitní dysfunkce (zvýšená exprese Th2 lymfocytů, a tedy i IL-4 a IL-13), která má za následek imunoglobulin E (IgE) senzibilizaci a alergický zánět. Porušení epitelální funkce má sekundární úlohu (Silverberg a Silverberg, 2015; Tánczosová, 2020).

IgE hraje důležitou roli v patogenezi AD a jeho koncentrace je zvýšená jak v séru, tak na kůži pacientů. Existuje významná souvislost mezi vyššími hladinami IgE a závažností onemocnění (Wollenberg et al., 2021). Nicméně i pacienti s normálními hladinami celkového séra IgE mohou mít těžkou formu atopické dermatitidy (Wollenberg et al., 2021).

Imunitní dysregulace u AD spočívá zejména ve zvýšené aktivaci Th2-lymfocytární osy provázené uvolňováním prozánětlivých cytokinů IL-4, IL-13 a IL-22; Th2 lymfocyty jsou rovněž zodpovědné za tvorbu prurigenu IL-31 a přispívají k tvorbě IL-5, který podporuje aktivaci eozinofilů a zánět (Agrawal et al., 2011).

Druhou hypotézou je tzv. outside-in teorie, kde primární roli ve vzniku atopické dermatitidy hraje porucha epitelální funkce kůže, různé antigeny se jednodušeji dostávají do dermis a následně při imunitní dysregulaci je spuštěna imunologická reakce, která vede ke vzniku zánětu (Silverberg a Silverberg, 2015; Tánczosová, 2020).

Stratum corneum je nejsvrchnější vrstva epidermis. Skládá se z vysoce organizované mezibuněčné lipidové matrice a korneocytů (zploštělé buňky bez jader, které jsou vyplněny keratinovými vlákny); toto je často označováno jako „cihla a malta“ kůže, přičemž korneocyty představují cihly a lipidy představují maltu (Zaniboni et al., 2016).

U pacientů s atopickou dermatitidou je změněná homeostáza stratum corneum v kůži v oblasti s lézemi i bez nich. To vede ke zvýšeným ztrátám vody a zvýšenému pronikání alergenů (Leung, 2016).

U atopické dermatitidy jsou struktura a složení jak korneocytů, tak mezibuněčné lipidové matrice stratum corneum ovlivněny ztrátou nebo sníženou funkcí filagrinového proteinu (FLG), zvýšenou aktivitou serinových proteáz a změnou ve složení lipidů (Fujii, 2021). Z těchto důvodů dochází ke zvýšení permeability a snížení integrity epidermis a následně i ke zvýšení transepidermálních ztrát vody.

Existují dva hlavní rizikové faktory pro rozvoj AD:

1. genetický defekt v genu pro filagrin (Sicherer, 2019),
2. rodinná anamnéza atopického onemocnění (Eichenfield et al., 2014).

Skenování genomu ukázalo, že je zapojeno více chromozomů, přičemž oblast nejvyšší vazby se nachází na chromozomu 1q21 (Avena-Woods, 2017).

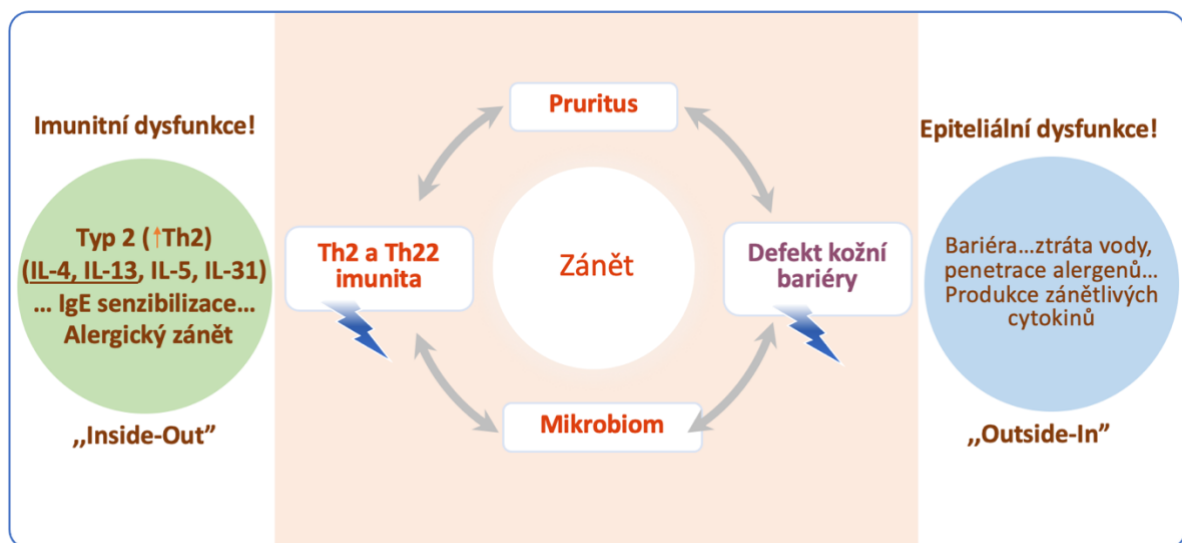
Gen kódující filagrin, který se nachází na chromozomu 1q21, je zodpovědný za vývoj proteinu profilagrin, jenž je přítomen v granulární vrstvě epidermis a spojuje strukturální proteiny dohromady, aby vytvořily silnou bariérovou vrstvu kůže (Bieber, 2010).

Mutace FLG jsou identifikovány pouze u asi 30 % evropských pacientů s atopickým onemocněním, což vyvolává otázku, zda mohou být za patogenezi AD zodpovědné i jiné genetické varianty (Vasilopoulos et al., 2004).

Pozitivní rodinná anamnéza silně koreluje s rozvojem AD, protože přibližně 70 % pacientů s AD má pozitivní rodinnou anamnézu.

V důsledku těchto mnoha faktorů AD vykazuje významnou heterogenitu fenotypu nemoci, věk nástupu, klinickou závažnost, perzistenci, komorbiditu a odpověď na léčbu.

Obr. 1 Patofyziologie atopické dermatitidy (upraveno podle Silverber et al., 2015; Suárez-Fariñas et al., 2011)



1.3 Klinický obraz

Klinický obraz atopické dermatitidy, ale i samotný průběh onemocnění je různorodý, avšak základní charakteristickou triádu onemocnění tvoří úporný pruritus, dermatitida a xeróza. U většiny případů se atopická dermatitida manifestuje v prvních třech letech života, kdy u 70 % případů dojde před dosažením dospělosti k úplné spontánní remisi a u zbylých naopak onemocnění přetrvává do dospělosti, většinou ve formě remisí a relapsů. U některých případů se může primomanifestace atopické dermatitidy objevit až v dospělosti (tzv. adult-onset atopic dermatitis) (Tánczosová, 2020).

Mezi základní klinické příznaky AD patří erytém, edém, papuly, lichenifikace, exkoriace, mokvání a vznik krust. Pruritus je klíčovým a dominantním rysem AD a generuje komorbidity, jako je ztráta spánku a psychická úzkost, a vytváří tak nepřetržitou zátěž pro pacienty, rodiče a ostatní členy rodiny.

Nejčastěji používaná diagnostická kritéria pro atopickou dermatitidu byla vyvinuta Hanifinem a Rajkou v roce 1980 (tab. 1). Tato kritéria vycházejí z typických klinických příznaků AE, charakteristického průběhu onemocnění a průvodních patologií (Hanifin a Rajka, 1980).

Atopická dermatitida má nepříznivý vliv na běžné denní aktivity pacientů (Li et al., 2018), jejich pracovní produktivitu (Whiteley et al., 2016) a může být provázena mnoha komorbiditami (psychiatrické choroby, oftalmologické postižení, kardiovaskulární onemocnění, úzkost, deprese, autoimunitní onemocnění) (Paller et al., 2018). Atopický ekzém je rovněž spojen se značnými přímými i nepřímými finančními náklady, jejichž výše stoupá s tíží onemocnění (Bickers et al., 2006).

Tab. 1 Kritéria pro diagnózu atopické dermatitidy podle Hanifina a Rajky (upraveno podle Hanifin a Rajka, 1980).

Velká kritéria (hlavní příznaky)	Malá kritéria (méně významné příznaky)
pruritus	xeróza (suchost kůže)
dospělí: flexurální lokalizace a lichenifikace	ichtyóza, palmární a plantární hyperlinearita
děti: postižení obličeje nebo lokalizace nad extenzory	keratosis pilaris
chronický nebo chronicky recidivující průběh	zvýšené IgE v séru
atopická anamnéza (osobní nebo rodinná)	časná reakce při kožních testech
	časné vypuknutí choroby
	sklon ke kožním infekcím
	ekzém prsních bradavek
	cheilitida
	recidivující konjunktivitidy
	Herthogovo znamení (řidší či chybějící laterální okraje obočí)
	Dennieho-Morganovo znamení (hnědavý periorbitální kolorit a řasení kůže)
	keratokonus
	obličejová bledost/zarudnutí
	pityriasis alba
	horizontální záhyby po straně krku
	svědění při zapocení
	nesnášenlivost vlny a detergentů
	perifolikulární akcentace
	nesnášenlivost některých potravin
	ovlivnění průběhu AD faktory okolního prostředí a emočními vlivy
	bílý dermografismus

Pacient s těžkou formou atopické dermatitidy se známkami sekundární impetiginizace



Projevy atopické dermatitidy v oblasti rukou (výrazná lichenifikace, erytém, edém, exkoriace)



Pacientka s těžkou formou atopické dermatitidy



1.4 Komorbidity

▪ Alergické komorbidity

Podle mnoha populačních studií v USA je atopická dermatitida spojena se statisticky významným zvýšením prevalence různých komorbidit ve srovnání s populačními kontrolami bez AD. Na základě údajů z National Survey of Children's Health mají děti s AD často přidružené atopické komorbidity, jako je senná rýma, astma a potravinové alergie, s jednoročními prevalencí 34,4 %, 19,8 % a 15,1 % (Silverberg et al., 2014).

U pacientů se zvýšenými hladinami celkového nebo alergen-specifického imunoglobulinu E (IgE) po expozici alergenům a s genetickou predispozicí k AD se může vyvinout tzv. atopický pochod (Torres et al., 2019).

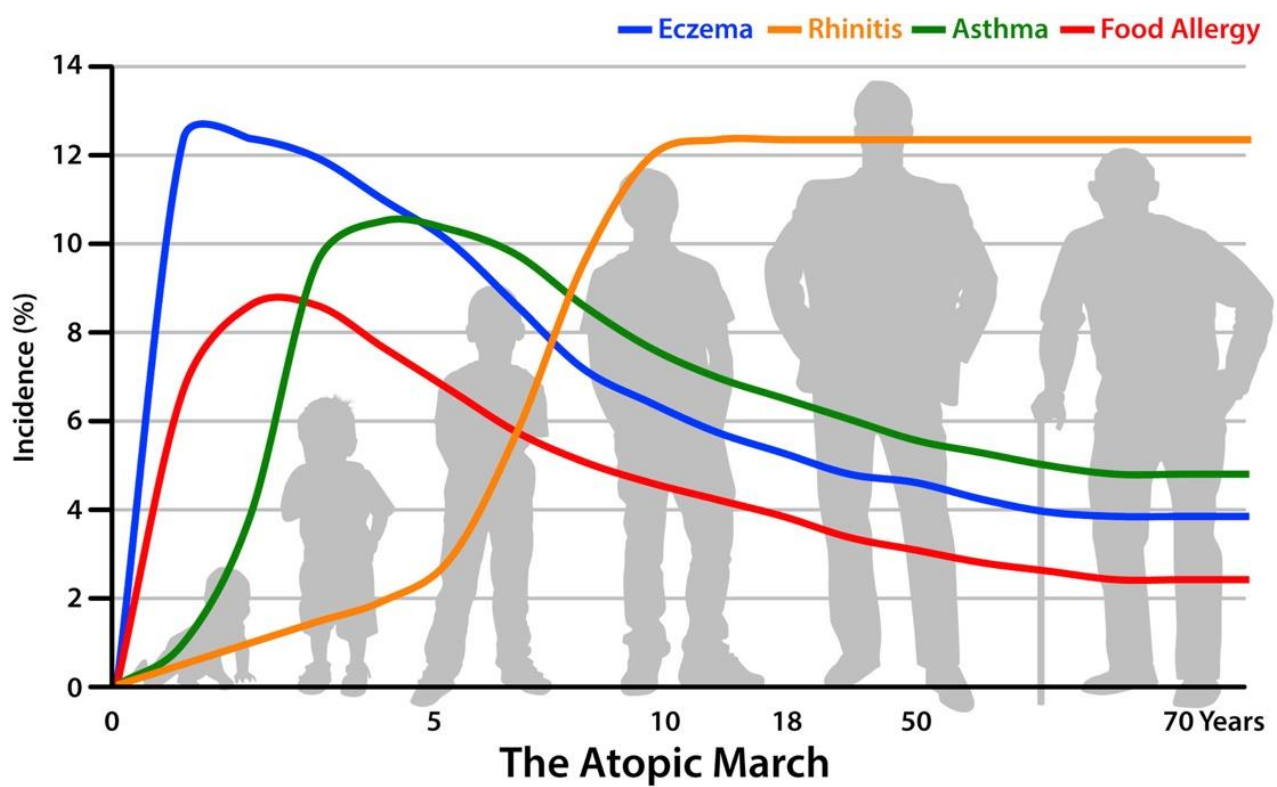
Atopický pochod je termín používaný k popisu tendence sekvenčního rozvoje atopických komorbidit v případě, že AD začne v dětském věku (obr. 2). Mezi zmíněné komorbidity patří alergická rhinokonjunktivitida, asthma bronchiale a alergie.

V pediatrické populaci přítomnost potravinové senzibilizace a alergie předpovídá riziko těžké formy AD (Nutten, 2015). Přibližně 50-70 % dětí s časným nástupem AD je senzibilizovaných na 1 nebo více alergenů – zejména potravinové alergenů, roztoče, pyl a domácí zvířata (Nutten, 2015).

V kojeneckém a batolecím věku jsou nejčastějšími potravinovými alergeny bílkoviny kravského mléka, bílkovina vaječného bílku, ořechy, sója, ovoce, zelenina (Carrascosa a Morillas-Lahuerta, 2020).

Postupně se může vyvíjet senzibilizace na inhalační alergenů, například srst zvířat, pylové alergenů, ale i alergenů roztočů.

Obr. 2 Atopický pochod (upraveno podle Czarnowicki et al., 2017)



▪ Infekce

Prevalence kožních a systémových infekcí u pacientů s AD je významně vyšší než u pacientů bez AD v důsledku dysfunkce kožní bariéry, kožních a systémových abnormalit imunitního systému a škrábání při svědění (Narla a Silverberg, 2018).

Až 90 % pacientů s AD je kolonizováno *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (Ong a Leung, 2016). Tato převaha *S. aureus* je pro AD jedinečná ve srovnání se zdravými jedinci a pacienty s jiným chronickým zánětlivým kožním onemocněním, např. psoriázou (Fyhrquist et al., 2019). Převaha *S. aureus* u AD může být přičítána faktorům virulence této bakterie a její schopnosti vyhýbat se kožní imunitě pacientů s AD a také na podkladě snížení antimikrobiálních peptidů v epidermis. Fibronektin *S. aureus* má zvláštní afinitu k zánětu 2. typu (Kim et al., 2019).

Kromě toho *S. aureus* produkuje enterotoxiny (superantigeny), o kterých je známo, že narušují kožní bariéru a posilují zánět 2. typu (Kim et al., 2019).

Nejčastější bakteriální komplikace je způsobena superinfekcí pyogenními koky, zejména výše zmíněnými kmeny *Staphylococcus aureus*, který způsobuje eczema impetiginisatum.

Další častou infekční komplikací AD je eczema herpeticatum Kaposi, který způsobuje virová infekce způsobena virem herpes simplex 1. a 2. typu, což je potenciálně život ohrožující infekční komplikace u pacientů s AD. Téměř u třetiny dětí, které jsou hospitalizovány pro infekční komplikace AD, souvisely tyto komplikace s eczema herpeticatum Kaposi (Wang et al., 2019).

Dále může být přítomen rozsev poxviru způsobující molluscum contagiosum (Brunner et al., 2017).

Pacientka s těžkým atopickým ekzémem komplikovaným impetiginizací



Pacient s těžkým atopickým ekzémem komplikovaným eczema herpeticatum Kaposi



Pacient s těžkým atopickým ekzémem komplikovaným eczema herpeticatum Kaposi na obličejí



▪ **Metabolické komorbidity**

Souvislost mezi pacienty s AD a kardiovaskulárním onemocněním je multifaktoriální, s řadou sdílených potenciálních rizikových faktorů, jako jsou psychiatrické komorbidity, chronické poruchy spánku, konzumace alkoholu a tabáku a obezita (Silverberg, 2019).

Podle studie Kwa MC et al. z let 2002–2012 mají pacienti s AD vyšší pravděpodobnost kardiovaskulárního rizika i dlouhodobých následků kardiovaskulárních onemocnění (Kwa et al., 2017). Nejsilnější souvislost je pozorována s cerebrovaskulárním onemocněním, aterosklerózou, městnavým srdečním selháním a onemocněním periferních cév (Kwa et al., 2017). Pacienti s AD jsou vystaveni zvýšenému riziku městnavého srdečního selhání a onemocnění koronárních tepen, přičemž největší riziko je u pacientů se závažnější a dlouhodobější AD, jak je vidět i u dalších komorbidit spojených s AD (Hjuler et al., 2015).

Souvislost mezi AD a metabolickými komorbiditami je komplexní a multifaktoriální.

Může být způsobena faktory životního stylu (konzumace alkoholu a tabáku, sedavý způsob života), genetikou nebo systémovým zánětem (Hjuler et al., 2015; Silverberg, 2015).

Bylo zjištěno, že pacienti s AD mají zvýšené hladiny markerů aterosklerózy včetně fraktalkinu/CX3CL1, CCL8, M-CSF a HGF, stejně jako zvýšené hladiny mediátorů aterosklerózy, jako je E-selektin nebo PI3/elafin, CCL17 a IL-16, které jsou úměrné závažnosti AD (Brunner et al., 2017).

Současné vědecké důkazy podporují existenci kauzálního vztahu mezi celkovými hladinami IgE a ischemickou chorobou srdeční, přičemž bylo prokázáno, že tyto imunoglobuliny vykazují významné proaterogenní, protrombotické a antifibrinolytické aktivity (Lippi et al., 2014).

▪ **Autoimunitní komorbidity**

Bez ohledu na věk, pohlaví nebo trvání onemocnění byly známky autoreaktivity pozorovány u 23–91 % pacientů s AD (Tang et al., 2012).

Pacienti s AD mají vyšší riziko několika autoimunitních onemocnění včetně Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy, celiakie, vitiliga a alopecie areata (Andersen et al., 2017).

Obráceně alopecia areata zvyšuje riziko AD a toto riziko je největší u pacientů s alopecií s časným nástupem (před 10.–13. rokem věku) (Andersen et al., 2017).

Vyšší riziko u těžkých forem alopecia areata je specifické pro AD a riziko je také vyšší u filagrinových mutací, což naznačuje genetickou vazbu (Paller et al., 2018).

Zánětlivé onemocnění střev sdílí 39 genetických rizikových lokusů s AD, což také naznačuje genetickou příčinu (Paternoster et al., 2015).

▪ **Oftalmologické komorbidity**

Rozsáhlé epidemiologické studie uvádějí výrazně vyšší prevalenci oftalmologických komplikací v populaci s AD ve srovnání s běžnou populací (Thyssen et al., 2017; Gkalpakiotis, 2020).

Mezi nejčastější oční komplikace patří konjunktivitida, predispozice na keratokonus a přední katarakta, blefaritida, glaukom, odchlípení sítnice, infekce herpes simplex (Kim, 2013) a v poslední řadě i oční komplikace jako vedlejší účinek při terapii dupilumabem, které byly často hlášeny nejen v klinických studiích, ale i v klinické praxi (Akinlade et al., 2019; Govind et al., 2019; Halling et al., 2021).

Etiologie každé oční komplikace v souvislosti s AD je komplexní a pravděpodobně multifaktoriální. Systémová imunitní dysregulace, fyzické trauma způsobené třením očí, nežádoucí účinky léků na AD a genetika pravděpodobně hrají významnou roli (Gkalpakiotis, 2020).

Některé z těchto očních komplikací mají chronický průběh, zatímco jiné mají náhlé nástupy příznaků. Mnoho z nich může mít za následek trvalé poškození zraku, pokud není diagnostikováno nebo je ponecháno bez léčby (Gkalpakiotis, 2020).

▪ Neuropsychiatrické komorbidity

Prevalence poruch duševního zdraví je obecně vyšší u chronických onemocnění (Verhaak et al., 2005). U pacientů s AD je větší pravděpodobnost problémů/poruch chování, poruch pozornosti s hyperaktivitou, emočních problémů, úzkostí, deprese a sebevražedných myšlenek/sebepoškozování (Paller et al., 2018).

Další alergické komorbidity a závažnost, přetrvávání a symptomy AD zvyšují tato rizika, která jsou zjevná u dětí i dospělých (Paller et al., 2018). Zdá se, že platí i opak – psychosociální problémy/problémy duševního zdraví v dětství zvyšují riziko rozvoje AD (Chida et al., 2008). Roli mohou hrát také genetické faktory. Snížená kvalita života a rovněž poruchy spánku jsou pravděpodobně významnými faktory ve vztahu mezi AD a psychiatrickými komorbiditami.

Studie Chen et al. naznačila souvislost mezi AD a epilepsií (Chen et al., 2014). Riziko epilepsie se zvyšuje s počtem alergických onemocnění, stejně jako se závažností AD (Chen et al., 2014). Mechanismus neurologických a psychiatrických asociací s AD není zcela jasný. Zvýšení systémových hladin Th2 cytokinů bylo nedávno spojeno s onemocněním centrálního nervového systému (Paller et al., 2018). Předpokládá se, že k tomu přispívá dysregulace osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny v důsledku chronického zánětu v raném věku nebo systémové expozice kortikosteroidům (Paller et al., 2018). Pacienti s AD vykazují větší sympatetickou dráždivost (vyšší srdeční frekvence, nižší vagová aktivita a větší úzkost, deprese a emoční dráždivost) v reakci na stres než pacienti bez AD (Seifert et al., 2005).

Dokonce i během intervalů bez stresu mají pacienti s atopickým ekzémem vyšší srdeční frekvenci a hyperaktivitu sympatiku, což může přispívat k poruchám spánku, což je také spojeno s exacerbací neuropsychiatrického onemocnění (Seifert et al., 2005).

1.5 Nástroje hodnocení závažnosti atopického ekzému

Pro nutnost objektivizovat závažnost atopické dermatitidy byly definovány různé hodnoticí škály.

K hodnocení závažnosti atopické dermatitidy v praxi používáme nejčastěji skóre EASI (Eczema Area and Severity Index) (tab. 2, obr. 3). Skóre EASI je nejrozšířenější a obecně uznávaný index umožňující objektivně zhodnotit tíži atopické dermatitidy a rozsah postižené kůže, který bere v úvahu známky, jako je erytém, přítomnost papul, exkoriace a lichenifikace. EASI využívá bodového hodnocení od 0 do 72, přičemž se stoupající závažností vzrůstá i počet bodů (Gooderham et al., 2018).

V klinických studiích je nejčastějším primárním cílem dosažení tzv. EASI75, což je procento pacientů, kteří dosáhli zlepšení klinického stavu nejméně o 75 % oproti původnímu stavu, podobně EASI90 znamená zlepšení o 90 % oproti výchozímu stavu.

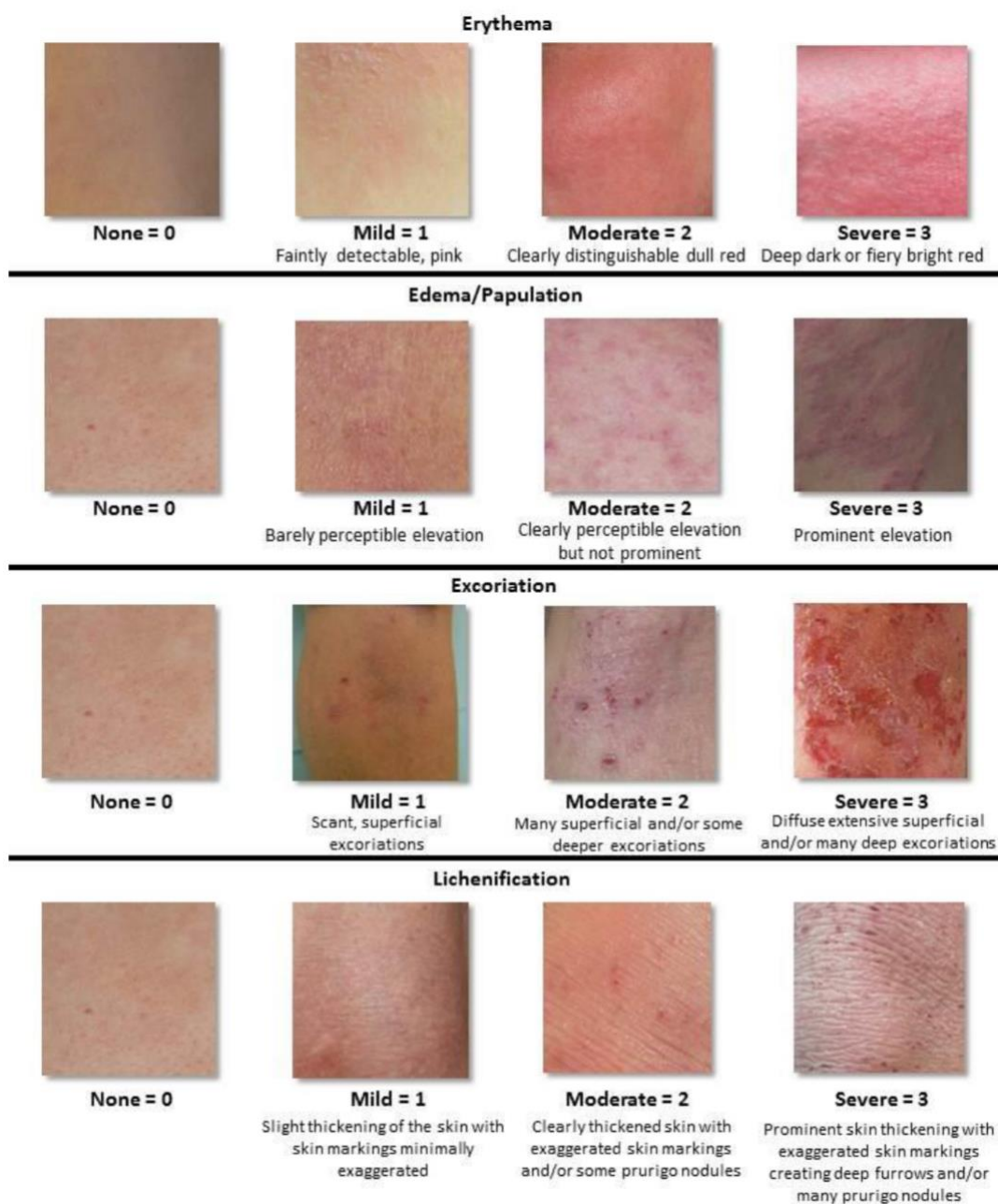
Ačkoli atopická dermatitida jako samotné onemocnění není život ohrožující, ovlivňuje značně negativně kvalitu života pacienta. Nejčastější index (dotazník) používaný ke zhodnocení dopadu atopické dermatitidy na kvalitu života pacienta je DLQI (Dermatology Life Quality Index) (obr. 4), který je vyplňován pacientem a obsahuje 10 otázek o tom, jak pacienti vnímají dopad kožního onemocnění na různé aspekty jejich kvality života jako například omezení v práci nebo narušení osobních vztahů. DLQI skóre se pohybuje od 0 (což znamená, že kožní onemocnění nemá žádný vliv na kvalitu života) do 30 (maximální dopad na kvalitu života) (Gooderham et al., 2018). V naší klinické praxi zohledňujeme DLQI index při výběru léčebné strategie a také při hodnocení efektivity terapie, na základě kterého můžeme posoudit pacientem vnímané omezení související s dopadem kožního onemocnění.

Další dotazníky, které můžeme použít ke zhodnocení subjektivního vnímání symptomů atopické dermatitidy pacientem a jsou užitečné pro lepší pochopení zátěže plynoucí ze svědění a poruch spánku, které jsou typickým subjektivním příznakem AD, je dotazník NRS (numerical rating scale) – Peak Pruritus a Sleep Disturbance. Peak Pruritus a Sleep Disturbance NRS jsou dobře definované, spolehlivé, citlivé a platné stupnice pro hodnocení nejhorší intenzity svědění a narušení spánku u dospělých se středně těžkou až těžkou AD. Jsou to číselné stupnice od 0 (žádné svědění, spí se dobře) do 10 (nejhorší možný pruritus, nemožnost spát), které pacient vyplňuje sám (Yosipovitch et al., 2019).

Tab. 2 Tabulka pro výpočet skóre EASI

<u>Lokalizace</u>	Erytém E (0–3)	Papuly/edém P (0–3)	Lichenifikace L (0–3)	Skóre lokalizace (E + P + L)	Koeficient	Celkové skóre
Hlava a krk					x0.1	
Trup					x0.3	
Horní končetiny					x0.2	
Dolní končetiny					x0.4	
<u>Celkové skóre EASI je součtem celkového skóre (mezi 0–72)</u>						

Obr. 3 Skóre EASI – určení závažnosti kožních lézí (upraveno podle <http://www.homeforeczema.org/documents/easi-user-guide-dec-2016-v2.pdf>)



Obr. 4 Dotazník DLQI

Skóre				
1.	Do jaké míry Vás během minulého týdne kůže svrběla, bolela, páčila nebo vám způsobovala nepříjemné pocity?	Velmi Dost Trochu Vůbec	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	
2.	Do jaké míry jste se během minulého týdne cítili kvůli své pokožce trapně nebo v rozpacích?	Velmi Dost Trochu Vůbec	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	
3.	Do jaké míry Vám překážela Vaše pokožka během minulého týdne v nakupování anebo v péči o domácnost či záhradu?	Velmi Dost Trochu Vůbec	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Irelevantní <input type="checkbox"/> 0
4.	Do jaké míry ovlivňovala během minulého týdne vaše pokožka to, jaké oblečení jste si oblékali?	Velmi Dost Trochu Vůbec	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Irelevantní <input type="checkbox"/> 0
5.	Do jaké míry měla během minulého týdne Vaše pokožka vliv na společenské nebo rekreační aktivity?	Velmi Dost Trochu Vůbec	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Irelevantní <input type="checkbox"/> 0
6.	Do jaké míry Vám během minulého týdne Vaše pokožka způsobovala problémy se sportováním?	Velmi Dost Trochu Vůbec	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Irelevantní <input type="checkbox"/> 0
7.	Zabránila Vám v minulém týdnu Vaše pokožka v práci nebo studiu?	Ano Ne	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	Irelevantní <input type="checkbox"/>
	Pokud jste odpověděli "Ne", jak moc Vám Vaše pokožka během minulého týdne způsobovala problémy v práci nebo při studiu?	Dost Trochu Vůbec	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	
8.	Do jaké míry byla během minulého týdne Vaše pokožka příčinou problémů s partnerem(-kou) nebo blízkými přáteli či příbuznými?	Velmi Dost Trochu Vůbec	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Irelevantní <input type="checkbox"/> 0
9.	Do jaké míry Vám během minulého týdne Vaše pokožka způsobovala problémy v sexuálním životě?	Velmi Dost Trochu Vůbec	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Irelevantní <input type="checkbox"/> 0
10.	Do jaké míry Vám během minulého týdne způsobovala léčba Vaší pokožky problémy, například kvůli tomu, že jste měli v domácnosti nepořádek nebo Vám to zabíralo čas?	Velmi Dost Trochu Vůbec	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Irelevantní <input type="checkbox"/> 0

Celkové skóre DLQI:

1.6 Terapie atopické dermatitidy

Léčba atopické dermatitidy je komplikovaná a dlouhodobá. Cílem léčby je omezit symptomy (svědění a zánět), předcházet exacerbacím, minimalizovat terapeutická rizika. Standardní léčebné modalita pro pacienty s AD se soustředí na použití topických protizánětlivých přípravků a hydrataci kůže, ale pacienti s těžším onemocněním mohou vyžadovat fototerapii nebo systémovou léčbu (obr. 5).

Efektivita terapie je silně podmíněna ochotou pacienta spolupracovat, tzv. compliance. Neodkladnou součástí terapie je pacienta/rodiče pečlivě poučit o charakteru daného onemocnění, eliminaci provokačních faktorů a o možnostech terapie samotné v závislosti na závažnosti onemocnění.

K základním principům u pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou patří terapie kombinovaná s cílem dosáhnout remise a omezit nežádoucí účinky léčby. V zásadě máme k dispozici dva základní způsoby terapie: **lokální** a **systémovou**.

1.6.1 Lokální terapie

Lokální terapie je základním pilířem léčby AD a může se použít v monoterapii, pokud to umožňuje rozsah a závažnost onemocnění (Tánczosová, 2020). Výběr topického preparátu se zakládá nejen na rozsahu a stádiu onemocnění, ale také na věku pacienta a ošetřované lokalitě. U pacientů se závažnou formou atopické dermatitidy se aplikuje v kombinaci se systémovou léčbou.

Emolienca

Primárním cílem terapie AD je obnova funkce narušené epidermální bariéry, k čemuž nám slouží emolienca (změkčovadla). Emolienca jsou nezbytnou součástí péče o suchou kůži u pacientů s AD. Pomáhají v obnově porušené kožní bariéry, hydratují, upravují patologické pH, zmírňují pruritus a při jejich pravidelném používání (3–4× denně) byl prokázán jejich kortikosteroidy šetřící efekt (Tánczosová, 2020).

Lokální kortikosteroidy

Lokální kortikosteroidy (TCS) jsou základem léčby AD více než padesát let. Poskytují vynikající terapeutický účinek v kombinaci se změkčovadly, zejména v akutní fázi onemocnění. V terapii využíváme jejich protizánětlivého, antipruriginózního, vazokonstrikčního a v neposlední řadě i imunosupresivního účinku (Tánczosová, 2020). Jejich efekt nastupuje velmi rychle. Vzhledem k vysoké účinnosti získané v krátké době po zahájení léčby a jejich nízké ceně jsou TCS často nadměrně využívány. Z důvodu možných nežádoucích účinků (např. atrofie kůže, strie, hypertrichóza, depigmentace, periorální dermatitida, akné, tachyfylaxe – postupné snižování účinnosti kortikosteroidů nebo rebound fenomén – exacerbace po ukončení terapie kortikosteroidy) (Wollenberg et al., 2018), a to zejména při dlouhodobé aplikaci, je nezbytné dodržovat určitá pravidla.

Lokální kortikosteroidy klasifikujeme podle Niedere dle jejich vazokonstrikčního potenciálu na čtyři základní skupiny od slabých (I. skupina) po velmi silné (IV. skupina) (Viktorinová, 2007). Silně účinné a velmi silně účinné kortikosteroidy se používají při exacerbaci atopické dermatitidy u dospělých po krátkou dobu, u dětí pouze slabé a středně silné kortikosteroidy. Slabě účinné a středně účinné kortikosteroidy se mají aplikovat krátkou dobu a lze je aplikovat i na problémová místa, jako jsou víčka, krk, intertriginózní lokalizace (Třešňák Hercogová et al., 2022).

Mezi doporučené strategie pro minimalizaci rizika nežádoucích účinků patří snížení frekvence aplikace na jednou denně s postupným vysazením během léčby zánětlivé epizody (tzv. reaktivní léčba) nebo používání dva po sobě jdoucí dny v týdnu (tzv. proaktivní terapie, někdy označovaná jako „víkendová terapie“) v rámci strategie k zamezení vzplanutí.

Udržovací formy terapie se ale již používají méně nejen z důvodu možných nežádoucích účinků a narůstající kortikofobie ze strany pacienta i přes pečlivou edukaci lékařem, ale zejména z důvodu, že máme k dispozici novější preparáty ve formě inhibitorů kalcineurinu (Tánczosová, 2020).

Lokální inhibitory kalcineurinu

Pimekrolimus a takrolimus jsou lokální imunomodulační externa obsahující inhibitory kalcineurinu (TCI), které inhibují aktivaci T-lymfocytů a uvolňování prozánětlivých cytokinů. Dále ovlivňují funkci makrofágů, eozinofilů, bazofilů, neutrofilů, mastocytů a také snižují expresi receptorů pro IgE na Langerhansových buňkách (Schuller et al., 2004).

Takrolimus může být bezpečně dlouhodobě používán na všech částech kůže, včetně citlivých, jako jsou oční víčka, obličej, krk a intertriginózní oblasti, stejně jako genitálie u dospělých i dětí. Data stran dlouhodobého užívání pimekrolimu prozatím nejsou k dispozici, a proto se nedoporučuje jako udržovací dlouhodobá terapie (SÚKL, 2022).

Na rozdíl od TCS neinhibují TCI syntézu kolagenu, nezpůsobují ztenčení epidermis nebo vazodilataci ani nepoškozují kožní bariéru (Tánczosová, 2020; Schuller et al., 2004).

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s použitím TCI jsou pálení a zarudnutí kůže v místě aplikace, které po opakovaných aplikacích zmizí. Mohou se používat krátkodobě v tzv. reaktivní terapii 2× denně s postupným snižováním na 1× za den až do vysazení. Na úporná ložiska ekzému nebo na ložiska s tendencí k časnému relapsu se může lokální imunomodulátor takrolimus aplikovat v tzv. proaktivním režimu 2–3× do týdne dlouhodobě (Schmitt et al., 2011).

Všeobecně se při akutní exacerbaci doporučuje začít včasnou nárazovou terapií lokálním kortikosteroidem a poté se přechází na lokální imunomodulátor k udržovací léčbě (tab. 3).

Tab. 3 Doporučení lokální léčby atopické dermatitidy

Léčivo		Akutní terapie	Udržovací dlouhodobá terapie	Nejčastější nežádoucí účinky
Lokální kortikosteroidy	I. třída (slabé)	ANO	NE	atrofie kůže, teleangiektazie, strie, ekchymózy, hypertrichóza, periorální dermatitida
	II. třída (středně silné)	ANO	NE	atrofie kůže, teleangiektazie, strie, ekchymózy, hypertrichóza, periorální dermatitida
	III. třída (silné)	ANO	NE	atrofie kůže, teleangiektazie, strie, ekchymózy, hypertrichóza, periorální dermatitida, adrenální suprese
	IV. třída (velmi silné)	NE hlava, krk	NE	atrofie kůže, teleangiektazie, strie, ekchymózy, hypertrichóza, periorální dermatitida, adrenální suprese
Takrolimus 0,1%, 0,03% mast		ANO – hlavně obličej, intertriginózní a anogenitální lokalizace	ANO	přechodně pálení, pocit tepla, zarudnutí při aplikaci na obličej
Pimekrolimus 1% krém		ANO – hlavně obličej, intertriginózní a anogenitální lokalizace	NE (nejsou prozatím dlouhodobá data)	

1.6.2 Systémová terapie

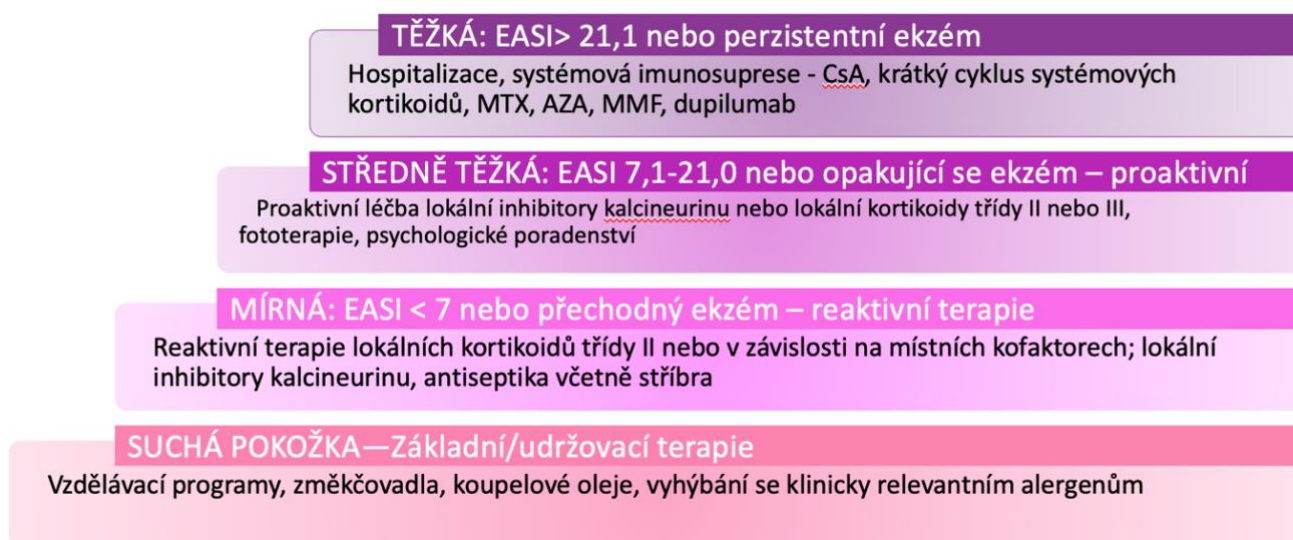
Přestože jsou možnosti lokální terapie atopické dermatitidy rozsáhlé, u pacientů se středně těžkou až těžkou formou AD, a zejména u těžké formy, může být potřeba nasadit systémovou léčbu.

Existují dvě varianty systémové terapie – **konvenční** a **moderní**, kterou je možné rozdělit na **biologickou** a **cílenou léčbu malými molekulami**.

Cyklosporin je lékem první volby u dospělých pacientů vzhledem k tomu, že je to jediná on-label konvenční systémová léčba (Simon, 2011). Jako off-label lze použít i jiná imunosupresiva, například systémové kortikosteroidy, azathioprin, mykofenolát mofetil a methotrexát. Ultrafialová (UV) terapie je další možnost, kterou je třeba zvážit, když lokální léčba selže nebo její rozsah ji neumožňuje.

Při výběru účinné látky je však potřeba zvážit i komorbiditu a kontraindikace, případné sekundární infekce a vyloučit malignitu. U systémové terapie je nutné pečlivě zvážit rizika a přínosy vybraného léku (Tánczosová, 2020).

Obr. 5 Evropská doporučení pro léčbu atopické dermatitidy dospělých (upraveno podle Wollenberg et al., 2018)



KONVENČNÍ SYSTÉMOVÁ TERAPIE

Fototerapie

I když se z hlediska aplikace jedná o fyzikální léčebnou metodu, v odborné literatuře se fototerapie řadí pod konvenční systémovou terapii. Umělé UV záření se často používá jako léčba druhé linie u středně těžké až těžké AD u dospělých (Patrizi et al., 2015). Pozitivní efekt UV záření na atopický ekzém je dobře znám již několik desítek let. Fototerapie působí protizánětlivě, antipruriticky a v neposlední řadě i psychoterapeuticky (Tánczosová, 2020). Kromě toho je UV záření také schopno modulovat imunitní odpověď pacientů s AD prostřednictvím upregulace FoxP3-pozitivních regulačních T-buněk, jejichž počet přímo koreluje se stupněm zlepšení skóre závažnosti AD (El Samahy et al., 2015).

V minulosti se využívaly jednoduché zářiče typu horského slunce, dnes se nejvíce využívá úzkopásmová UVB fototerapie s vlnovou délkou 311 nm, může se ale použít i v kombinaci s UVA-1 s vlnovou délkou 340–400 nm ve formě tzv. sekvenční fototerapie, kdy se zahájí fototerapie UVA-1 na dobu dvou týdnů v akutní fázi a poté se přechází na UVB 311 nm (Grundmann et al., 2011). V ČR UVA-1 však není k dispozici.

Fototerapii lze aplikovat krátkodobě, ale i dlouhodobě s cílem udržet remisi onemocnění. Dlouhodobá aplikace zvyšuje riziko vzniku kožních nádorů, a proto by se měla používat jen v indikovaných případech. Fototerapii lze kombinovat s lokální léčbou. Neexistují žádná mezinárodní doporučení a studie stran kombinované léčby fototerapie a systémových léků pro AD u dospělých. Obecně není kombinovaná terapie cyklosporinem s UV terapií indikována, protože může být zvýšen výskyt kožních malignit (Ring et al., 2012). Ačkoli důkazy podporující účinnost a snášenlivost fototerapie jsou dobře známy, dlouhodobé údaje a kvantifikace jejího možného rizika karcinogeneze u dospělých pacientů s AD jsou stále omezené, navíc dochází k dalšímu vysušení pokožky (Megna et al., 2017).

Absolutní kontraindikací k provedení fototerapie jsou fotosenzitivita a fotodermatózy, kožní nádory (Tánczosová, 2020), ale je také absolutně kontraindikována u osob s klaustrofobií a se závažným kardiovaskulárním onemocněním.

Antihistaminika

Antihistaminika jsou pořád široce předepisována pro atopickou dermatitidu napříč specialisty, navzdory nedostatku důkazů o účinnosti. Americká Akademie dermatologie nedoporučuje obecné použití antihistaminik při léčbě AD, ačkoli je uznávána hodnota krátkodobého sedativního užívání antihistaminik 1. generace při nespavosti sekundárně způsobené pruritem (He et al., 2018). Nesedativní antihistaminika jsou účinná v léčbě přidružených onemocnění, jako je např. alergická rhinokonjunktivitida. V případě urputného pruritu lze konzultovat psychiatra stran nasazení anxiolytik či antidepresiv (Tánczosová, 2020).

Systémové kortikosteroidy

Systémové kortikosteroidy mají rychlý nastup účinku a používají se jako krátkodobá terapie (3 dny až 3 týdny) ke zvládnutí akutního vzplanutí u pacientů s těžkou AD, eventuálně v indukční fázi s přechodem na jiné imunosupresivum (Simon a Bieber, 2014).

Jejich použití k dlouhodobé léčbě se nedoporučuje kvůli možným četným vedlejším účinkům. Patří mezi ně diabetes, arteriální hypertenze, žaludeční vředy, osteoporóza, glaukom, Cushingův syndrom a strie (Simon a Bieber, 2014). Navíc byla po léčbě perorálním prednisolonem hlášena zvýšená produkce imunoglobulinu E (IgE) u pacientů s AD, což potenciálně podporuje patogenezi AD (Schmitt et al., 2010).

Hlavní nevýhodou celkové léčby kortikosteroidy jsou nežádoucí účinky a riziko rebound fenoménu po vysazení.

Cyklosporin

Cyklosporin A (CsA) je jediným imunosupresivním preparátem schváleným k léčbě atopické dermatitidy u dospělých a adolescentů nad 16 let. Cyklosporin je cyklický lipofilní polypeptid s relativně selektivním imunosupresivním účinkem (SÚKL, 2022).

Inhibuje aktivaci T-lymfocytů, a tedy následnou sekreci prozánětlivých cytokinů (IL-2, IL-3, IL-4, TNF-alfa, IFN-gama). Dále stimuluje i produkci TGF- β (tumor growth factor β), který má i stimulační vliv na tvorbu vaziva, což se uplatňuje při nefrotoxicitě cyklosporinu (Dostál et al., 2005).

Užívá se perorálně v doporučené počáteční dávce 2,5–3,5 mg/kg denně ve dvou dělených dávkách, maximálně 5 mg/kg na den (SÚKL, 2022). Po dosažení uspokojivého léčebného efektu se dávka cyklosporinu postupně snižuje na nejnižší možnou, která je dostačující k udržení remise. Požadované účinky léčby lze pozorovat přibližně za 2–6 týdnů, ale efekt může nastoupit i déle. Vysazení léku je spojeno s rizikem recidivy během několika týdnů (Tánczosová, 2020). Z důvodu zvýšeného rizika rozvoje nežádoucích účinků, jako je například vznik kožních malignit nebo maligních lymfomů, a nefrotoxických účinků je cyklosporin využíván zejména k navození remise v krátkodobém léčebném režimu (Tánczosová, 2020). Má rychlý nástup účinku, celková doba nepřetržitého podávání by ale neměla překročit dva roky (Tánczosová, 2020; SÚKL, 2022). Cyklosporin je možné použít po pečlivém zvážení všech rizik a benefitů stran terapie i u gravidní pacientky. Před nasazením a po nasazení cyklosporinu je nutné podrobné sledování pacienta, a to zejména renálních parametrů. Provádí se kompletní klinické a biochemické vyšetření včetně krevního obrazu.

Pacient by měl být poučen o nezbytnosti pravidelného měření krevního tlaku v domácím prostředí a také by měl být pacientovi tlak měřen při každé kontrole u lékaře.

Mezi nejčastější a nejvýznamnější nežádoucí účinky patří nefrotoxicita, hypertenze, třes, bolesti hlavy, parestezie, nauzea, průjem, myalgie, nerovnováha elektrolytů, hyperlipidemie, hypertrichóza a hyperplazie dásní (SÚKL, 2022).

Byly hlášeny vzácné případy kožního T-buněčného lymfomu a non-Hodgkinova lymfomu u dospělých pacientů s AD léčených cyklosporinem (Kirby et al., 2002).

Absolutní kontraindikací k nasazení cyklosporinu je renální insuficience, nekontrolovaná hypertenze, aktivní infekce, současná léčba PUVA a malignita (s výjimkou bazaliomu) (Megna et al., 2017). V případě neúčinnosti cyklosporinu, eventuálně po shledání kontraindikace k nasazení můžeme využít off-label methotrexát, azathioprin a mykofenolát mofetil.

Methotrexát

Methotrexát (MTX) je syntetický antagonist kyseliny listové potlačující syntézu DNA a RNA a funkce T-buněk s antiproliferativním, imunomodulačním a protizánětlivým účinkem.

Studie Goujon et al. z roku 2018 je prvním přímým srovnáním methotrexátu versus cyklosporinu u dospělých se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (Goujon et al., 2018). Dle dané studie je cyklosporin (2,5 mg/kg/d) účinnější než methotrexát (15 mg/týden) v léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy. Nicméně zvýšení dávky methotrexátu na 25 mg/týden přineslo významné zlepšení projevů atopické dermatitidy s lepším bezpečnostním profilem ve 20. týdnu terapie, které byly srovnatelné s těmi, které byly pozorovány u pacientů na terapii cyklosporinem (Goujon et al., 2018).

V současné době je methotrexát doporučován k léčbě AD u dospělých v dávkách podobných jako při léčbě psoriázy.

Počáteční dávka je obvykle 7,5 mg týdně s postupným navyšováním o 2,5 mg do maximální dávky 25–30 mg/týdně (SÚKL, 2022). Dle našich zkušeností z klinické praxe dávku vyšší než 15 mg/týdně pacienti často špatně snášejí. Následující den po podání methotrexátu se užívá kyselina listová. Před zahájením terapie je nutné provést kompletní laboratorní vyšetření, včetně sérologie hepatitid. Také rutinně provádíme rtg srdce a plic k vyloučení fibrotických změn na plicích, které jsou kontraindikací k nasazení MTX (Megna et al., 2017).

Mezi častější nežádoucí reakce patří nauzea, únava, sekundární útlum kostní dřeně (až obrazu pancytopenie), infekce, hepatotoxicita, popřípadě intersticiální pneumonie (až 8 % případů) (Megna et al., 2017; SÚKL, 2022).

Z důvodu možné interakce methotrexátu s jinými léky je při nasazování léčby potřeba opatrnosti.

Některé léky mohou potencovat jeho účinek a tím i zvyšovat jeho toxicitu (leflunomid, retinoidy, tetracykliny, chloramfenikol, sulfonamidy, ciprofloxacín, cefalotin, salicyláty, hypoglykemika, diuretika, nesteroidní antirevmatika) (SÚKL, 2022).

Kontraindikací k nasazení terapie je renální a jaterní insuficience, gastrointestinální vředy, stomatitida, abúzus alkoholu, imunodeficit, závažné hematologické onemocnění, nádory, závažná akutní nebo chronická infekce a v neposlední řadě z důvodu teratogenity methotrexátu i těhotenství a laktace – u žen ve fertilním věku je v průběhu a i 6 měsíců po ukončení terapie MTX nezbytná antikoncepce (Tánczosová, 2020; SÚKL, 2022).

Nástup účinku je pomalejší ve srovnání s cyklosporinem – viditelné zlepšení AD může být patrné až za 1–2 měsíce. MTX se na rozdíl od cyklosporinu může kombinovat s fototerapií.

Azathioprin

Azathioprin (AZA) je imunosupresivum inhibující syntézu purinů. Puriny jsou nezbytné k produkci DNA a RNA, které jsou potřebné pro syntézu bílých krvinek. Přesný mechanismus účinku AZA u atopické dermatitidy nebyl ale dosud objasněn, předpokládá se jeho imunosupresivní účinek (Tánczosová, 2020).

AZA má nástup účinku podobný jako MTX a dosahuje klinických výsledků za 8–12 týdnů (Schram et al., 2011).

Doporučená denní dávka je 1–3 mg/kg. Mezi nežádoucí účinky patří gastrointestinální nesnášenlivost, hepatotoxicita, a především myelotoxicita – před zahájením terapie AZT se doporučuje provést screening na mutace thiopurin-metyltransferázy (Megna et al., 2017; SÚKL, 2022).

Důkazy o teratogenitě nebyly u AZA prokázány, přesto se ale nedoporučuje ho podávat gravidním ženám nebo ženám plánujícím otěhotnět (Tánczosová, 2020).

Mykofenolát mofetil

Mykofenolát mofetil (MMF) inhibuje syntézu purinů a selektivně blokuje syntézu B- a T-buněk. Je schválený pro léčbu systémového lupus erythematosus a při rejekci transplantovaného orgánu (Tánczosová, 2020; SÚKL, 2022). Studie podporující terapii MMF u dospělých pacientů s AD jsou omezené, takže by se o ní mělo uvažovat pouze v případě, že jiná systémová léčiva selhávají nebo vykazují nežádoucí účinky a/nebo kontraindikaci (Sidbury et al., 2014).

I přesto, že konvenční imunosupresivní terapie vykazují účinnost při AD, jejich rutinní použití je omezeno často neadekvátním efektem na onemocnění a četnými vedlejšími účinky. Obavy z renální, jaterní a jiné toxicity mají tendenci omezovat dobu užívání terapie. Cyklosporin má rychlý nástup účinku, zatímco MTX a AZA pomalejší (Tánczosová, 2020; Sidbury et al., 2014).

MODERNÍ TERAPIE

BIOLOGICKÁ LÉČBA

Poslední roky přinesly výrazné zlepšení v pochopení etiopatogeneze atopické dermatitidy. Vzhledem k vědeckému pokroku v poznání patofyziologie atopického ekzému a neustálému výzkumu nových léčiv můžeme už použít i cílenou biologickou léčbu (Tánczosová, 2020).

Dupilumab

Dupilumab je první schválenou plně humánní monoklonální protilátkou působící proti podjednotce receptoru- α IL-4, čímž inhibuje signalizaci IL-4 a IL-13. Je indikován k léčbě pacientů se středně těžkým až těžkým atopickým ekzémem.

IL-4 a IL-13 jsou klíčové cytokiny typu Th2, jež hrají kritickou roli v patofyziologii alergických onemocnění, a tedy i v rozvoji atopického ekzému (Seegräber et al., 2018; Tánczosová, 2020). Indukční dávka dupilumabu u dospělých pacientů spočívá v subkutánní aplikaci 600 mg (dvě injekce po 300 mg) v 0. týdnu a dále pak následuje udržovací dávka 300 mg každé 2 týdny (SÚKL, 2022).

Dupilumab je od 1. 6. 2019 v ČR hrazen dospělým pacientům s těžkou AD po selhání nebo neúčinnosti alespoň jedné z konvenčních systémových imunosupresivních terapií (kromě systémové kortikoterapie) nebo pacientům, u kterých je nasazení konvenční systémové terapie kontraindikováno. Dupilumab je hrazen pacientům od 6 do 18 let po selhání maximalizované lokální terapie a fototerapie nebo balneoterapie (SÚKL, 2022).

V neposlední řadě musí být splněno indikační kritérium pro úhradu ze zdravotního pojištění stran závažnosti atopické dermatitidy, kdy skóre EASI musí být minimálně 21,1, i když v SPC se udává, že pacient je vhodným kandidátem již při středně těžké závažnosti. Preskripce v České republice je vázaná na centra biologické léčby (Tánczosová, 2020; SÚKL, 2022).

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou zejména reakce v místě aplikace, konjunktivitida, blefaritida a infekce herpes simplex.

Dupilumab lze kombinovat s lokálními kortikosteroidy nebo lokálními imunomodulátory a samozřejmě se nesmí zapomenout na aplikaci emoliencií.

Důvody ke zvážení ukončení biologické terapie jsou nedostatečná klinická odpověď, výskyt závažných nežádoucích účinků (např. malignity, závažné infekce), nedostatečné adherence k terapii nebo těhotenství (Tánczosová, 2020; SÚKL, 2022).

Účinnost terapie se hodnotí v 16. a 24. týdnu po zahájení terapie, a pokud pacient nedosáhne nejméně EASI50 v týdnu 16 a EASI75 v týdnu 24 nebo pokud poklesne účinnost terapie pod EASI50 při dvou po sobě následujících kontrolách, bude terapie ukončena (SÚKL, 2022).

Před zahájením terapie ani v průběhu léčby nejsou nutná žádná specifická laboratorní ani zobrazovací vyšetření, doporučuje se pouze vyloučení parazitárních onemocnění z důvodu blokády IL-4 a IL-13 (Tánczosová, 2020; SÚKL, 2022).

CÍLENÁ LÉČBA MALÝMI MOLEKULAMI

Inhibitory JAK

Dráha JAK (Janus kináza) -STAT (signal transducer and activator of transcription) se podílí na signalizaci mnoha cytokinů vyvolávajících zánět u atopické dermatitidy. Inhibitory Janus kinázy, tzv. inhibitory JAK, se zaměřují na jednotlivé kinázy spojené s receptorem, čímž zabráňují zprostředkování zánětlivých signálů (Traidl et al., 2021).

Role JAK v patofyziologii onemocnění byla poprvé prokázána v roce 1995 identifikací mutace se ztrátou funkce v JAK3 u těžké kombinované imunodeficiencie (SCID) (Macchi et al., 1995). V roce 2005 byly popsány gain-of-function mutace u myeloproliferativních poruch, jako je polycythaemia vera (James et al., 2005). Impuls poskytnutý těmito objevy vedl k identifikaci role JAK u široké škály onemocnění. Pokud jde o zánětlivá kožní onemocnění, role JAK v patofyziologii byla prokázána u AD, psoriázy, lupus erythematosus, alopecia areata, pyoderma gangraenosum, reakce štetu proti hostiteli a syndromu hyper-IgE (Welsch et al., 2017).

Několik inhibitorů JAK s různým mechanismem účinku, potencí a bezpečností představuje potenciální terapeutické možnosti pro AD. JAK1/2 selektivní inhibitor s názvem účinné látky baricitinib byl první látkou z této třídy léků schválenou EMA pro systémovou perorální léčbu AD (SÚKL, 2022). Další selektivní inhibitory JAK1 schválené pro léčbu AD jsou upadacitinib a abrocitinib (Tánczosová a Gkalpakiotis, 2022; SÚKL, 2022).

Inhibitory JAK, na rozdíl od monoklonálních protilátek, jako je dupilumab, jsou podávány perorálně kvůli své chemické struktuře a velikosti.

Systémové inhibitory JAK vykazují rychlou účinnost s rychlým zlepšením svědění. Snášlivost je u pacientů s AD na základě registračních studií látek baricitinibu, upadacitinibu a abrocitinibu dobrá, ale k lepšímu posouzení jsou zapotřebí další údaje z reálné klinické praxe.

2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Cílem studie bylo posoudit účinnost a bezpečnost dupilumabu, plně humánní monoklonální protilátky působící proti podjednotce receptoru- α IL-4, v reálné klinické praxi na české kohortě pacientů s těžkou AD a vliv na změny v kvalitě života. Rovněž jsme sledovali perzistenci na terapii dupilumabem a prevenci recidivy AD u pacientů při dlouhodobém podávání dupilumabu.

Kohorta pacientů, kteří splnili indikační úhradová kritéria a kteří byli nasazeni na terapii dupilumabem v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (3. LF UK) a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV), byla prospektivně sledována v parametrech účinnosti, bezpečnosti a perzistence na biologické léčbě mezi lety 2018–2022.

Hypotézy:

1. Dupilumab je stejně účinný a bezpečný při dlouhodobém podávání v reálné klinické praxi jako v klinických studiích.
2. Atopická dermatitida je chronické recidivující kožní onemocnění a vyžaduje dlouhodobou léčbu. Pacienti na terapii dupilumabem mohou profitovat z prevence recidivy, zlepšení kvality života a zároveň z bezpečného profilu dané terapie.

3. MATERIÁL A METODIKA

V této observační prospektivní kohortové studii bylo analyzováno celkem 72 pacientů s těžkou atopickou dermatitidou, kteří mezi lety 2018 a 2022 byli léčeni dupilumabem v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (3. LF UK) a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV).

Podle úhradových kritérií stanovených Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) se jednalo o dospělé pacienty s těžkou atopickou dermatitidou, kteří mají skóre EASI více než 21,1 a bylo zároveň splněno alespoň jedno z následujících kritérií:

a) Nebylo možné použít jinou celkovou léčbu (cyklosporin, methotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil) nebo byla riskantní – z důvodů vzniklých nežádoucích účinků či toxicity, intolerance nebo kontraindikace.

b) Pacient nereagoval na standardní léčbu těžké atopické dermatitidy (cyklosporin, methotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil, kromě systémových kortikosteroidů) nebo by musela být zvýšena dávka nad bezpečné limity, eventuálně pokud v případě celkové terapie cyklosporinem byla dosažena maximální možná délka užívání dva roky.

Do sledování byl zařazen každý pacient, kterému byla aplikována alespoň jedna dávka dupilumabu. Pacienti byli léčeni dupilumabem podle schváleného schématu v SPC. Léčba je zahajována dávkou 600 mg aplikovanou subkutánně, následuje dávka 300 mg subkutánně každé 2 týdny u pacientů nad 60 kg, v případě, že pacient má méně než 60 kg, je léčba zahájena dávkou 400 mg subkutánně a poté následuje každé 2 týdny 200 mg subkutánně.

U každého pacienta byly před nasazením dupilumabu zaznamenány demografické údaje, včetně body mass indexu (BMI), komorbidit, forma AD, věk nástupu AD, předchozí léčby a datum zahájení léčby dupilumabem.

Zaznamenávali jsme dvě validovaná skóre: Eczema Area and Severity Index (EASI) a Dermatology Life Quality Index (DLQI) na začátku, v 16. týdnu, 24. týdnu a poté každých 6 měsíců. Pokud byla k dispozici, byla také analyzována celková hladina imunoglobulinu E (IgE) v séru před terapií a v průběhu terapie. Zaměřovali jsme se na snížení skóre EASI (účinnost terapie) a DLQI (zlepšení kvality života).

EASI je základním hodnotícím nástrojem, kterým v klinické praxi používáme k hodnocení závažnosti atopické dermatitidy a také odpověď na terapii.

Skóre EASI nabývá hodnoty od 0 (zcela bez známek nemoci) až do maximální hodnoty 72 (Gooderham et al., 2018). Účinnost je vyhodnocována, ve srovnání s výchozí hodnotou, jako změna skóre EASI a může být vyjádřena v procentuálním formátu poklesu hodnoty jako EASI50, EASI75 nebo EASI90. EASI50 a obdobně i EASI75 a EASI90 značí procentuální pokles, v tomto případě 50%, 75% a 90% pokles hodnoty EASI ve srovnání s výchozí hodnotou. EASI100 znamená, že pacient je kompletně zhojen.

Terapeutická a úhradová kritéria uznávají jako minimální léčebný efekt systémové léčby EASI50 v 16. týdnu, EASI75 ve 24. týdnu terapie. V případě, že pacient nedosáhne požadovaného zlepšení AD, je nutno zvážit ukončení léčby (SÚKL, 2022). Na všech návštěvách byla také zjišťována bezpečnost a snášenlivost terapie dupilumabem.

V rámci studie byla provedena deskriptivní analýza dat pacientů.

Epidemiologická data (tj. demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění a anamnéza), závažnost onemocnění (EASI, DLQI), BMI, komorbidity, předchozí terapie a nežádoucí účinky byly analyzovány pomocí deskriptivních statistik. V případě kategoriálních proměnných byly výsledky vyjádřeny pomocí počtu dostupných hodnot a procenta. Spojité proměnné byly popsány pomocí počtu dostupných hodnot, průměru, směrodatné odchylky, mediánu, minima a maxima. Účinnost léčby byla hodnocena při zahájení biologické léčby, ve 3. měsíci (Month 3), 6. měsíci (Month 6) a poté každých 6 měsíců.

Grafy byly znázorněny pouze pro měsíce s více než 10 pacienty.

Účinnost léčby byla hodnocena z hlediska průměrné procentuální změny EASI oproti výchozí hodnotě a procenta pacientů se snížením EASI > 50 %, > 75 % a > 90 % oproti výchozí hodnotě (EASI50, EASI75, EASI90). Účinnost byla dále zjišťována i z kvality života pacientů (DLQI) a naměřených hodnot IgE.

Data byla zpracována pomocí softwaru R.

K vyhodnocení rozdílů mezi výchozím stavem a sledováním byly použity Wilcoxonovy párové hodnocení nebo párové T testy. Rozdíly byly považovány za významné, pokud p-hodnota <0,05.

4. VÝSLEDKY

4.1 Demografie a předchozí terapie pacientů

Sledovanou kohortu této prospektivní analýzy tvořilo celkem 72 pacientů (42 mužů a 30 žen) s průměrným věkem 35,3 let, s těžkou atopickou dermatitidou, u kterých byla mezi lety 2018 a 2022 zahájena cílená biologická léčba dupilumabem v centru biologické léčby FNKV. Průměrná doba trvání AD byla 33,5 let (\pm standardní odchylka, SD 13,1 let) a průměrný věk nástupu AD byl 1,8 roku ($\pm 4,7$). Průměrné BMI pacientů bylo 23,4 ($\pm 3,7$).

V době zahájení terapie dupilumabem měla naše kohorta vysokou aktivitu onemocnění se střední hodnotou EASI 30,7 ($\pm 7,8$), nejvyšší hodnota EASI byla 55,0. Negativní dopad AD na kvalitu života byl prokázán vysokým skóre DLQI s průměrnou hodnotou před zahájením terapie dupilumabem 19,4 ($\pm 4,7$).

Průměrný věk pacientů v době zahájení terapie dupilumabem byl 33,9 (SD $\pm 11,4$ let).

Při zahájení léčby dupilumabem mělo alergickou rýmu celkem 75,0 % pacientů, alergické astma 56,7 % a potravinové alergie 68,3 %. Vysoký počet očních komorbidit byl přitom zjištěn u 27,8 % pacientů, přičemž z nich nejčastější byla atopická konjunktivitida u 35,0 %, keratitida a keratokonus u 25,0 % pacientů.

Celkem 55,6 % pacientů mělo alespoň jednu další komorbiditu, přičemž nejčastější byly hypertenze (22,5 %) a/nebo deprese (25,0 %), hypotyreóza (15,0 %). Pozitivní rodinnou anamnézu na AD mělo 36,1 % pacientů.

Téměř všichni pacienti měli před zahájením léčby dupilumabem systémovou léčbu. Cyklosporinem bylo léčeno 88,9 % pacientů, fototerapie mělo 51,4 %, glukokortikoidy 38,9%, azathioprin 18,1 % a methotrexát 9,7 %. Výsledky jsou popsány v tabulce 4.

Tab. 4 Demografická charakteristika a parametry atopické dermatitidy pacientů (n = 72)

Charakteristika pacientů	Počet (%) / průměr (±SD)
Pohlaví	
Muži	42 (58,3 %)
Ženy	30 (41,7 %)
Věk	35,3 (±11,5)
Věk diagnózy AD	1,8 (±4,7)
Pod 18 let	71 (98,6 %)
Nad 18 let	1 (1,4 %)
Délka léčby dupilumabem (roky)	1,2 (±0,9)
AD v rodinné anamnéze	
Ano	26 (36,1 %)
Ne	46 (63,9 %)
Hodnota BMI [kg/m²]	23,4 (±3,7)
Alergické komorbidity	
Alergická rýma	45 (75,0 %)
Potravinové alergie	41 (68,3 %)
Alergické astma	34 (56,7 %)
Ostatní vybrané komorbidity¹	
Oftalmologické postižení	20 (27,8 %)
Deprese	10 (25,0 %)
Arteriální hypertenze	9 (22,5 %)
Hypotyreóza	6 (15 %)
Dyslipidemie	5 (12,5 %)
EASI před zahájením léčby	30,7 (±7,8)
DLQI před zahájením léčby	19,4 (±4,7)
Předchozí systémová léčba a fototerapie	
Cyklosporin A	64 (88,9 %)
Fototerapie	37 (51,4 %)
Celkové kortikosteroidy	28 (38,9 %)
Azathioprin	13 (18,1 %)
Methotrexát	7 (9,7 %)

Mykofenolát mofetil	0 (0,0 %)
---------------------	-----------

Hodnoty jsou vyjádřeny jako počty pacientů (%) nebo průměrné hodnoty (směrodatná odchylka).

AD – atopická dermatitida; BMI – body mass index; DLQI – Dermatology Life Quality Index; EASI – Eczema Area and Severity Index

¹*Komorbidity jsou znázorněny pouze pro incidence ≥ 5 pacientů.*

4.2 Efektivita terapie dupilumabem

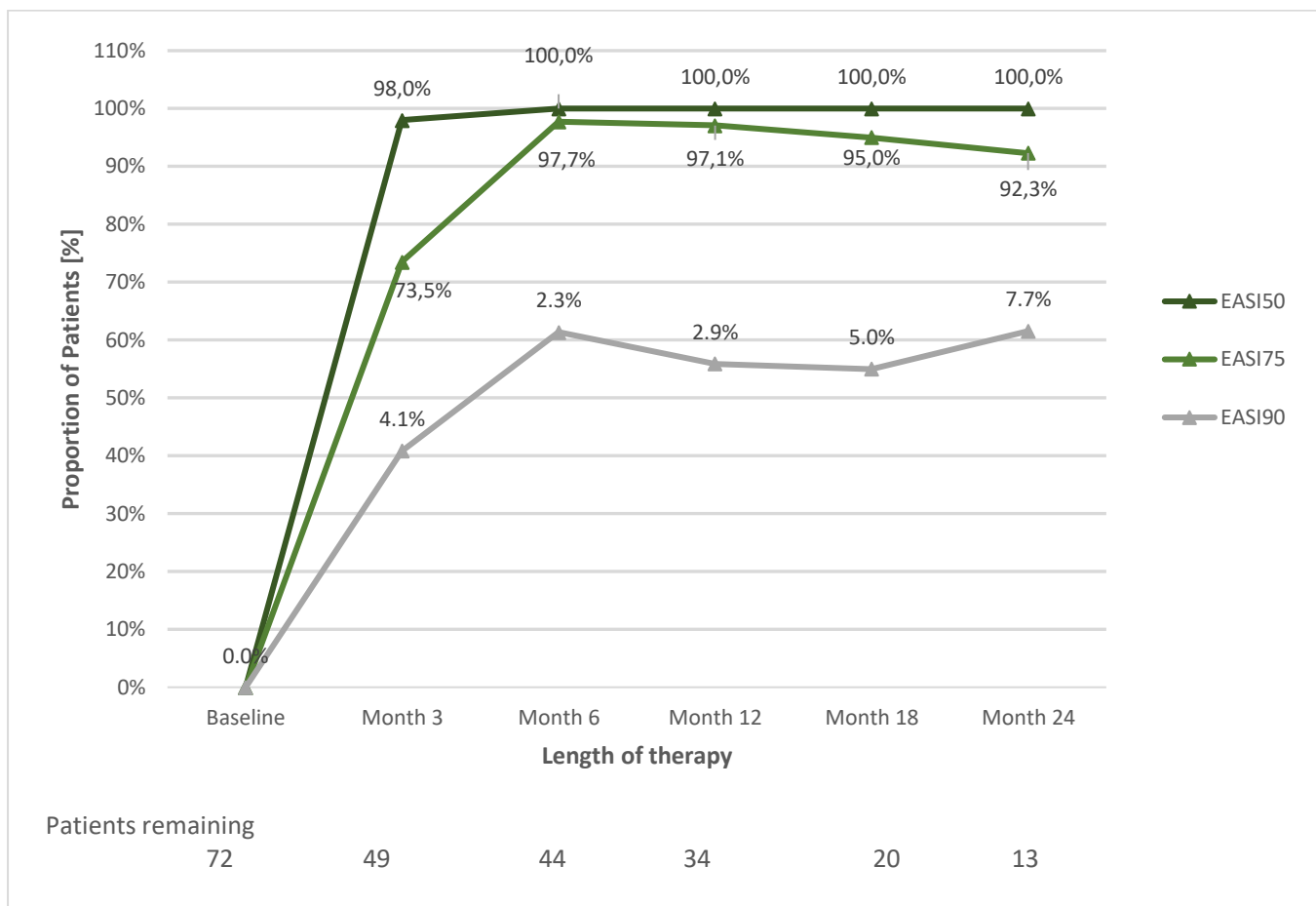
Všichni pacienti, kteří byli zařazeni do analýzy, dostali alespoň jednu dávku dupilumabu.

V době analýzy z celkového počtu 72 pacientů 49 pacientů užívalo dupilumab 3 měsíce, 44 šest měsíců, 34 dvanáct měsíců, 20 pacientů bylo na léčbě rok a půl, 13 pacientů dva roky, 9 pacientů dvacet čtyři měsíců a 4 pacienti užívali dupilumab tři roky. Průměrné (\pm SD) skóre EASI se signifikantně snížilo již při první návštěvě po třech měsících terapie z 30,7 (\pm 7,8) na 5,3 (\pm 4,0, p-hodnota<0.001) oproti výchozí hodnotě.

Další pokles průměrného skóre EASI byl pozorován po 6 měsících (3,5 \pm 2,3, p-hodnota<0.001) a EASI se udrželo v podobných hodnotách po celou dobu studie, kdy po třech letech terapie byla průměrná hodnota EASI 3,7 \pm 1,3.

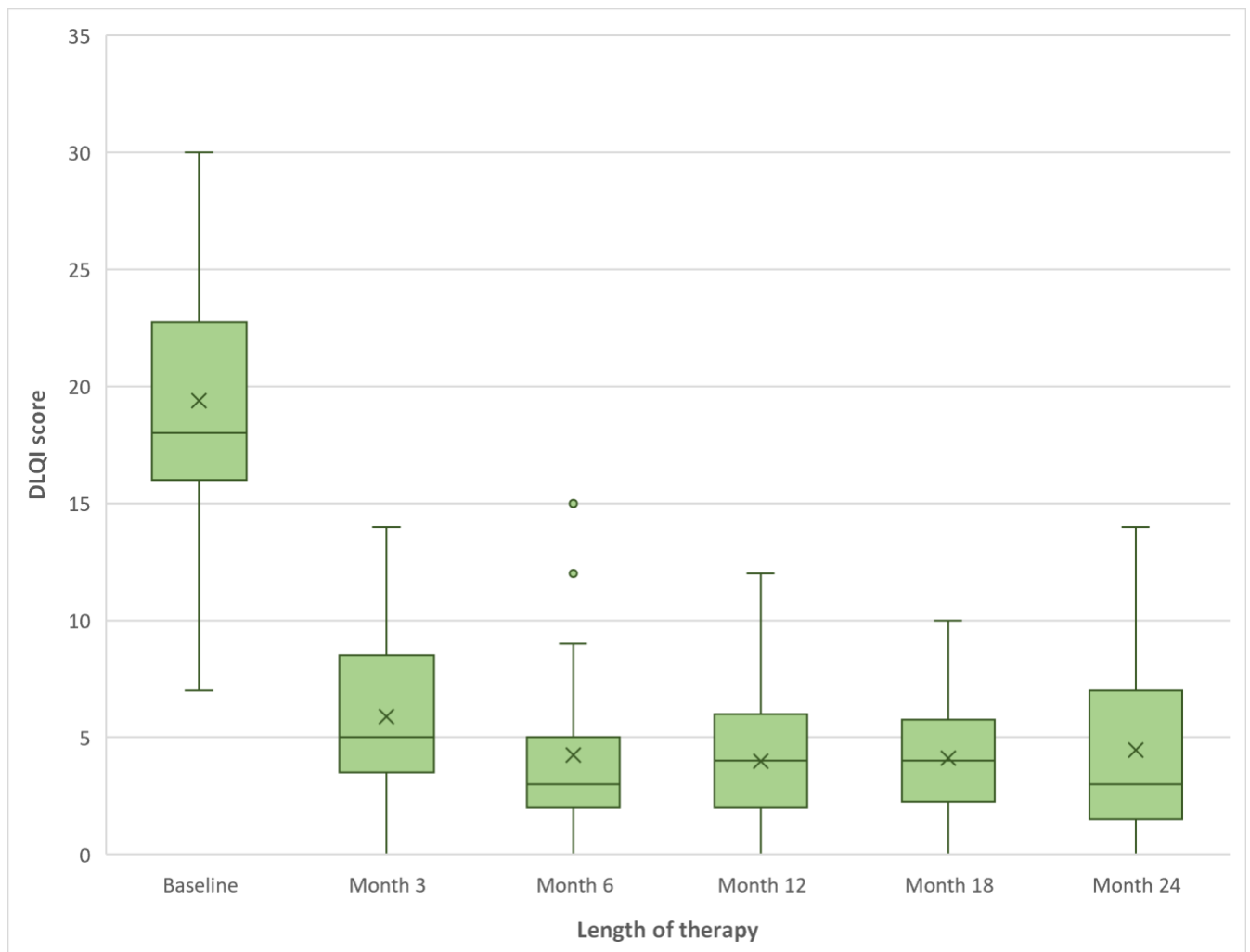
Odpověď EASI50 po třech měsících léčby dupilumabem byla dosažena u 98 % pacientů. Odpovědi EASI75/90/100 byly pozorovány u 73,5 %, 40,8 % a 4,1 % ve 3. měsíci, po jednom roce léčby u 97,1 %, 55,9 % a 2,9 % pacientů v tomto pořadí. Ve druhém roce EASI75 dosáhlo 92,3 %, EASI90 61,5 % a EASI100 7,7 %. Ve třetím roce užívali dupilumab jen 4 pacienti, všichni dosáhli EASI75, 25,0 % z nich mělo EASI90 a nikdo nebyl úplně zhojen (EASI100). Výsledky efektu léčby jsou znázorněny v grafu 1.

Graf 1 Vývoj změn parametru EASI



Průměrné (\pm SD) skóre DLQI na začátku terapie bylo 19,4 (\pm 4,7). Po třech měsících došlo k poklesu na 5,9 (\pm 3,6, p-hodnota <0.001) po roce terapie dosáhlo hodnoty 4,0 (\pm 2,7, p-hodnota<0.001) a udrželo se na nízké hodnotě po celou dobu, kdy po třech letech terapie dupilumabem bylo skóre 4,3 \pm 0,5. Vývoj změn v hodnotách DLQI je znázorněn na boxplotu v grafu 2.

Graf 2 Vývoj změn parametru DLQI

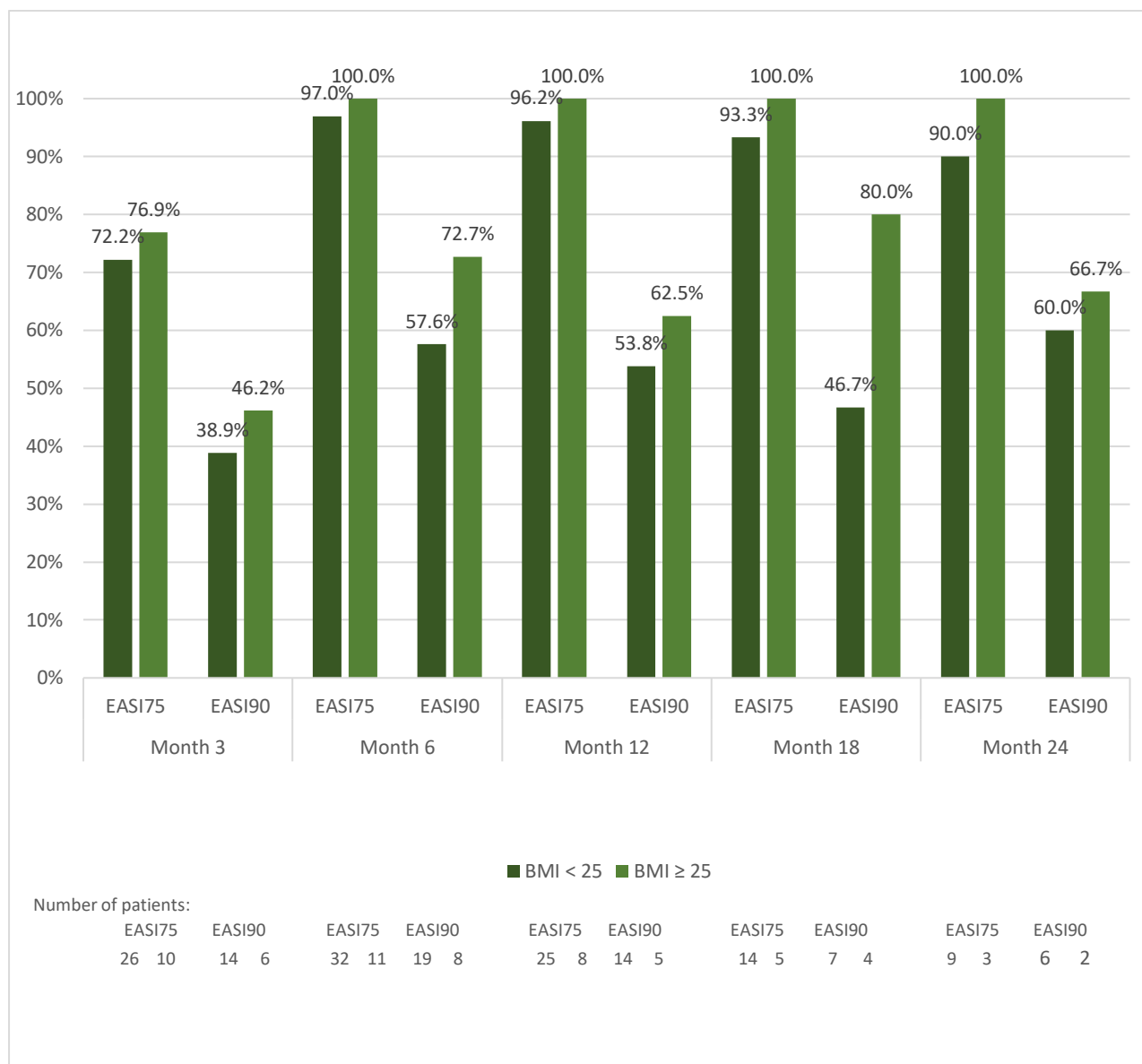


Dále jsme analyzovali souvislost mezi BMI a léčebnou odpovědí měřenou pomocí EASI75 a EASI90.

Výsledky ukázaly, že zlepšení skóre EASI o 75 % a 90 % nesouviselo s hodnotu BMI (všechny p-hodnoty > 0.05).

Ve 3. měsíci terapie dosáhlo EASI75 72,2 % pacientů s BMI pod 25 a 76,9 % pacientů, kteří měli BMI nad 25. EASI90 dosáhlo 38,9 % pacientů s BMI pod 25 a 46,2 % pacientů s BMI nad 25. Podobné hodnoty byly i ve 12. měsíci terapie, kdy 96,2 % pacientů s BMI pod 25 a 100 % pacientů s BMI nad 25 dosáhlo EASI75. Po dvou letech terapie dupilumabem dosáhlo 90 % pacientů s BMI pod 25 EASI75 a 100 % pacientů, kteří měli BMI nad 25. EASI90 dosáhlo 60 % pacientů s BMI pod 25 a 66,7 % pacientů s BMI nad 25. Výsledky jsou znázorněny v grafu 3.

Graf 3 Asociace mezi BMI a léčebnou odpovědí na terapii dupilumabem



Sérová hladina IgE byla dostupná u 49 ze 72 pacientů na začátku léčby, u 21 pacientů v 6. měsíci terapie, u 16 pacientů ve 12. měsíci terapie, u 6 pacientů po roce a půl a u 7 pacientů po 2 letech terapie. Při zahájení léčby byla průměrná hladina celkového IgE v séru 13 341 IU/ml (rozmezí 69–72 300) a byla výrazně snížena na 6861 IU/ml (rozmezí 85–42 100) po 6 měsících. Po 2 letech terapie průměrná hladina v séru IgE dále klesla na 3421 IU/ml (rozmezí 344–9190).

Průměrná délka (\pm SD) terapie u pacientů v naší kohortě byla $1,2 \pm 0,9$ let, s maximem 3,6 let. Pouze jedna pacientka ukončila léčbu z důvodu alergické ezofagitidy, u které nebylo možné vyloučit souvislost s léčbou, jeden pacient ukončil léčbu z důvodu neúčinnosti terapie.

Dvě pacientky dočasně přerušily terapii z důvodu těhotenství. Nebyl zaznamenán žádný závažný nežádoucí účinek související s dupilumabem, který by vedl k ukončení terapie.

4.3 Bezpečnostní profil dupilumabu

Dupilumab byl obecně dobře tolerován. Celkově bylo hlášeno 24 nežádoucích účinků (NÚ). Nejčastějšími NÚ během terapie dupilumabem byly infekce, přičemž nejvíce zastoupena byla infekce herpes simplex (6) a COVID-19 s mírným průběhem (5). Oční komplikace byly hlášeny pouze v 5 případech (konjunktivitida, keratokonjunktivitida a zhoršení konjunktivitidy). Ze 72 pacientů pouze 1 pacient zaznamenal zarudnutí obličeje. Dalšími hlášenými NÚ byla alopecia areata (3), artralgie po aplikaci dupilumabu (2), solární kopřivka (1). Závažný NÚ byl zaznamenán u pacientky, u níž se rozvinula alergická ezofagitida, u které souvislost s biologickou léčbou dupilumabem nebylo možné vyloučit, a po vysazení léčby došlo ke zlepšení.

Z důvodu výrazného zhoršení konjunktivitidy u jedné pacientky jsme prodloužili interval aplikace dupilumabu z 300 mg inj. s. c. à 2 týdny na à 4 týdny s odezněním konjunktivitidy, přičemž klinická odpověď na léčbu zůstala výborná.

Během studie nedošlo k žádnému úmrtí.

5. DISKUSE

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby těžké atopické dermatitidy dupilumabem je založeno především na klinických studiích, které jsou nezbytné k registraci léčiva. Mnohem méně dat je k dispozici z reálné klinické praxe. Tato data jsou ale minimálně stejně důležitá, protože je řada pacientů, kteří by neprošli přes zařazovací kritéria do klinických studií (onkologičtí pacienti, pacienti s předchozími infekcemi nebo pacienti, kteří mají jiné komorbidity, jako například pacienti s přidruženou nefrologickou diagnózou).

Případ takového pacienta jsme publikovali v časopise *Dermatologic Therapy*, pacient trpěl IgA nefropatií a léčba dupilumabem vedla nejen ke zlepšení atopické dermatitidy, ale i IgA nefropatie (Tánczosová et al., 2021). Tento pacient by se kvůli IgA nefropatii nemohl účastnit registrační klinické studie.

Tato prospektivní studie se zaměřuje na dlouhodobou účinnost a bezpečnost dupilumabu v běžné klinické praxi.

Analyzovali jsme data během tří let expozice dupilumabu, včetně období během pandemie COVID-19. Studijní populace (n = 72) sestávala z pacientů s těžkou atopickou dermatitidou, kteří splnili úhradová kritéria k zahájení biologické léčby dupilumabem.

Charakteristiky našich pacientů byly podobné jako u pacientů zařazených do klinických studií a studií v reálné praxi, pokud jde o věk a závažnost atopické dermatitidy v době zahájení léčby dupilumabem.

Naše kohorta se však lišila od pacientů zařazených do klinické studie CHRONOS a studií z běžné klinické praxe, zejména co se týče atopických komorbidit. Zaznamenali jsme vyšší procento alergické rýmy (75,0 %), alergického astmatu (56,7 %) a potravinových alergií (68,3 %) než ve studii CHRONOS, kde pouze 48 % pacientů mělo alergickou rýmu, 41 % mělo astma a 35 % mělo potravinové alergie (Blauvelt et al., 2017).

Podobné rozdíly byly nalezeny i ve srovnání s výsledky studie z reálné klinické praxe, kde 46,8 % pacientů trpělo alergickou rýmou, 33,5 % astmatem a 15,5 % trpělo potravinovou alergií (Nettis et al., 2022). Vysvětlením by mohlo být, že 98,6 % našich pacientů mělo časnou atopickou dermatitidu, zatímco ve studii Nettise et al. byla atopická dermatitida s časným nástupem nalezena pouze u 67,5 %. Atopická dermatitida s časným nástupem je považována za rizikový faktor pro další atopická onemocnění (Carrascosa a Morillas-Lauherta, 2020).

To podporuje i studie z Francie, ale také naše multicentrická analýza z České republiky. Ve Francii byl popsán podobný výskyt alergické rýmy (57,1 %) a ještě vyšší výskyt astmatu (66,0

%) (Faiz et al., 2019). Podobně i v multicentrické analýze z registru BIORP (registr českých pacientů na biologické terapii) mělo 53,9 % pacientů astma, 68,1 % pacientů trpělo alergickou (rhino)konjunktivitidou a/nebo atopickou (kerato)konjunktivitidou a 57,8 % pacientů mělo potravinové alergie (Kojanová et al., 2022). U obou těchto studií byl popsán vysoký výskyt časného nástupu atopické dermatitidy (Kojanová et al., 2022; Faiz et al., 2019).

Ačkoli je AD primárně kožním onemocněním, v posledních letech se stále více uznává, že atopický ekzém je spojen s řadou jiných onemocnění. Dlouho byla známá spojitost atopické dermatitidy se sennou rýmou nebo astmatem, ale nově se zjistilo, že pacienti s AD mají častěji oční komplikace, kardiovaskulární, psychiatrické a autoimunitní onemocnění (Narla a Silverberg, 2018).

Nejčastějšími komorbiditami v našem souboru byly oční komorbidity (27,8 %), deprese (25,0 %) a arteriální hypertenze (22,5 %). Ve studii Kreeshan et al. byly kromě alergických komorbidit nejčastější hypertenze (6,10 %), hyperlipidemie (3,05 %) a diabetes mellitus 2. typu (2,44 %) (Kreeshan et al., 2021).

Analýza účinnosti dupilumabu byla hodnocena ve 3. měsíci terapie jako EASI50, EASI75 a EASI90, kdy 98,0 % pacientů dosáhlo EASI50, 73,5 % EASI75 a 40,8 % pacientů EASI90. Tyto výsledky ukázaly vyšší účinnost než výsledky z klinických studií SOLO-1 po 16 týdnech léčby, kde pacienti dosáhli EASI50/75/90 v 68,8 %; 51,3 %; 35,7 %, v tomto pořadí (Simpson et al., 2016; SÚKL, 2022). U SOLO-2 po 16 týdnech dosáhlo EASI50 65,2 % pacientů, EASI75 44,2 % a EASI90 30 % pacientů.

Mohlo to být způsobeno tím, že ve studiích SOLO-1 a SOLO-2 pacienti nemohli použít k dupilumabu terapii lokálními kortikosteroidy. Ve srovnání s klinickou studií CHRONOS, kde byla povolena lokální léčba kortikosteroidy, bylo dosažení EASI50/75/90 u 80,2 %, 68,9 % a 39,6 % pacientů, což je blíž k našim výsledkům (Bauvelt et al., 2017).

Souběžná léčba lokálními protizánětlivými látkami, jako jsou lokální kortikosteroidy nebo inhibitory kalcineurinu, je v reálné dermatologické praxi standardem. Atopická dermatitida je velmi obtížně léčitelné onemocnění a většina pacientů potřebuje lokální léčbu i k biologické terapii, zejména v prvních měsících, než nastoupí efekt biologické léčby.

Naším cílem je co nejdříve vysadit lokální léčbu a pacienta ponechat jen na biologické terapii.

Po roce léčby byla účinnost dupilumabu v naší studii vyšší než v klinické studii CHRONOS. V naší populaci po 52 týdnech dosáhli všichni pacienti EASI50, 97,1 % mělo EASI75 a 55,9 % pacientů dosáhlo EASI90. V klinické studii CHRONOS EASI50/75/90 dosáhlo 78,7 %, 65,2 % a 50,9 % pacientů (Blauvelt et al., 2017). Srovnatelné výsledky s naší studií v dosažení EASI75 po jednom roce léčby byly popsány v multicentrické studii z českého registru pacientů na biologické terapii, tzv. BIOREP (Kojanová et al., 2022), a také ve studii Jang et al., kde 90,2 % pacientů dosáhlo zlepšení EASI75 po jednom roce terapie dupilumabem (Jang et al., 2021).

Po dvou letech terapie EASI50 udrželi všichni pacienti, 92,3 % dosáhlo EASI75 a 61,5 % dosáhlo EASI90. Po třech letech terapie byla dosažena klinická odpověď EASI50 i EASI75 u všech pacientů, EASI90 dosáhlo 25 % pacientů.

Průměrné BMI při zahájení terapie bylo 23,4 (\pm 3,7). Porovnávali jsme skóre EASI75 a EASI90 s pacienty, kteří měli BMI nad a pod 25 a nezjistili jsme žádný statisticky signifikantní rozdíl, což znamená, že dupilumab je účinný nejen u pacientů, kteří mají normální hmotnost, ale také u pacientů s nadváhou.

I přes to, že atopická dermatitida není život ohrožující onemocnění, výrazně negativně ovlivňuje kvalitu života. Pacienti s těžkou atopickou dermatitidou mají vysoké skóre DLQI.

V naší studii terapie dupilumabem významně zlepšila kvalitu života pacientů.

Po třech měsících terapie došlo ke snížení DLQI o 13,4 bodu, po 6 měsících o 15,1, po roce o 15,4, po dvou letech o 14,9 a po třech letech o 15,1. Dlouhodobý pokles skóre DLQI ukazuje, že dupilumab nezlepšuje kvalitu života pacientovi jen v prvních měsících terapie, ale po celou dobu jeho užívání. To podporuje i naši teorii, že prevence recidivy ekzému je dlouhodobá účinná a bezpečná léčba.

Stejně jako u snížení skóre EASI dosáhli pacienti v naší studii a ve studiích z reálné klinické praxe lepších výsledků v DLQI ve srovnání s klinickými studiemi. Ve studiích SOLO-1, SOLO-2 a CHRONOS byla průměrná změna oproti výchozí hodnotě $-9,3$, $-9,3$ a $-9,7$ bodu v týdně 16, v tomto pořadí (Simpson et al., 2016; Blauvelt et al., 2017), na rozdíl od kohorty 541 pacientů v reálné praxi, kde pokles o $-13,5$ bodu byl podobný jako pokles v naší studii (Nettis et al., 2022). Jedním vysvětlením by mohlo být, že pacienti, kteří jsou zařazeni do klinické studie, mají nadměrné očekávání od studijní medikace a také fakt, že do klinických studií nejsou zařazeni pacienti s komorbiditami, jako jsou pacienti v naší každodenní praxi.

Vzhledem k tomu, že dupilumab je nová molekula, není tolik údajů o perzistenci na léčbě. Délka trvání terapie dupilumabem v naší skupině byla v průměru (\pm SD) 1,2 roku \pm 0,9 měsíce, s maximem 3,6 roku.

Z celkového počtu pacientů ($n = 72$) permanentně ukončila terapii jedna pacientka z důvodu nežádoucího účinku – alergické ezofagitidy, jeden pacient z důvodu neúčinnosti léčby a dále dvě pacientky dočasně přerušily terapii z důvodu těhotenství.

V registru BioDay s 358 pacienty přerušilo během dvouletého sledování léčbu dupilumabem celkem 32 pacientů, nejčastějším důvodem byly nežádoucí účinky u 4 % pacientů, 2 % přerušila léčbu pro neúčinnost, 0,5 % kvůli kombinaci obou a 2 % pacientů přestala chodit na kontroly (Spekhorst et al., 2020).

Incidence nežádoucích účinků v klinických studiích byla 88 % ve studii CHRONOS (Blauvelt et al., 2017) a pohybovala se od 65 % do 73 % u SOLO-2 a -1 (Simpson et al., 2016), ale podobné procento bylo popsáno i ve skupině s placebem. Počet závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby byl však nízký a pohyboval se od 1 % do 4 % (Simpson et al., 2016; Blauvelt et al., 2017). Navíc výsledky otevřené studie LIBERTY neprokázaly žádné klinicky významné změny průměrných laboratorních hodnot, což podporuje kontinuální dlouhodobé užívání dupilumabu bez nutnosti specifického pravidelného laboratorního sledování (Beck et al., 2021). Ve studiích v reálné praxi se počet nežádoucích účinků vyskytoval v širokém rozmezí, od 16,4 % do 71 % (Georgakopoulos et al., 2021; Wang et al., 2020; Fargnoli et al., 2021; Nettis et al., 2020; Bosma et al., 2020; Faiz et al., 2019).

Vyšší procento hlášených nežádoucích účinků v klinických studiích je způsobeno tím, že se musí hlásit jakákoli změna zdravotního stavu pacienta, která nastane během studie. V reálné klinické praxi evidujeme zejména nežádoucí účinky, které mohou mít souvislost s medikací.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během léčby dupilumabem byla konjunktivitida u 8,6–22,1 % pacientů s AD v 11 studiích z reálné klinické praxe (Akinlade et al., 2019). V metaanalýze studií z reálné klinické praxe byla konjunktivitida hlášena až u 40 % případů (Halling et al., 2021).

U našich pacientů nebyla konjunktivitida nejčastějším nežádoucím účinkem. Oční komplikace během léčby byly hlášeny u 20,8 % a byl to druhý nejčastější nežádoucí účinek.

V naší multicentrové analýze z registru BIREP byly oční komplikace hlášeny v 2,5 % případů (Kojanová et al., 2022).

Tento rozdíl může být způsoben tím, že v našem centru v den zahájení terapie dupilumabem, ale i v průběhu terapie, posíláme pacienty pravidelně na oftalmologické kontroly.

V reálné klinické praxi je ale velmi obtížné rozlišit mezi zhoršující se konjunktivitidou spojenou s atopickou dermatitidou a nově vzniklou konjunktivitidou na podkladě terapie dupilumabem. Vytvoření diagnostických nástrojů a doporučení pro léčbu z hlediska nově vzniklé konjunktivitidy při terapii dupilumabem je velmi potřebné. Patofyziologie a prediktory výskytu konjunktivitidy spojené s dupilumabem nejsou dobře známy a je třeba posoudit každý případ individuálně.

V naší studii byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky infekce. Nejčastěji hlášenou infekcí byla infekce herpes simplex, která i mimo terapii dupilumabem patří k častým infekcím při atopické dermatitidě.

Vzhledem k aktuální epidemiologické situaci byla druhou nejčastěji hlášenou infekcí COVID-19 u pěti pacientů, s mírným průběhem; nebylo nutné léčbu dupilumabem přerušit a infekce nevedla ke zhoršení AD, podobně jako ve studii italských kolegů z roku 2021 (Stingeni et al., 2021). Naše pozorování podporuje názor, že neexistují žádné důkazy o tom, že by dupilumab zvyšoval riziko infekce SARS-CoV-2 a léčba dupilumabem nemusí být přerušena při pozitivitě na COVID-19.

V reálné klinické praxi bylo pozorováno zarudnutí obličeje při terapii dupilumabem, které nebylo pozorováno v klinických studiích (Blauvelt et al., 2017; SÚKL, 2021; Waldman et al., 2020).

Na rozdíl od studie Waldmana et al., kde uváděli zarudnutí obličeje u 11 ze 111 pacientů (Waldman et al., 2020), v naší studii bylo zaznamenáno pouze u jednoho pacienta.

Byl také popsán rozvoj alopecia areata (AA) po zahájení léčby dupilumabem, a to ve studii Ständer et al. (Ständer et al., 2020). V naší kohortě jsme zaznamenali tři případy výskytu alopecia areata. Jednou z pravděpodobných hypotéz může být potlačení imunitní odpovědi 2. typu dupilumabem, které následně mohlo narušit rovnováhu Th1/Th2/Th17 s následnou relativní upregulací Th1 nebo Th17, což může vést k rozvoji AA (Kamata a Tada, 2021).

V klinických studiích a studiích v reálné praxi se v malém počtu vyskytovaly další hlášené nežádoucí účinky, například virové infekce, bolesti hlavy, reakce v místě vpichu, artralgie a eozinofilie (Kamata a Tada, 2021; Blauvelt et al., 2017; SÚKL, 2021; Waldman et al., 2020;

Simpson et al., 2016; Stingeni et al., 2021; Kojanová et al., 2022; Hoalling et al., 2021; Akinlade et al., 2019; Nettis et al., 2022; Faiz et al., 2019).

V naší kohortě se objevil jeden paradoxní případ alergické ezofagitidy, a to i přesto, že probíhají klinické studie s dupilumabem jako terapií (Hirano et al., 2020) s dobrými výsledky. Po přerušení terapie dupilumabem obtíže ustoupily.

Během naší studie nedošlo k žádnému úmrtí.

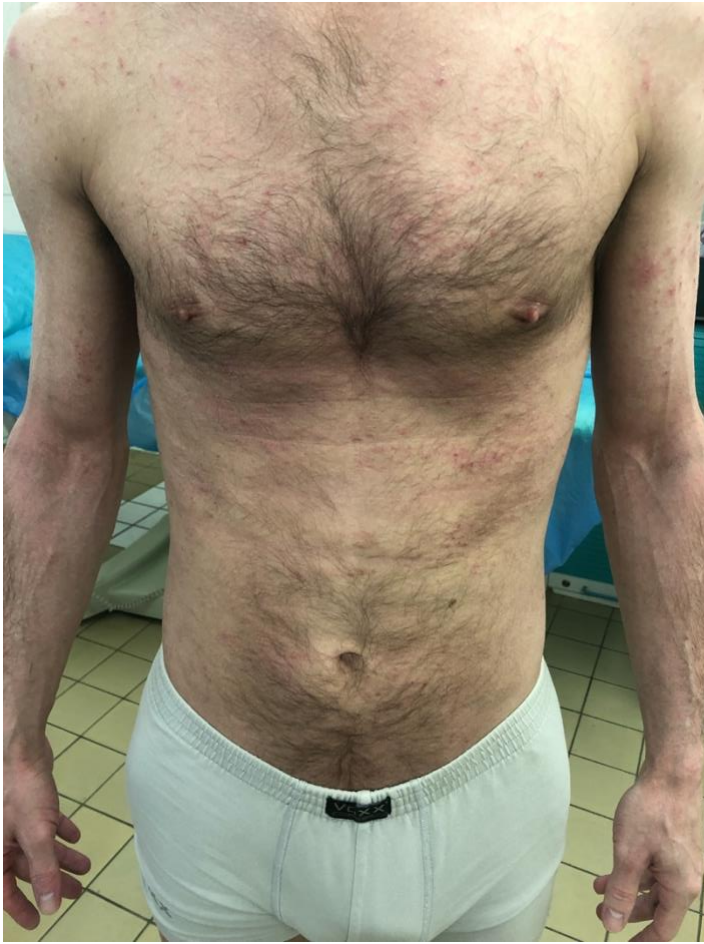
Léčba dupilumabem očekávaně snížila sérovou koncentraci celkového IgE. To je způsobeno tím, že dupilumab blokuje IL-4 a IL-13, o kterých je známo, že zvyšují produkci IgE (Punnonen et al., 1997). V roce 2021 jsme publikovali v impaktovaném časopise kazuistiku pacienta s progredující IgA nefropatií (IgAN) dlouhodobě na terapii prednisonem a s těžkou formou atopické dermatitidy, u něhož selhala celková léčba methotrexátem, systémová léčba cyklosporinem byla kontraindikována a z toho důvodu jsme zahájili terapii dupilumabem (Tánczosová et al., 2021). Při nasazení měl pacient sérovou hladinu IgE 12 500 IU/ml s postupným poklesem a po 11 měsících terapie byla sérová hladina 3490 IU/ml (Tánczosová et al., 2021).

Lee et al. prokázali, že patogeneze a progresse IgAN je také spojena s hladinou IgE v séru (Lee et al., 2016). Terapie dupilumabem progresivně a významně snižuje celkovou koncentraci IgE v séru, což jsme také zaznamenali u našeho pacienta. To by mohlo být vysvětlení, proč se po léčbě dupilumabem zlepšila nejen kůže, ale i funkce ledvin (Tánczosová et al., 2021). IgE se typicky váže nejen na žírné buňky a bazofily, ale také na receptory s nízkou afinitou na zánětlivých buňkách a destičkách, přičemž uvolňují zánětlivé mediátory a chemotaktické faktory, o nichž se předpokládá, že způsobují glomerulonefritidu (Tánczosová et al., 2021). Dalším vysvětlením může být potlačení systémového zánětu. Přestože byl náš pacient dva roky na kortikosteroidech, účinek na atopickou dermatitidu a proteinurii nebyl uspokojivý. Dva měsíce po zahájení léčby dupilumabem dosáhl zlepšení EASI75, jeho hladina IgE poklesla o 63 % a proteinurie se zotavila (Tánczosová et al., 2021). Nyní je pacient na terapii přes dva roky, renální funkce jsou stabilní i po vysazení kortikosteroidů, dosahuje EASI90 a hladina IgE pořád klesá.

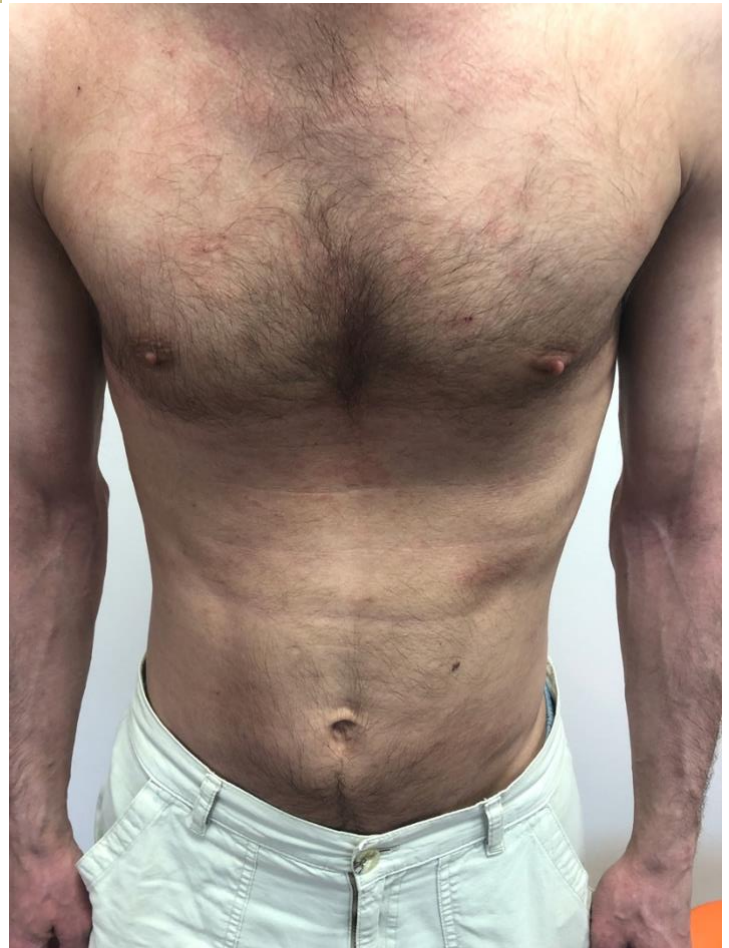


Pacient s těžkou formou atopické dermatitidy před zahájením terapie dupilumabem a tři měsíce po zahájení



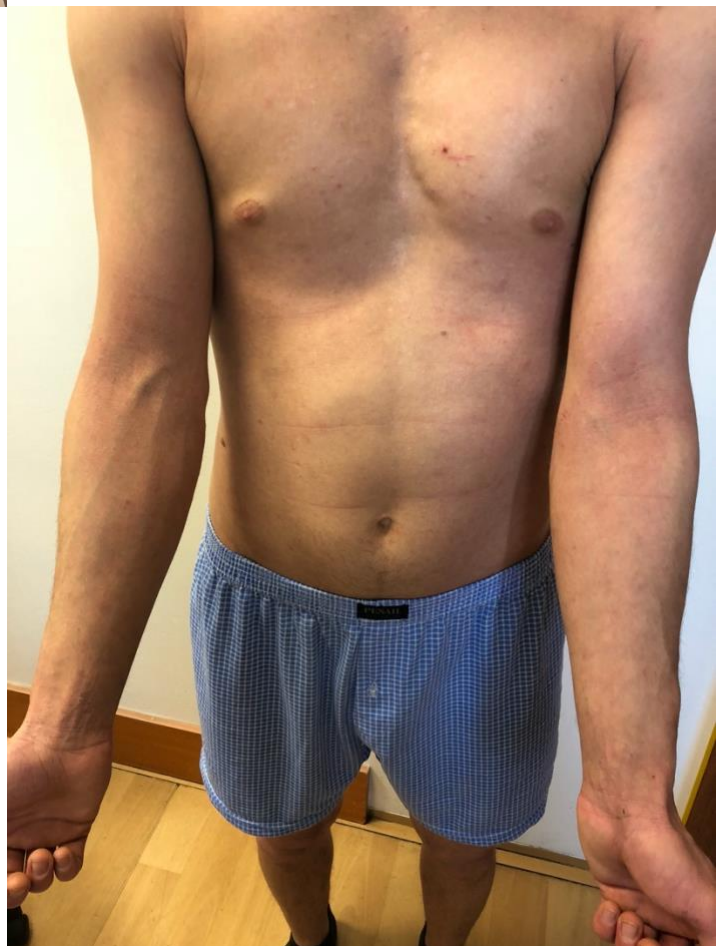


Pacient s těžkou formou atopické dermatitidy před zahájením terapie dupilumabem a tři měsíce po zahájení



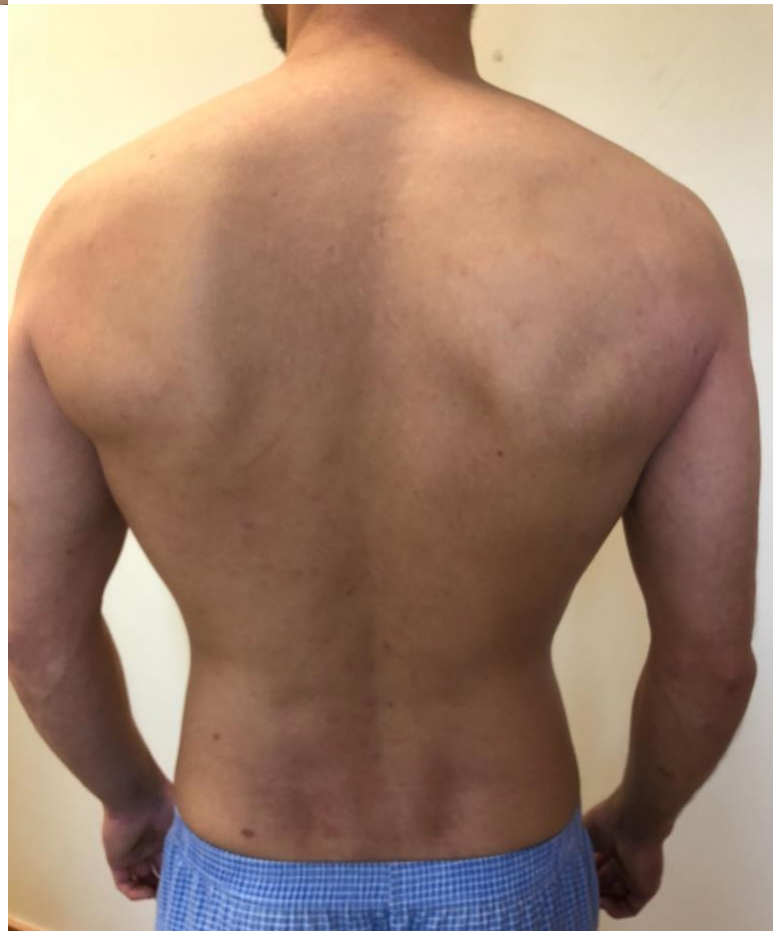


Pacient s těžkou formou atopické dermatitidy před zahájením terapie dupilumabem a tři měsíce po zahájení





Pacient s těžkou formou atopické dermatitidy před zahájením terapie dupilumabem a tři měsíce po zahájení





Pacient s těžkou formou atopické dermatitidy před zahájením terapie dupilumabem a šest měsíců po zahájení



6. ZÁVĚRY A ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ PRÁCE

V této observační prospektivní kohortové studii jsme analyzovali účinnost a bezpečnost biologické léčby dupilumabem u pacientů s těžkou formou atopické dermatitidy v každodenní klinické praxi v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky 3. LF UK a FNKV.

Výsledky naší práce byly v souladu s našimi hypotézami, že dupilumab je účinná a bezpečná terapie v reálné klinické praxi a dlouhodobé podávání terapie snižuje riziko recidivy onemocnění. Lze tedy shrnout, že atopická dermatitida je chronické recidivující kožní onemocnění vyžadující dlouhodobou terapii a pacienti na terapii dupilumabem z ní mohou profitovat stran prevence recidivy onemocnění, zlepšení kvality života a v neposlední řadě i z bezpečného profilu dané terapie.

7. SOUHRN

Atopická dermatitida (AD) je jedna z nejčastějších chronických zánětlivých dermatóz neinfekčního charakteru, která, i když není život ohrožující, značně negativně ovlivňuje kvalitu života pacienta. Léčba atopické dermatitidy byla dlouho velmi obtížná vzhledem k tomu, že dostupné preparáty nebyly vhodné k dlouhodobému podávání a jejich užívání doprovázely nežádoucí účinky a častá laboratorní vyšetření.

Cílem terapie je dosažení remise s minimální lékovou toxicitou a zlepšení kvality života pacienta. Možnosti lokální terapie jsou omezené na kortikosteroidy a lokální imunomodulátory. U pacientů s těžkou formou atopické dermatitidy je nezbytná systémová terapie včetně biologické léčby.

Na základě intenzivního výzkumu a díky lepšímu porozumění etiopatogeneze AD máme k dispozici nejen konvenční imunosupresivní systémovou terapii, ale nově i cílenou léčbu malými molekulami a cílenou biologickou terapii dupilumabem, který prokázal významné snížení klinické závažnosti s dobrým bezpečnostním profilem.

Cílem této práce bylo popsat dlouhodobou účinnost a bezpečnost terapie pacientů s těžkou formou atopické dermatitidy dupilumabem, který je plně lidskou monoklonální protilátkou proti α řetězci receptoru interleukinu-4 a blokuje signální dráhy IL-4 a IL-13. Dlouhodobá bezpečná terapie je jediná účinná možnost prevence recidivy a exacerbace AD. Prospektivně jsme analyzovali všechny pacienty s těžkou atopickou dermatitidou, kteří mezi lety 2018 a 2022 byli léčeni dupilumabem v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Ačkoliv se jednalo o pacienty s těžkým atopickým ekzémem s průměrným Eczema Area and Severity Index (EASI) skóre 30,7, s průměrnou délkou trvání onemocnění 33,5 let, výsledky ukazují rychlý nástup účinku dupilumabu. Po třech měsících sledování bylo zlepšení skóre EASI o 75 % oproti původní hodnotě (EASI₇₅) zaznamenáno u 73,6 % pacientů, ale i při dlouhodobém podávání, kdy se EASI₇₅ po dvou letech udrželo na 92,3 % a EASI₉₀ na 61,5 %. Během našeho sledování pouze jedna pacientka ukončila léčbu z důvodu nežádoucího účinku. Dupilumab byl dobře tolerován a vedl k významnému klinickému zlepšení v kombinaci se zlepšením kvality života.

Summary

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic inflammatory skin diseases of a non-infectious nature, which, although not life-threatening, has a significant negative impact on the patient's quality of life. The treatment of severe atopic dermatitis had long been very difficult due to the fact that the available treatment options were not suitable for long-term use and were associated with side effects and frequent laboratory examinations.

The goal of therapy is to achieve long-term remission with minimal side effects and to improve patients' quality of life. Options of topical therapy are limited to corticosteroids and topical immunomodulators. Systemic therapy, including biological therapy, is inevitable in patients with severe atopic dermatitis.

Based on intensive research and a better understanding of the etiopathogenesis of AD, we have at our disposal not only conventional immunosuppressive systemic therapy, but also newly targeted therapy with small molecules and also targeted biological therapy with dupilumab, which has shown a remarkable reduction in clinical severity with a good safety profile.

The aim of this study was to describe the efficacy and safety of dupilumab treatment for patients with severe atopic dermatitis. Dupilumab is a fully human monoclonal antibody against the α chain of the interleukin (IL) 4 receptor, and blocks IL-4 and IL-13 signalling pathways. Long-term safe therapy is the only effective way to prevent recurrence and exacerbation of AD. We analysed all patients with severe atopic dermatitis who were treated with dupilumab between 2018 and 2022 in our centre for biologic therapy: Department of Dermatovenereology of the Královské Vinohrady University Hospital in Prague. Although the study involved only patients with severe atopic dermatitis with the mean Eczema Area and Severity Index (EASI) score of 30,7 with a mean duration of disease of 33,5 years, the results showed a rapid onset of dupilumab effect. The improvement in the EASI score by 75% compared to baseline (EASI75) was observed in 73.6% of patients after 3 months of treatment. Even after long term administration of dupilumab the treatment remained effective, when after 2 years 92,3% of patients reached the EASI75 and 61,5% of patients had EASI90. During our analysis, only 1 patient discontinued treatment due to an adverse effect.

Dupilumab was well tolerated and resulted in significant clinical improvement combined with improved quality of life.

8. POUŽITÁ LITERATURA

Agrawal R, Wisniewski JA, Woodfolk JA. The role of regulatory T cells in atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:112–124.

Akinlade B, Guttman-Yassky E, Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019;181:459–473.

Andersen YM, Egeberg A, Gislason GH, et al. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):274–80.

Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*. 2017;23(8):115–123.

Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*. 2018;73:1284–1293.

Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, et al. Laboratory safety of dupilumab for up to 3 years in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension study. *J Dermatol Treat*. 2021;1–9.

Bickers DR, Lim HW, Margolis D, et al.; American Academy of Dermatology Association; Society for Investigative Dermatology. The burden of skin diseases: 2004: a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(3):490–500.

Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010;22:125.

Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389:2287–2303.

Bosma AL, de Wijs LEM, Hof MH, et al. Long-term effectiveness and safety of treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: results of the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1375–1384.

de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *Br J Dermatol*. 2018;178:1083–1101.

Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):18–25.

Brunner PM, Suárez-Fariñas M, He H, et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins. *Sci Rep*. 2017;7:8707.

Carrascosa JM, Morillas-Lahuerta V. Comorbidities in atopic dermatitis: An update and review of controversies. *Comorbilidades en dermatitis atópica: actualización y controversias*. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(6):481–486.

Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1723–1734.

Dostál C, Pavelka K, Saudek F, et al. Cyclosporinum. *Remedia*. 2005;15:33–52.

Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–351.

El Samahy MH, Attia EA, Saad AA, et al. Circulating CD4(+) CD25(high) FoxP3(+) T-regulatory cells in patients with atopic dermatitis after narrowband-ultraviolet B phototherapy. *Int J Dermatol*. 2015;54:424–429.

Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, et al. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;31(3):18–S22.

Fargnoli MC, Esposito M, Ferrucci S, et al. Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2021;32:507–513.

Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:143–151.

Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun.* 2019;10(1):4703.

Fujii M. The pathogenic and therapeutic implications of ceramide abnormalities in atopic dermatitis. *Cells.* 2021;10(9):2386.

Georgakopoulos JR, Felfeli T, Drucker AM, et al. Two-year efficacy, safety, and drug survival of dupilumab for atopic dermatitis: A real-world Canadian multicenter retrospective study. *JAAD Int.* 2021;4:67–69.

Gkalpakiotis S, Tánzosová M, Skalická P. Oční komorbidity u atopické dermatitidy a kazuistika pacienta se závažnými očními komplikacemi léčeného dupilumabem. *Remedia.* 2020;30:361–364.

Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, et al. Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: a consensus document. Section II: Tools for assessing the severity of atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(1):10–16.

Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, et al. Methotrexate versus cyclosporine in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase iii randomized noninferiority trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):562–569.

Govind K, Whang K, Khanna R, et al. Atopic dermatitis is associated with increased prevalence of multiple ocular comorbidities. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:298–299.

Grundmann SA, Beissert S. Modern aspects of phototherapy for atopic dermatitis. *J Allergy.* 2012;2012:121797.

Halling A-S, Loft N, Silverberg JI, et al. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:139–147.

Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1980;92:44–47.

Hanifin J, Tofte S. Update on therapy of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunology.* 1999;104(3):123–125.

He A, Feldman SR, Fleischer AB Jr. An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(1):92–96.

Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158(1):111–122.e10.

Hjuler KF, Bottcher M, Vestergaard C, et al. Increased prevalence of coronary artery disease in severe psoriasis and severe atopic dermatitis. *Am J Med.* 2015;128(12):1325–1334.e1322.

Chen MH, Wu YH, Su TP, et al. Risk of epilepsy among patients with atopic dermatitis: a nationwide longitudinal study. *Epilepsia.* 2014;55(8):1307–12.

Chida Y, Hamer M, Steptoe A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* 2008;70(1):102–16.

James C, Ugo V, Le Couédic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434:1144–1148.

Jang DH, Heo SJ, Kook HD, et al. A 52 weeks dupilumab treatment for moderate to severe atopic dermatitis in Korea: long-term efficacy and safety in real world. *Sci Rep*. 2021;11(1):23539.

Kamata M, Tada Y. A literature review of real-world effectiveness and safety of dupilumab for atopic dermatitis. *JID Innov*. 2021;1(3):100042.

Kanwar A. Adult-onset atopic dermatitis. *Indian J Dermatol*. 2016;61:662.

Katoh N, Saeki H, Kataoka Y, et al. Atopic dermatitis disease registry in Japanese adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (ADDRESS-J): Baseline characteristics, treatment history and disease burden. *J Dermatol*. 2019;46:290–300.

Kim J, Kim BE, Ahn K, et al. Interactions between atopic dermatitis and *Staphylococcus aureus* infection: Clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(5):593–603.

Kim KH. Overview of atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy*. 2013;3(2):79–87.

Kirby B, Owen CM, Blewitt RW, et al. Cutaneous T cell lymphoma developing in a patient on cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:165–167.

Kojanová M, Tánčosová M., Štrosová D, et al. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis: realworld data from the Czech Republic BIOREP registry. *J Dermatol Treat*. 2022;1–9.

Kreeshan FC, Al-Janabi A, Warren RB, et al. Real-world experience and laboratory monitoring of dupilumab in patients with moderate to severe atopic dermatitis in a tertiary centre. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):149–160.

Kwa MC, Silverberg JI. Association between inflammatory skin disease and cardiovascular and cerebrovascular co-morbidities in US adults: analysis of Nationwide Inpatient Sample Data. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):813–823.

Lee JH, Lee SY, Kim JS, et al. Elevated serum immunoglobulin E level as a marker for progression of immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Res Clin Pract*. 2016;35:147–151.

Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, et al. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1353–1357.

Leung DY. Clinical implications of new mechanistic insights into atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(4):456–62.

Li JC, Fishbein A, Singam V, et al. Sleep disturbance and sleep-related impairment in adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study. *Dermatitis*. 2018;29(5):270–277.

Lippi G, Cervellin G, Sanchis-Gomar F. Immunoglobulin E (IgE) and ischemic heart disease. Which came first, the chicken or the egg? *Ann Med*. 2014;46(7):456–463.

Macchi P, Villa A, Giliani S, et al. Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID). *Nature*. 1995;377:65–68.

Martin S, Brown T, Fehnel S, et al. The atopic dermatitis itch scale: development of a new measure to assess pruritus in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(5):484–490.

Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review. *Dermatol Ther*. 2017;7(1):1–23.

Narla S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan, and systemic infections in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):66–72.

Nettis E, Ferrucci SM, Ortoncelli M, et al. Use of dupilumab in 543 adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicenter, retrospective study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022;32(2):124–132.

Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66:8–16.

Ong PY, Leung DY. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):329–337.

Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:511–520.

Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):821–838.

Paternoster L, Standl M, Waage J, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015;47(12):1449–56.

Punnonen J, Yssel H, de Vries J. The relative contribution of IL-4 and IL-13 to human IgE synthesis induced by activated CD4⁺ or CD8⁺ T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(6):792–801.

Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1176–1193.

Seifert K, Hilbert E, Schaechinger H, et al. Psychophysiological reactivity under mental stress in atopic dermatitis. *Dermatology.* 2005;210(4):286–93.

Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol.* 2010;162:661–8.

Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, et al. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):415–428.

Schram ME, Borgonjen RJ, Bik CM, et al. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2011;147:474–488.

Schuller E, Oppel T, Bornhövd E, et al. Tacrolimus ointment causes inflammatory dendritic epidermal cell depletion but no Langerhans cell apoptosis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):137–143.

Seegräber M, Srour J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(5):467–474.

Sicherer SC, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2008. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):319–327.

Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:1218–1233.

Silverberg JI. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. *Allergy*. 2015;70(10):1300–1308.

Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):144–151.

Silverberg NB, Silverberg JI. Inside out or outside in: does atopic dermatitis disrupt barrier function or does disruption of barrier function trigger atopic dermatitis? *Cutis*. 2015;96(6):359–361.

Silverberg JI, Simpson EL. Associations of childhood eczema severity: a US population-based study. *Dermatitis*. 2014;25(3):107–114.

Simon D. Systemic therapy of atopic dermatitis in children and adults. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:156–164. doi: 10.1159/000323309.

Simon B, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy*. 2014;69:46–55.

Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335–2348.

Spekhorst LS, Ariëns LFM, Schaft J, et al. Two-year drug survival of dupilumab in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients compared to cyclosporine A and methotrexate: Results from the BioDay registry. *Allergy*. 2020;75:2376–2379.

Ständer S, Trense Y, Thaçi D, et al. Alopecia areata development in atopic dermatitis patients treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e612–e613.

Stingeni L, Hansel K, Antonelli E, et al. Atopic dermatitis in adolescents: Effectiveness and safety of dupilumab in a 16-week real-life experience during the COVID-19 pandemic in Italy. *Dermatol Ther*. 2021;34(5):e15035.

Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):954–64.

Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does “autoreactivity” play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1209–15.e2.

Tánczosová M. Závažné formy atopické dermatitidy – aktuální stav, možnosti a perspektivy terapie v České republice. *Farmakoterapeutická revue*. 2020;5(3):256–262.

Tánczosová M, Arenberger P, Rychlík I, et al. Improvement of atopic dermatitis and IgA nephropathy in a patient treated by dupilumab. *Dermatologic Therapy*. 2021;34.

Tánczosová M, Kojanová M, Arenbergerová M, et al. Real-life experience in the effectiveness, impact on quality of life and safety of dupilumab treatment in patients with moderate to severe atopic dermatitis in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health*. 2022;30:46–50.

Tánczosová M, Gkalpakiotis S. Upadacitinib – nová perorální terapie v léčbě atopické dermatitidy. *Remedia*. 2022;32:1–3.

Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *The Lancet*. 2016;387:40–52.

Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard AS, et al. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:280–286.

Torres T, Ferreira EO, Goncalo M, et al. Update on atopic dermatitis. *Acta Med Port*. 2019;32(9):606–613.

Traidl S, Freimooser S, Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis. *Allergol Select*. 2021;5:293–304.

Třešnáková J, Vašků V, Zelenková D. Atopický ekzém. Doporučený diagnostický a léčebný postup. *Čes Dermatovenerol*. 2022;12(1):3–19.

Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2004;123(1):62–66.

Viktorinová M. Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii 2. Rozdělení lokálních kortikosteroidů registrovaných v ČR podle terapeutické účinnosti. *Klin Farmakol Farm*. 2007;2:36–41.

Verhaak PF, Heijmans MJ, Peters L, et al. Chronic disease and mental disorder. *Soc Sci Med*. 2005;60(4):789–797.

Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, et al. Characterizing dupilumab facial redness: A multi-institution retrospective medical record review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:230–232.

Wang V, Keefer M, Ong PY. Antibiotic choice and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rate in children hospitalized for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):314–317.

Wang C, Kraus CN, Patel KG, et al. Real-world experience of dupilumab treatment for atopic dermatitis in adults: a retrospective analysis of patients' records. *Int J Dermatol*. 2020;59:253–256.

Welsch K, Holstein J, Laurence A, et al. Targeting JAK/STAT signalling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors. *Eur J Immunol*. 2017;47:1096–1107.

Wen HJ, Chen PC, Chiang TL, et al. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):1166–1172.

Whiteley J, Emir B, Seitzman R, et al. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(10):1645–1651.

Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, et al. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organ J*. 2021;14(3):100519.

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:850–878.

Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):761–769.

Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, et al. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol*. 2016;91(4):472–8.

Zheng T, Hanifin JM. Evolving concepts of pathogenesis in atopic dermatitis and other eczemas. *J Invest Dermatol*. 2009;129:320–322.

Zheng T, Jinho Y, Oh MH, et al. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3:67–73.

E-zdroje

1. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Elidel, 2022
<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0232847&tab=texts>
2. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Ciclosporin, 2022
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0230987&tab=texts> 2.
3. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Methotrexát, 2022
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0184702&tab=texts>
4. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Azathioprin, 2022
<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0199647&tab=texts>
5. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Mykofenolát mofetil, 2022
<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029720&tab=texts>
6. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Dupixent, 2022
<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222566&tab=texts>
7. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Olumiant, 2022
<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0219358&tab=texts>
8. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Cibinqo, 2022
<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0255375&tab=texts>
9. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Rinvoq, 2022
<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238756&tab=texts>
10. How to use EASI – homeforeczema, 2022
<http://www.homeforeczema.org/documents/easi-user-guide-dec-2016-v2.pdf>

9. PUBLIKACE AUTORA

I. Publikace související s disertační prací v časopisech s IF

Tánczosová M, Arenberger P, Rychlík I, et al. Improvement of atopic dermatitis and IgA nephropathy in a patient treated by dupilumab. *Dermatologic Therapy*. 2021;34.

(IF 2.851)

Tánczosová M, Kojanová M, Arenbergerová M, et al. Real-life experience in the effectiveness, impact on quality of life and safety of dupilumab treatment in patients with moderate to severe atopic dermatitis in the Czech Republic. *Centr Eur J Public Health*. 2022;30:46–50.

(IF 1.163)

Kojanová M, **Tánczosová M**, Štrosová D, et al. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis: Realworld data from the Czech Republic BIOREP registry. *J Dermatol Treat*. 2022;1–9.

(IF 3.359)

II. Publikace související s disertační prací v časopisech bez IF

Gkalpakiotis S, **Tánczosová M**. Těžká forma atopické dermatitidy – kandidát na léčbu dupilumabem. *Dermatologie pro praxi*. 2019;13:80–82.

Gkalpakiotis S, **Tánczosová M**, Skalická P. Oční komorbidity u atopické dermatitidy a kazuistika pacienta se závažnými očními komplikacemi léčeného dupilumabem. *Remedia*. 2020;30:361–364.

Tánczosová M. Závažné formy atopické dermatitidy – aktuální stav, možnosti a perspektivy terapie v České republice. *Farmakoterapeutická revue*. 2020;5(3):256–262.

Tánczosová M, Gkalpakiotis S. Upadacitinib – nová perorální terapie v léčbě atopické dermatitidy. *Remedia*. 2022;32:1–3.

III. Spoluautorství kapitoly v knize

Tánczosová M, Rychlík I, Gkalpakiotis S. Zlepšení atopické dermatitidy a IgA nefropatie u pacienta léčeného dupilumabem. In: Gkalpakiotis S, a kol. Kazuistiky z dermatologie. Praha: Maxdorf, 2021;33–35.

IV. Publikace nesouvisející s disertační prací v časopisech bez IF

Gkalpakiotis S, **Tánczosová M**. Guselkumab – první inhibitor IL-23 v léčbě psoriázy. Acta Medicinæ. 2019;8:28–30.

Tánczosová M. Současné možnosti a nová naděje v terapii vitiliga. Referátový výběr z dermatovenerologie. 2019;61(1):22–26.

Tánczosová M, Gkalpakiotis S. Závažné formy psoriázy – možnosti, perspektivy a aktuální stav léčby v ČR. Farmakoterapeutická revue. 2019;5(4):586–591.

Marques E, **Tánczosová M**, Arenbergerová M. Alopecie – přehled, příčiny a současné možnosti léčby. Dermatologie pro praxi. 2020;14:124–132.

10. PŘÍLOHY

Příloha 1

Tánczosová M, Kojanová M, Arenbergerová M, et al. Real-life experience in the effectiveness, impact on quality of life and safety of dupilumab treatment in patients with moderate to severe atopic dermatitis in the Czech Republic. *Centr Eur J Public Health*. 2022;30:46–50.

(IF 1.163)

Příloha 2

Kojanová M, **Tánczosová M**, Štrosová D, et al. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis: Realworld data from the Czech Republic BIOREP registry. *J Dermatol Treat*. 2022;1–9.

(IF 3.359)

Příloha 3

Tánczosová M. Závažné formy atopické dermatitidy – aktuální stav, možnosti a perspektivy terapie v České republice. *Farmakoterapeutická revue*. 2020;5(3):256–262.