

**Obr. 4.** Hojení pruriga – po 10 měsících terapie dupilumabem (začátek září 2024)

hlášena u 53 % nemocných, až u 70 % pacientů s primární biliární cholangitidou. V poslední době přibývá zpráv o tzv. „ose kůže-játra“ zprostředkovávající systémový zánět jater a kožních obtíže. Přestože pruritus je významným symptomem spojeným s onemocněním jater, máme k dispozici jen omezené údaje charakterizující specifický vztah PN a jaterních komplikací. PN je popisováno u osob s jaterní fibrózou a cirhózou, akutním a subakutním selháním jater, zánětlivým onemocněním jater, nealkoholickou steatohepatitidou, portální hypertenzí, steatózou jater, chronickou pasivní kongescí a hepatocelulárním karcinomem. Ačkoli je svědění u onemocnění jater běžné, jen málo studií zkoumalo vztah mezi onemocněním jater a svěděním do hloubky. Bylo prokázáno, že cholestáza způsobená hepatitidou nebo cirhózou způsobuje svědění související se zvýšenou hladinou žluči. V případě PN na základě jaterních onemocnění je patofyziologie odlišná (1).

Na rozdíl od mnoha jiných diagnóz neexistují rozsáhlejší studie a léčebné režimy schválené regulačními agenturami speciálně přizpůsobenými pro PN. Dosavadní terapeutický přístup často spočíval na off-label použití léků. Terapie u pacienta s PN musí být zvolena individuálně, je nutné vzít v úvahu faktory, jako je intenzita svědění, věk, komorbidity, medikace, doprovodné nemoci (např. úzkost,

**Obr. 5.** Hojení pruriga na dolních končetinách – po 10 měsících terapie dupilumabem (začátek září 2024)

deprese), předchozí terapie a potenciální vedlejší účinky. Mezinárodní doporučení zahrnují lokální léčbu s kortikosteroidy a inhibitory kalcineurinu, fototerapii a systémovou léčbu zahrnující antihistaminika, gabapentoiny, antagonisty opioidních receptorů, antidepresiva, imunosupresiva, malé molekuly a biologická léčiva (2).

Dupilumab je biologický přípravek schválený k léčbě prurigo nodularis. Jedná se o lék, který je účinný jak u pacientů s anamnézou atopické dermatitidy, tak u pacientů, u kterých se v dospělosti vyvinulo prurigo nodularis bez atopie v anamnéze. Ve studiích s dupilumabem byla prokázána signifikantní regrese pruriginózních uzlů, zmírnění svědění, zlepšení spánku a celkové zlepšení kvality života (2).

Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka, která se specificky váže na IL-4Ra, který je přítomen v imunitních buňkách, kožních fibroblastech a periferních neuronech a inhibuje duální signální dráhy IL-4 a IL-13, klíčových hnacích sil zánětu zprostředkovaného pomocnými T-buňkami typu 2. Tento lék je proto považován za imunomodulační a nikoli imunosupresivní kvůli svému mechanismu účinku.

Není dosud zcela objasněno, jakým způsobem dupilumab působí na výše zmiňovanou osu „kůže-játra“ při léčbě PN v souvislosti s hepatopatií. IL-4 je pleiotropní cytokin, o kterém je známo, že hraje důležitou roli v modulaci jaterního imunitního systému. Bylo zjištěno, že a podjednotka receptoru IL-4 podporuje

**Obr. 6.** Hojení pruriga v oblasti hýždí – po 10 měsících terapie dupilumabem (začátek září 2024)

regeneraci jater prostřednictvím proliferace hepatocytů a reguluje jak progresi, tak zvrát jaterní fibrózy, a specifické genotypy IL-4 jsou spojovány například s rozvojem chronické HBV po počáteční infekci HBV. Kromě toho se IL-4 také podílí na progresi cirhózy u pacientů s HBV.

Signalizace prostřednictvím IL-4Ra v makrofázích, které se podílejí na opravě tkáně, je pro proliferaci hepatocytů a život nepostradatelná (3).

Weng et al. zkoumali roli makrofágů v progresi a zvrát fibrózy. Signály, které určují fibrogenní vs. fibrolytickou funkci makrofágů, nejsou jasně definované. Ve studii byla zkoumána role receptoru pro interleukin-4 a (IL-4Ra), potenciálního centrálního přepínače polarizace makrofágů, v progresi a reverzi jaterní fibrózy. Závěrem této studie prováděné na myších je, že signalizace IL-4Ra reguluje funkční polarizaci makrofágů způsobem závislým na kontextu. Alternativní aktivace makrofágů (typu M2) prostřednictvím IL-4Ra podporuje zánět jater a progresi fibrózy, ale urychluje také zvrát fibrózy. To demonstruje kontextově závislé, protichůdné role makrofágů typu M2. Během reverze IL-4Ra indukuje fibrolytické matrixmetaloproteinázy (MMP), zejména MMP-12, prostřednictvím STAT6. Játrově specifické antisense oligonukleotidy účinně blokují expresi IL-4Ra a tlumí progresi fibrózy (4).

Studie také ukázaly, že Th2 cytokiny hrají roli při tkáňové fibróze postihující další orgány, jako jsou plíce a kůže. Některá data naznačují, že k těmto profibrotickým účinkům IL-4 (a IL-13) dochází prostřednictvím dráhy transformujícího růstového faktoru-beta (TGF-β) a produkce a sekrece periostinu. Dupilumab může mít příznivý účinek u pacientů s PN a určitým stupněm jaterní fibrózy i díky tomuto mechanismu.