

# Mikrobiom u atopického ekzému v praxi

**MUDr. Nina Benáková, Ph.D.**

Dermato-alergologie ImmunoFlow, Praha

Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK, Praha

Fyziologicky tvoří kožní bariéra, kožní mikrobiom, složky nespecifické a specifické imunity funkční celek. Léčebné a preventivní ovlivnění atopického ekzému cestou obnovení správného kožního mikrobiomu je potenciální cestou k doplnění stávajících léčebných možností. Má ale svá úskalí, neboť kožní mikrobiom je individuálně specifický a v čase proměnlivý. V praxi jsou tomuto záměru zatím nejbližší postbiotika ve speciálních emoliencích.

**Klíčová slova:** atopická dermatitida, mikrobiom, emolienca plus.

## Microbiome in atopic eczema in practice

Skin barrier, skin microbiome, components of non-specific and specific skin immunity build physiologically a functional complex. Therapeutic and preventive management of atopic eczema by restoring proper skin microbiome is a potential way for adjunction to existing therapeutic options. However, it has its pitfalls as the skin microbiome is individually specific and variable over time. In practice, postbiotics in special emollients are the closest to this aim, so far.

**Key words:** atopic dermatitis, microbiome, emollients plus.

## Úvod

Atopický ekzém, syn. atopická dermatitida (AD), je chronická dermatóza s výrazným dopadem na všechny oblasti života nemocného. Dominujícím příznakem kromě samotného ekzému a xerózy je chronický pruritus, často i bolest. Intenzita pruritu je citlivým ukazatelem efektu léčby a aktivity choroby. Údaje o prevalenci se mezi jednotlivými zeměmi velmi liší, většina pochází z dotazníkových průzkumů. Relevantnější údaje poskytují databáze zdravotních pojišťoven či národních registrů. Těmi jsou recentní data v ČR uvádějící celkovou prevalenci okolo 2 %, u dospělých 1,5 % a u dětí 6 % (1), což koreluje s údaji globální analýzy (2,6 %, 2 % a 4 %) z roku 2023 (2).

Příchod nových skupin léků pro celkovou, a brzy i pro lokální léčbu atopického ekzému je po desítkách let průlomový. Atopický ekzém je však choroba chronická a její průběh je nepředvídatelný (3). K ovlivnění dlouhodobého průběhu má být léčba včasná a dosta-

tečně účinná. Nestačí ale jen chorobu správně a účinně léčit, je třeba, aby se ji pacient naučil i dlouhodobě zvládat. Zde má své místo terapeutická edukace, jejíž význam ilustruje zařazení do základního stupně léčby v evropských i mezinárodních doporučených postupech pro léčbu AD (4a, 5, 6). Smyslem je, aby si pacient osvojil znalosti, dovednosti a návyky, jak svou chorobu zvládat. V ČR je pacientům k dispozici edukační web (atopikonline.cz), podporovaný odbornými společnostmi ČLS JEP – ČDS, ČSAKI, OSPDL.

S farmakologickým výzkumem jde ruku v ruce i výzkum etiopatogeneze AD, odhalující, o jak složitý proces jde. Výzkum současně ukazuje i na potenciální místa zásahu pro nové léčivé přípravky a prostředky. Jedním z nich je i alterace kožního mikrobiomu u AD – kožní dysbióza. Pro pochopení možností i limitací tohoto přístupu je třeba si osvětlit vzájemný vztah mikrobiomu kůže s kožní bariérou a imunitou a s „alergií“.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Dermatol. praxi.* 2024;18(3):130-134

<https://doi.org/10.36290/der.2024.026>

Článek přijat redakcí: 4. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 4. 2024

**MUDr. Nina Benáková, Ph.D.**

nina.benakova@email.cz

## Atopický ekzém a alergie – věčné téma

Atopický ekzém není klasické alergické onemocnění. Představa, že ekzém je způsoben alergickou reakcí, je častá, a to nejen mezi pacienty. Ti se ve snaze najít příčinu nechávají rozsáhle laboratorně vyšetřovat, pokouší se o různé diety a propadají skepsi, když jim vyhýbání se zjištěným či podezříváním alergenům a léčba antihistaminiky nepomáhají.

Alergická reakce (imunitní reakce I. typu, časná, mediovaná protilátkami IgE) se na kůži klinicky neprojevuje ekzémem, ale urtikárií a angioedémem. U AD je v pozadí imunitní reakce IV. typu, pozdní, mediovaná buňkami – T lymfocyty. Ty indukují zánět a apoptózu keratinocytů, což se klinicky, morfologicky projevuje obrazem ekzému. Ale není to klasická reakce IV. typu, jakou vyvolávají hapteny u kontaktně alergického ekzému. Na vzniku AD se totiž výrazně podílejí buňky nespecifické imunity, zejm. keratinocyty a přirozené lymfoidní buňky ILC-2 (innate lymphoid cells), indukující zánět 2. typu, a také faktory neurogenního zánětu (7, 8). A že je v kůži možná i současná kombinace alergické reakce I. a IV. typu, dokladuje existence proteinové dermatitidy.

V pozadí tvorby IgE u AD jsou Langerhansovy buňky stimulované thymickým stromálním lymfopoetinem (TSLP, thymic stromal lymphopoetin), které indukují senzibilizaci na proteinové alergeny (9). Skutečnost, že u cca 70 % ekzematiků v průběhu života ke tvorbě specifických IgE dojde (10), však neznamená alergii. Samotná přítomnost sIgE bez klinického korelátu je jen laboratorně zjištěná **senzibilizace**, představující riziko vzniku alergie. Potenciál IgE vyvolat klinicky zjevné projevy alergie (potravinová alergie, průduškové astma, alergická rýma apod.), je totiž různý a právě u pacientů s AD je často až překvapivě nízký. **Alergie** je tedy až klinická manifestace senzibilizace.

Častá přítomnost alergických chorob u AD, kdysi označovaná jako dermorespirační syndrom, se v současnosti vysvětluje snazším průnikem alergenů přes narušenou kožní bariéru s následnou senzibilizací, kdy „atopický ekzém otevírá dveře atopickému pochodu“ (atopic march) (10, 11). Dle **duální teorie** vede průnik látek, které jsou pro imunitní systém

nové, přes střevo k navození tolerance, zatímco přes kůži (kožní bariéra narušená ekzémem) k indukci zánětu 2. typu (dříve Th2 typ zánětu) a navození senzibilizace s tvorbou specifických IgE. Případně posléze k manifestaci alergického onemocnění (12). Některé novější koncepce již nehovoří o atopickém pochodu (tedy o vývoji ekzém → alergie → autoalergie/autoimunita), ale o sdružování těchto chorob (clustering). Důvodem je mimo jiné prokázaná asociace AD s dalšími přidruženými chorobami bez atopie (např. chronická urtikarie, tyreopatie, porucha pozornosti s hyperaktivitou – ADHD, deprese, migrény aj.), jež se označují jako neatopické komorbidity AD (13). **Komorbidity** se definují jako choroby postihující jiné orgány či systémy, které souvisí více či méně se společnými úseky v patogenезi či se společnými riziky základní choroby. Čím je AD závažnější, těžší, tím je riziko komorbidit vyšší. Aktivní pátrání (screening) po komorbiditách AD je velmi žádoucí z řady důvodů (4a).

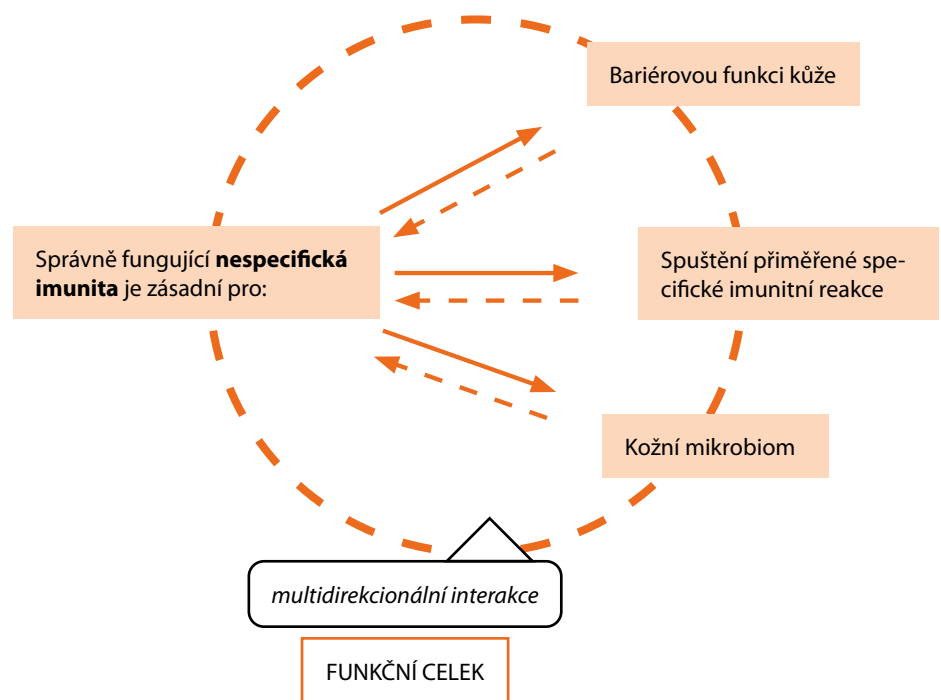
**Pro praxi:** Ať už jsou vědecké názorové skupiny takové či onaké a budoucí výzkum může přinést i překvapivé poznatky, pro pacienty je srozumitelný výrok: „Ekzém není alergie. Ale u ekzematiků vznikají alergie častěji než u ostatních lidí. Ekzém a alergie jsou souběžné choroby asi jako vysoký krevní tlak a vysoký cholesterol – ty také nemají stejnou

příčinu a léčbu, i když se spolu často vyskytují. Mohou se však navzájem ovlivňovat.“

## Atopický ekzém a kožní mikrobiom

V pozadí etiopatogeneze AD jsou v současnosti známé **tři vzájemně provázané dysbalance**: dysfunkce kožní bariéry, neuroimunitní dysregulace a dysbióza kožního mikrobiomu. Fyziologicky jsou kožní bariéra, kožní mikrobiom, složky nespecifické a specifické imunity kůže funkčním celkem, sloužícím obraně proti živým a neživým noxám. Vztah výše uvedených čtyř složek je multidirekcionální – navzájem mezi všemi složkami (viz schéma). Tedy 1. porucha v bariérové funkci kůže (jak ji známe u ekzému) vede k 2. poruše nespecifické imunity – zánětu, a ta vede nejen zpětně k poruše kožní bariéry (bidirekcionálně), ale i 3. ke spuštění nepřiměřené specifické buněčné imunitní reakce (T lymfocyty) – zánětu, s následnou tvorbou IgE jako jakýmsi vedlejším produktem a také 4. k alteraci kožního mikrobiomu. Odkudkoliv z výše uvedených čtyřech bodů proces začne, postihne všechny ostatní. Odlišení, co je příčinou, co následkem (kožní abnormality versus imunitní) a co jen spouštěčem, není pak jednoduše možné. V duchu této provázanosti se atopický mikrobiom kůže může normalizovat také nepřímo – po

**Schéma 1.** Vztah kožní bariéry, nespecifické a specifické imunity a kožního mikrobiomu u atopického ekzému



léčbě emolencií, lokálními kortikoidy a imunomodulátory a též při léčbě systémové, jak dokladují výsledky studií u biologik.

**Mikrobiom u AD není vyvážený a druhově pestrý.** Pro správnou funkci kožního mikrobiomu je však vyváženost a druhová diverzita zásadní podmínkou. U AD je prokázána dysbióza nejen v oblasti **bakteriální** (kolonizace *S. aureus* a jeho „atopické“ fylotypy), ale i virové (změněný profil bakteriofágů) a též **mykotické** (kolonizace rodem *malassezia*) (14, 15). Alterovaný mikrobiom se různými mechanismy uplatňuje v jednotlivých fázích imunopatogeneze AD: iniciace/latentní fáze, amplifikace/akutní manifestní fáze a perzistence/chronická fáze. A může přispívat i ke tvorbě IgE – jak nepřímo v rámci provázanosti mikrobiomu, kožní bariéry a imunity (viz výše), tak přímo tvorbou specifických antimikrobiálních IgE – proti stafylokokům, *malasseziím* (15). V řadě případů koreluje míra mikrobiální kolonizace se závažností AD či s hladinou celkového IgE (12). U atopického ekzému hlavy a krku dokonce koreluje závažnost AD s hladinami specifických IgE proti *malasseziím* (16).

**Pro praxi:** Pacienty je třeba srozumitelně upozornit: „Mikrobi působí u ekzému jako spouštěče, nejedná se o infekci. Neodůvodněná, opakovaná léčba lokálními antibiotiky není řešením a je riziková“. U volně prodejných prostředků se mikrobiom často stává mantrou, komerčně využívanou a i zneužívanou, nejen v dermatologii. To platí i pro stávající perorální probiotika (prebiotika, synbiotika či postbiotika), která totiž na zlepšení ekzému via střevní mikrobiom obvykle nemají dostačující efekt, což je pochopitelné vzhledem k složitosti a proměnlivosti mikrobiomu a i samotného atopického ekzému. Kromě pacientů s rizikem vzniku autoimunity jsou ale bezpečná. Takže jako terapeutický pokus, *ex iuvantibus*, lze preparát se solidními referencemi a přiměřenou cenou použít. Nicméně zatím nelze vyslovit nějaké predikce, natož doporučení – u koho (feno/endotyp AD), v jakém věku a které probiotikum bude u AD vhodné.

### Lokální ovlivnění kožního mikrobiomu

Úprava dysbiózy kožního mikrobiomu představuje společně s reparací kožní bariéry

a tlumením zánětu **dílčí cíle** léčby atopického ekzému. Atopický ekzém lze léčbou zklidnit, ulevit od příznaků, lze ho přechodně zhojit, není však definitivně vyléčitelný. Dlouhodobým realistickým cílem je dostat ekzém pod kontrolu a snaha tento stav udržet. Čili chorobu stabilizovat, dosáhnout delších remisí, příp. remise kompletní. A také zabránit komplikacím ekzému a jeho léčby (infekce, progresse komorbidit, nežádoucí účinky léčby), což jsou hlavní cíle léčby AD (4b, 6). Pacienti s AD považují dle analýzy údajů z reálné praxe za léčebně nejdůležitější: dosáhnout stavu bez svědění a bolesti, lepšího spánku, rychlého ústupu ekzému a mít ekzém dlouhodobě pod kontrolou (17).

Léčebné a preventivní ovlivnění atopického ekzému cestou obnovení správného kožního mikrobiomu je potenciální cestou k doplnění stávajících léčebných možností. Má ale svá četná úskalí – redukce patogenní flory antibiotickou či antiseptickou léčbou je neselektivní a dlouhodobě nevhodná, také transplantace vhodného kožního mikrobiomu na kůži atopika není řešením, neboť kožní mikrobiom je individuálně specifický a v čase proměnlivý. Perspektivní se jeví využití takových mikrobiálních produktů a metabolitů, které vhodně reagují se složkami nespecifické imunity v kůži jako „správný“ mikrobiom (18). V praxi jsou tomuto záměru zatím nejbližší tzv. postbiotika ve speciálních emolenciích.

**Emolencia** mají základní postavení v dlouhodobé léčbě AD jakékoliv závažnosti (5, 6). Jejich léčebné účinky jsou ve srovnání s protizánětlivými léky mírné – zmírňují svědění a projevy ekzému, mají kortikoidy šetřící efekt. Jejich výraznější úloha je v oblasti preventivní – pomáhají obnovit bariérovou funkci kůže, a tak mohou stabilizovat průběh, vést ke snížení frekvence exacerbací, prodloužení remisí a i prevenci komplikací (19). Emolencia jsou často pacienti („emolencia mi nepomáhají“), ale i lékaři („emolencia jsou bez účinných látek = bez efektu“) podceňována, a tak nedostatečné množství a malá četnost používání emolencií vedou k horším výsledkům celé léčby. Vývoj emolencií pokročil od prostých mastových základů (= bazí, proto též název **bazální** léčba), bariérových krémů a humektantů až po restrukurační emolencia (obsahující fyziologické lipidy – esenciální mastné kyseliny, ceramidy aj. fosfolipidy, skvalen, cholesterol).

Zvláštní skupinou jsou **emolencia plus**, obsahující navíc diferentní látky. Některá novější emolencia cílí prostřednictvím postbiotik i na kožní mikrobiom.

**Postbiotika** se definují jako neživé mikrobiální produkty či metabolické meziprodukty z probiotických mikroorganismů, které vykazují u příjemce biologickou aktivitu. Příkladem je lyzát bakterie *Vitreoscila filiformis*, jež má prokázané protizánětlivé účinky (antioxidační, antimikrobiální) a imunoregulační účinky na mikrobiom (zlepšení mikrobiální diverzity a rovnováhy) a i na reparaci kožní bariéry. V kombinaci s microresylem, látkou z extraktu z kořene *Ophiopogon japonicus*, jež zabraňuje adhezii biofilmu *S. aureus* a redukuje jeho růst na kůži, se účinky postbiotika potencují. Příznivý klinický účinek této kombinace (v emolientní bázi s bambuckým máslem, glycerinem, niacinamidem a termální vodou La Roche Possey) na subjektivní i objektivní příznaky AD je zdokumentován řadou studií (20).

**Pro praxi:** Dermatolog by měl pacientovi doporučit emolencium individuálně a konkrétně. Tedy takové, které bude pacient skutečně používat. U speciálních emolencií by měl volit emolencia, kde je dostatek údajů o jeho účinnosti a bezpečnosti (jež odůvodňují jeho použití a i cenu), a poučit ho srozumitelně: „Promazávací prostředek není lék, proto nemůže mít tak silné účinky jako kortikoidy a nemůže akutní ekzém zhojit“. Vysvětlit, že místo emolencia je zejména v dohazovací a udržovací léčbě. A především v prevenci, v péči o kůži – „Používá se i po zhojení, aby se ekzém nevracel“. Správná volba emolencia je nezbytná, nikoliv postačující podmínka, stejně důležitá je i adherence pacienta. Pro pacienta lze shrnout výrokem: „Příznivé účinky lze očekávat jen při pravidelném a častém používání. V běžném životě to není vždy možné, ale je třeba se snažit to dodržovat“.

### Závěr

Farmaceutický výzkum, rozvoj technologií a umělá inteligence mohou do budoucna pomoci lékařům v diagnostice a léčbě pacientů – i v oblasti atopického ekzému a mikrobiomu kůže. Pro dlouhodobé zvládnutí choroby pacientem jsou však vzhledem k chronickému charakteru choroby neméně důležité terapeutické edukace, empatie a porozumění.

INZERCE

**LITERATURA**

1. Benáková N, Jarkovský J, Zouharová A. Jak je to s prevalencí atopické dermatitidy v ČR? *Čs Derm.* 2023;1:15-24.
2. Ti J, Zhang D, Yang Y et al. Global epidemiology of atopic dermatitis: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Br J Dermatol.* 2024;190(1):55-61.
3. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy.* 2013;68:498-506.
4. a) Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, et al. American Academy Of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:1335-1336. b) Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2023 90(2):E43-56.
5. Sidbury R, Alikhan A, Bercovitch L, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2023;8(1):E1-20.
6. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendation for special AE patient populations. *JEADV.* 2022;36:1904-1926.
7. Humeau M, Boniface K, Bodet Ch. Cytokine-mediated crosstalk between keratinocytes and T cells in atopic dermatitis. *Front Immunol.* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.801579>.
8. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. A key review paper on the current understanding of the pathophysiology of AD. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>.
9. Rerkmittir P, Otsuka A, Nakashima C, et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen.* 2017;37:14.
10. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2013;69:17-27.
11. Saunders SP, Moran T, Floudas A, et al. Spontaneous atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary lung inflammation of the atopic march requiring adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:482-491.
12. Rauer L, Reiger M, Bhattacharyya M, et al. Skin microbiome and its association with host cofactors in determining atopic dermatitis severity. *JEADV.* 2023;37:772-782.
13. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, et al. Comorbidities of atopic dermatitis – what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1155-1162.
14. Bjerre RB, Holm JB, Palleja A, et al. Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus. *BMC Microbiology.* 2021;21:256.
15. Szczepańska M, Blicharz L, Nowaczyk J, et al. The role of the cutaneous mycobiome in atopic dermatitis. *J of Fungi.* 2022;8(11):1153.
16. Vijaya Chandra SH, Srinivas R, Dawson TL Jr, et al. Cutaneous Malassezia: Commensal, Pathogen, or Protector? *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;10:614446.
17. Augustin M, Constanzo A, Pink A, et al. Real-World Treatment Patterns and Treatment Benefits among Adult Patients with Atopic Dermatitis: Results from the Atopic Dermatitis Patient Satisfaction and Unmet Need Survey. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:3932.
18. Alam MJ, Xie L, Yap YA, et al. Manipulating microbiota to treat atopic dermatitis: Functions and therapies. *Pathogens.* 2022;11(6):642.
19. Zuuren EJ. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(2):CD012119.
20. Friedman A. Emollient-based therapy for AD: a potential role for rebalancing the microbiome. *Practical Dermatology.* Available from: <https://practicaldermatology.com/articles/2019>.