

# Dupilumab v léčbě atopické dermatitidy

**MUDr. Radek Litvik**

Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

Atopická dermatitida (AD) je běžným zánětlivým kožním onemocněním postihující dospělé a děti. Na imunopatogenezi AD se zejména podílí Th2 zánětlivá reakce. Dupilumab je prvním biologickým léčivem schváleným pro terapii AD. Jeho účinnost a bezpečnost byla prokázána mnoha klinickými studiemi.

**Klíčová slova:** atopická dermatitida, cytokiny, Th2 zánětlivá reakce, dupilumab.

## Dupilumab in the treatment of atopic dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is a common, inflammatory skin disease affecting adults and children with complex immunopathogenesis characterized by a dominant Th2 response. Dupilumab is the first biologic therapy available to treat AD. Its effectiveness and safety were demonstrated in many clinical trials.

**Key words:** atopic dermatitis, cytokines, Th2 response, dupilumab.

## Role Th2 zánětu v patofyziologii AD

Atopická dermatitida (AD) je chronické, recidivující, svědivé kožní onemocnění, které se vyznačuje suchou kůží a zánětlivou reakcí. Jedná se o nepřiměřenou reakci imunitního systému organismu na jinak zcela neškodné látky či podněty ze zevního prostředí, včetně potravy. U AD je situace dále komplikovaná současnou porušenou bariérovou funkcí kůže (9).

AD je imunologicky charakterizovaná Th2 zánětem s nadměrnou expresí Th2 cytokinů (IL-4, IL-5, IL-13) a chemokinů (CCL17 (C-C motif ligand), CCL18, CCL22, IL-22). IL-4 a IL-13 jsou klíčovými cytokiny v patogenezi AD. Předpokládá se, že IL-13 funguje jako primární efektorový cytokin vyvolávající onemocnění, zatímco IL-4 zesiluje Th2 zánětlivou odpověď tím, že usnadňuje expanzi populace Th2 buněk (CD4+) v sekundárních lymfoidních orgánech (2–12).

## IL-4 a IL-13

IL-4 a IL-13 aktivují Th2 buňky, indukují diferenciaci a aktivaci myeloidních a atopických

dendritických buněk, aktivují B-lymfocyty a stimulují syntézu IgE, aktivují také eozinofily. Účinky cytokinů Th2 zánětu modulují četné kožní změny: (i) dochází k supresi diferenciace terminálních proteinů keratinizace (filagrin, lorikrin, involucrin) a k potlačení syntézy lipidů (včetně klíčových ceramidů) s dalším prohloubením poruchy funkce kožní bariéry, (ii) dochází k inhibici syntézy keratinocytárních antimikrobiálních peptidů a tím k poruše biodiverzity kožního mikrobiomu ve prospěch *Staphylococcus aureus*, který dále svými proteázami prohlubuje porušenou kožní bariéru a přispívá svými působky k udržení kožního zánětu, (iii) dochází k indukci epidermální hyperplázie. IL-4 a IL-13 jsou samy o sobě významnými pruritogeny. Hladiny IL-4 a IL-13 korelují s tíží AD a jsou také markerem úspěšné léčby AD (2–12).

Mechanismus účinku IL-4 a IL-13 je tedy komplexní, obecně se oba cytokiny podílí na udržení zánětu druhého typu v kůži a prohlubují již narušenou kožní bariéru. To vede k zesílení zánětlivé reakce, která dále negativně ovlivní funkci kožní bariéry. Porucha kožní bariéry

vede u AD k suchosti kůže, roztočení bludného kruhu: suchost kůže – svědění – škrábání kůže, dochází tak k dalšímu zhoršení projevů AD a udržení kožní zánětu druhého typu.

## Možnosti léčby AD

AD je chronické onemocnění, léčba proto musí tuto skutečnost zohlednit a měla by být plánována s dlouhodobou perspektivou. Základem léčby AD je vyvarování se specifickým a nespecifickým provokačním faktorům a hydratace kůže emolenciemi.

Emolencia jsou nedílnou součástí léčby tohoto onemocnění, obnovují porušenou kožní bariéru, zabraňují ztrátám vody z horních vrstev kůže, zlepšují kapacitu vázat vodu v kůži a také přímo vodu do suchých vrstev kůže dodávají. Existují také klinické studie, které prokazují kortikosteroidy šetřící účinek emolencií (9).

Zcela zásadní je v léčbě AD protizánětlivá léčba lokálními kortikosteroidy (TCS), lokálními imunomodulátory (TIM, inhibitory kalcineurinu takrolimus a pimekrolimus), lokálními inhibitory fosfodiesterázy (PDEi – krisaborol)