

# Biologická liečba atopickej dermatitídy

## The biological treatment of the atopic dermatitis

Krošláková, B.<sup>1</sup>, Vorčáková, K.<sup>2</sup>, Hurtová, T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: barbora.jesenakova@gmail.com

### Súhrn

Autorky prezentujú základnú charakteristiku atopickej dermatitídy so zameraním sa na najnovšie možnosti liečby - biologickú liečbu.

**Kľúčové slová:** atopická dermatitída, biologická liečba

### Abstract

The authors present the basic characteristics of atopic dermatitis with a focus on the latest treatment options - biological treatment.

**Key words:** atopic dermatitis, biological treatment

### Úvod

**Atopická dermatitída (AD)** je chronické alebo chronicky recidivujúce zápalové ochorenie kože, spojené so svrbením, škrabáním, prípadne mokvaním. Atopická dermatitída je najbežnejším zápalovým ochorením kože v detskom veku a jej incidencia neustále stúpa. Toto ochorenie je častým problémom najmä v rozvinutých krajinách. Atopická dermatitída je jedným z najčastejších neprenosných kožných ochorení, ktoré postihuje až 20 % detí a 2 - 8 % dospelých vo väčšine krajín sveta [1]. U väčšiny pacientov sa prvé prejavy ochorenia objavia pred šiestym rokom života a dokonca u približne 60 % pacientov sa AD prejaví do prvého roku života [2].

**Etiopatogenéza** tohto ochorenia je multifaktoriálna. Vplýva na ňu genetická predispozícia, dysregulácia imunitného systému, porucha bariérovej funkcie kože ako aj faktory vonkajšieho prostredia. Pri AD zohráva hlavnú úlohu zápalová odpoveď typu 2, okrem Th2 buniek sa uplatňujú aj ďalšie typy buniek. S prejavmi atopie, zvýšením celkového imunoglobulínu E - IgE a eozinofilnou odpoveďou, sú spojené Th2 cytokíny - interleukín 4 (IL-4), interleukín 5 (IL-5) a interleukín 13 (IL-13). Interleukín 4 je centrálnym cytokínom zodpovedným za diferenciáciu Th2 buniek a zmena B buniek z IgG1 na IgE. Pri fibrotizácii kože a pri prurite hrá úlohu IL-13. Taktiež IL-5, ktorý je zodpovedný za rast, diferenciáciu a migráciu eozinofilov, je zvýšený u pacientov s atopickou dermatitídou [3].

Signalizáciu zápalových cytokínov a rastových faktorov reguluje JAK-STAT signálna dráha. Janusove kinázy - JAK, signálne transduktory a aktivátory transkripcie (JAK-STAT) sú jednou z kľúčových zložiek v patogenéze viacerých imunitne sprostredkovaných ochorení vrátane atopickej dermatitídy. Podľa súčasných dôkazov sa JAK-STAT dráha ukazuje ako kľúčová pri etiopatogenéze atopickej dermatitídy [4], s účasťou JAK rodiny, ktorá sa skladá z JAK-1, JAK-2, JAK-3 a tyrozínkinázy 2 (TYK2). Všetky kľúčové Th2 cytokíny - IL-4, IL-13 a IL-31 - vedú k JAK-STAT signalizácii, čo sa terapeuticky využíva pri používaní JAK inhibítorov [5].

Pri **liečbe** atopickej dermatitídy vždy prihliadame na vek pacienta, závažnosť a rozsah prejavov tohto ochorenia. Cieľom liečby AD je utlmiť zápal, obnoviť/zlepšiť kožnú bariéru, odstrániť prípadnú infekciu/znížiť kolonizáciu a znížiť pruritus. Základom liečby je adekvátne a dostačujúca **lokálna liečba** - emolienčiá a vhodné prípravky k umývaniu. Protizápalový lokálny účinok majú lokálne kortikoidy, imunomodulátory, zinkové pasty. V prípade lokálnych kortikoidov volíme vždy silu prípravku s ohľadom na rozsah, lokalizáciu a vek pacienta. Veľmi dôležitou je preventívna starostlivosť o suchú pokožku, má liečebný ako aj preventívny efekt, pretože má kortikoidy šetriaci efekt a podieľa sa aj na dlhodobom liečebnom efekte. Lokálne kortikoidy sú zásadnou protizápalovou liečbou atopickej dermatitídy v akútnom štádiu. Pri známkach impetiginizácie prejavov volíme kombinované lokálne preparáty (lokálny kortikoid -

antibiotikum). Ďalšou lokálnou protizápalovou liečbou s dobrým bezpečnostným profilom je terapia lokálnymi imunomodulátormi (kalcineurínovými inhibítormi – TCI) – tacrolimus a pimecrolimus. Výhodou liečby lokálnymi imunomodulátormi je, že po nich nevzniká rebound fenomén ako po vysadení kortikoterapie, sú vhodné aj na liečbu rizikových oblastí ako je tvár a krk a umožňujú relatívne bezpečné ovplyvnenie dlhodobého priebehu atopickej dermatitídy. Bezpečnostné dáta oboch TCI boli publikované vo veľa klinických skúškach, dôležitým rozdielom v porovnaní s dlhodobou liečbou lokálnymi kortikoidmi je, že ani jeden z kalcineurínových inhibítorov neindukoval atrofiu kože [6, 7].

Máme viacero možností **celkovej liečby** atopickej dermatitídy – systémová kortikoterapia, liečba imunosupresívom cyklosporín A + biologická liečba.

Systémové kortikosteroidy, aj napriek častému požívaniu, nenavodzujú dlhodobú remisiu, častým je rýchly rebound a majú signifikantne nižšiu účinnosť než cyklosporín. Dávka používaná pri akútnom vzplanutí je 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti denne. Systémové kortikoidy majú nepriaznivý pomer rizika a benefitu v dlhodobej liečbe AD [8].

Cyklosporín A (CyA) je relatívne selektívne imunosupresívum, ktoré inhibuje T-bunkovú aktiváciu a proliferáciu blokovaním nukleárneho faktora aktivovaných T-buniek (NFAT, nuclear factor of activated T-cell). V Európe je registrovaný od  $\geq 16$  rokov, odporúčaná dávka je 2,5-5 mg/kg na deň rozdelené do 2 jednotlivých dávok. Je veľmi účinný pre liečbu AD u dospelých ako aj detí, s lepšou toleranciou u detí [9, 10].

V súčasnej dobe máme k dispozícii **biologickú liečbu** atopickej dermatitídy. Biologická liečba je veľkým posunom v modernej liečbe tohto ochorenia, vďaka nej sme schopní AD dlhodobo kontrolovať, táto liečba je veľmi efektívna a má dobrý bezpečnostný profil. V súčasnosti máme k dispozícii IgG4 monoklonálnu protilátku v subkutánnej forme dupilumab a perorálne dostupné JAK inhibítory (malé molekuly s krátkym polčasom rozpadu a rýchlym nástupom účinku) – upadacitinib, baricitinib a abrocitinib.

**Dupilumab** je plne humánna IgG4 monoklonálna protilátka dostupná na liečbu atopickej dermatitídy dospelých aj detí. Viazá sa na podjednotku receptora IL-4, ktorý je súčasťou receptorového komplexu pre IL-4 a IL-13, jedná sa teda o inhibítor IL-4 a IL-13. U dospelých sa podáva iniciálna dávka 600 mg s.c., ktorá je nasledovaná udržiavacou dávkou 300 mg s.c. každých 14 dní, u adolescentov je dávka podľa hmotnosti 300 mg s.c. každých 14 dní pri hmotnosti nad 60 kg a 300 mg každé 4 týždne alebo 200 mg každé 2 týždne pri hmotnosti od 15 kg do 60 kg. Dupilumab je dostupný aj na liečbu ďalších ochorení so zápalovou odpoveďou typu 2 (stredne ťažká až ťažká astma bronchiale, eozinofilná ezofagitída, chronická rinosinusitída s nazálnymi polypmi). Liečba dupilumabom je celkovo dobre tolerovaná, ale u časti pacientov pozorujeme ako najčastejší nežiaduci účinok konjunktivitídu mierneho až stredného stupňa s dobrou odpoveďou

na lokálnu liečbu protizápalovými očnými kvapkami. Pri kombinovanej liečbe sa dajú s dupilumabom použiť lokálne kortikoidy, lokálne kalcineurínové inhibítory a fototerapia [8, 11].

**Upadacitinib** je perorálny selektívny JAK-1 inhibítor. Je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých a dospievajúcich vo veku  $\geq 12$  rokov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu, bez nutnosti predchádzajúcej liečby cyklosporínom A. Okrem atopickej dermatitídy Európska lieková agentúra (EMA) schválila upadacitinib v ďalších indikáciách – reumatoidná artritída, psoriatická artritída, non-rádiografická axiálna spondyloartritída, ulcerózna kolitída, Crohnova choroba [12]. Upadacitinib je dostupný v dávke: 15 mg tabletky denne alebo 30 mg tabletky denne. Pre adolescentov (12 – 17 rokov, s hmotnosťou najmenej 30 kg) a pre pacientov nad 65 rokov je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne. Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce účinky liečby týmto biologikom patria infekcie horných ciest dýchacích a akné. Pred liečbou by mal byť vyšetrený RTG hrudníka, hladina hepatálnych testov a lipidov a skrining na tuberkulózu, HIV a hepatitídu typu B, C [8, 13].

U pediatrických pacientov so stredne ťažkou a ťažkou formou atopickej dermatitídy máme v súčasnosti k dispozícii celkovú liečbu dvomi už spomínanými biologikami – dupilumab a upadacitinib. V detskom veku nie je nutné pred zahájením biologickej liečby indikovať liečbu cyklosporínom A. Napriek uvedenému, je liečba cyklosporínom A v bežnej praxi prechodnou liečebnou modalitou.

**Abrocitinib** je malá molekula JAK-1 inhibítora určená na perorálne podanie jedenkrát denne, inhibuje IL-4, IL-13 a iné cytokíny, ktoré sa podieľajú na patogenéze atopickej dermatitídy [14]. Tento selektívny JAK1 inhibítor má potvrdenú účinnosť na stredne ťažkú a ťažkú formu atopickej dermatitídy, predchádzajúca liečba cyklosporínom A nie je nutná. Abrocitinib je dostupný v perorálnej forme v dvoch dávkach – 100 mg a 200 mg. Odporúčaný je počas liečby monitoring lipidogramu, hemoglobínu a diferenciálneho krvného obrazu. Pred liečbou by mali byť vyšetrené – hladina lipidov a hepatálnych testov, RTG hrudníka, skrining na tuberkulózu, HIV, hepatitídu typu B a C. V klinických štúdiách boli pozorované vedľajšie účinky ako bolesť hlavy, nauzea, akné [8, 15].

**Baricitinib** je selektívny perorálny JAK1 a JAK2 inhibítor určený na liečbu stredne ťažkej a ťažkej formy atopickej dermatitídy u dospelých pacientov. Taktiež má potvrdenú účinnosť na ťažkú formu areátnej alopecie. Účinnosť lieku bola v klinických štúdiách preukázaná v dávkach 2 mg jedenkrát denne a 4 mg jedenkrát denne. Pred zahájením liečby by mala byť vyšetrená hladina lipidov a hepatálnych testov, RTG hrudníka, skrining na tuberkulózu, HIV, hepatitídu B a C. Medzi najbežnejšie nežiaduce účinky patria elevácia LDL cholesterolu, infekcie horných ciest dýchacích a bolesť hlavy, v porovnaní s ostatnými JAK inhibítormi má akné nižšiu mieru výskytu [8, 16].

### Záver

Atopická dermatitída je veľmi častým zápalovým kožným ochorením detského a dospelého veku, s ktorým sa často stretávame v dermatovenerologickej praxi. V súčasnosti máme k dispozícii nové možnosti

terapie tohto ochorenia pomocou systémovej biologickej liečby. Vďaka tejto liečbe môžeme dosiahnuť kontrolu nad ochorením aj u pacientov s ťažkou formou atopickej dermatitídy, vrátane pediatrickej populácie.

### Literatúra

1. Wollenberg A, et al. Consensus based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018 May; 32(5): 657-682.
2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387: 1109-1122.
3. Berger A. Th1 and Th2 response: what are they? *BMJ*. 2000; 321: 424.
4. He H et Guttman-Yassky E. JAK inhibitors for atopic dermatitis : an update. *Am J Clin Immunol*. 2020; 31: 33-40.
5. Ferreira S, et al. Selective JAK1 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: focus on upadacitinib and abrocitinib. *Am J Clin Dermatol*. 2020; 21: 783-798.
6. Reitamo S, et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single center randomized trial. *J invest Dermatol*. 1998; 111: 396-398.
7. Queille-Rousse, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol*. 2001; 144: 507-513.
8. Wollenberg A, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema : part I – systemic therapy. *JEADV*. 2022; 36(9): 1409-1431.
9. Schmitt J, et al. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2007; 21: 606-619.
10. Seger EW, et al. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80: 411-416.
11. Simpson EL, et al. Two phase 3 trials of Dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2335-2348.
12. SPC Rinvoq, april 2023.
13. Guttman-Yassky E, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (MEASURE-UP 1 and MEASURE-UP 2): results from two replicate double blind randomised controlled phase 3 trails. *Lancet*. 2021; 397: 2151-2168.
14. Pavel AB, et al. The proteomic skin profile of moderate to severe atopic dermatitis patients shows an inflammatory signature. *J Am Acad dermatol*. 2020; 82: 690-9.
15. Blauvelt A, et al. Abrocitinib induction, randomized with drawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE)REGIMENT phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 86: 2343-2344.
16. Reich K, et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020; 156: 1333-1343.