

Biologická léčba atopické dermatitidy

MUDr. Nina Benáková, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK Praha

Dermato-alergologická ordinace Immuno Flow Praha

V dermatologii jsou v České republice k dispozici biologika pro léčbu psoriázy, chronické urtikárie, maligního melanomu a nyní i první biologikum pro léčbu atopické dermatitidy – dupilumab. Nástup biologik do léčby atopické dermatitidy předznamenává příchod dalších nových skupin léků. Vedlejším pozitivním efektem je i revize léků stávajících, především cyklosporinu A a methotrexátu, což by společně mohlo vést k léčení více těžkých pacientů než doposud, neboť relativní podléčenost je celosvětovým faktem.

Klíčová slova: atopická dermatitida, celková léčba, biologika.

Biological therapy of atopic dermatitis

In dermatology in Czech Republic there are biologicals for treatment of psoriasis, chronic urticaria and melanoma available, and now also for treatment of atopic dermatitis- the first one is dupilumab. The introduction of biologicals into the treatment of atopic dermatitis indicates the further release of new drug groups. The positive side effect is the revision of the existing drugs, especially ciclosporine A and methotrexate. This together could lead to treatment of more patients with severe atopic dermatitis than yet – the relative undertreatment is a worldwide fact.

Key words: atopic dermatitis, systemic treatment, biologicals.

Úvod

Biologická léčba není v medicíně nějakou novinkou – vlastně se první biologické preparáty, jako jsou krevní deriváty, vakcíny, hormony či růstové faktory, objevily již před třiceti lety. V širším pojetí biologika znamenají léky vyráběné z živých organismů nebo obsahující jejich části. Jedná se o rekombinantní proteiny, tkáň, geny, alergeny, buňky, krev a krevní složky a také vakcíny.

V současné medicíně se v užším smyslu pod tímto pojmem rozumí především monoklonální protilátky proti různým cytokinům či receptorům. Tato biologika jsou vyráběna biotechnologicky s pomocí bakterií, kvasinek či savčích tkáňových kultur. Jedná se o složitý proces, na jehož počátku stojí objev hybridomové technologie, oceněný v roce 1984 Nobelovou cenou.

Biologika se zaměřují na imunologicky zprostředkované choroby, ale i na některá neimuno-

logická onemocnění, jako například dyslipidemie a infarkt myokardu či migrény.

Biologika používaná u imunologicky zprostředkovaných chorob jsou dle mechanismu účinku v podstatě selektivní imunosupresiva nebo imunomodulátory, resp. na obecné úrovni léky modifikující chorobu (disease modifying drug, DMD). Díky své hmotnosti se označují jako velké molekuly, na rozdíl od jiných moderních léků, které mají molekulu malou a vyrábí se chemickými technologiemi („malé molekuly“). Biologika působí, na extracelulární cíle a podávají se parenterálně, zatímco malé molekuly cílí intracelulárně a užívají se perorálně. Zatímco u chemicky vyrobených léků je rozdíl mezi originálem a generikem obvykle malý, mezi biologikem a biosimilem může být značný.

Biologika se díky své nákladnosti pohybují v kategorii léčby druhé linie, ale pokud dosahují významně větší účinnosti než celkové konvenční léky, a to při lepší bezpečnosti, dostávají se z me-

dicínského pohledu do pozice léků linie první. Z hlediska úhrad ze zdravotního pojištění může být pohled ale jiný, a proto se indikace uvedené v Souhrnu údajů o léku (SPC) od indikačních kritérií uvedených v preskripčních limitacích léku (SUKL) mohou lišit.

V České republice máme v dermatologii k dispozici biologika pro léčbu psoriázy (anti TNF, IL-17, IL-23), pro léčbu chronické urtikárie (anti IgE), maligního melanomu (anti PD-1, anti CTL-4) a nově nyní i pro léčbu pemfigu (anti CD20) a atopické dermatitidy (anti IL-4/13).

Celková léčba

Odhaduje se, že těžká atopická dermatitida, kde je ke zvládnutí choroby zapotřebí léčby celkové, postihuje cca 1/3 pacientů. Dle Evropských doporučených postupů EDF (Evropské dermatologické fórum) je třeba celkové léčby v případech, kdy ekzém je navzdory léčbě a prevenci



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Nina Benáková, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika 1. LF UK Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2019; 13(4): 187–189
Článek přijat redakcí: 15. 8. 2019
Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2019

přetrvávající – „perzistentní“ (nejvyšší stupeň tzv. stupňovitě léčby). Další možnou charakteristikou indikace je nedostatečná reakce na dosavadní léčbu, tedy závažná atopická dermatitida, kde lokální léčba, případně v kombinaci s fototerapií, nevede k dostatečnému efektu nebo tato léčba není tolerovaná.

V současnosti se v dermatologii pozornost soustředí zejména na celkovou léčbu psoriázy; **možnosti léčby těžké atopické dermatitidy jsou oproti psoriáze ale užší:**

- fototerapie není tak účinná a tolerovaná
- v celkové léčbě je jediným registrovaným konvenčním lékem cyklosporin A
- všechna ostatní imunosupresiva jsou v kategorii „off-label use“: methotrexát, mykofenolát mofetil a azathioprin
- cyklosporin A nemá u atopické dermatitidy tak dobrou účinnost jako u psoriázy
- v běžné praxi se cyklosporin A používá jen výjimečně (mimo klinická pracoviště)
- celkové kortikoidy je sice možno použít, ale jen ke krátké, urgentní léčbě
- antipsoriatická biologika nemají v léčbě atopické dermatitidy zásadnější efekt
- nejsou registrované celkové léky pro dětskou populaci (u psoriázy ano).

Cíle léčby atopické dermatitidy se v případě lokální léčby shrnují do tří bodů: **úleva od příznaků, reparace kožní bariéry a tlumení zánětu**, u celkové léčby přistupují navíc:

- zvládnutí komorbidit a sekundárních komplikací
- minimalizace nežádoucích účinků
- maximalizace výsledku celkové léčby, včetně psychického stavu.

To však stávající celková léčba neposkytuje, a tak je pro tyto pacienty potřeba dlouhodobě účinných a bezpečných celkových léků jednoznačná. Velkým příslibem jsou zde nejen biologika, ale i další nové celkové léky z kategorie malých molekul, jako jsou inhibitory janus kináz, fosfodiesteráz, prostaglandinu E₄, neurokininových receptorů a H₄ antihistaminika.

Biologická léčba

Spektrum biologik pro léčbu atopické dermatitidy je v současném výzkumu podstatně širší, než je tomu u psoriázy – více skupin, více výrobců, více dalších indikací. Také počet poten-

ciálních pacientů pro tuto léčbu bude v absolutních číslech vyšší díky rozdílu v prevalenci obou chorob v populaci. A tak na příchod biologik u atopické dermatitidy, ale i častější používání konvenční léčby, bude české zdravotnictví muset reagovat a počítat s atopickou dermatitidou jako chorobou, vyžadující výrazně vyšší náklady na léčbu a prevenci, než tomu bylo doposud.

První biologikum dostupné pro léčbu atopické dermatitidy u dospělých je **dupilumab** (Dupixent®). V srpnu 2019 Evropská medicínská agentura (EMA) již schválila, rozšířila jeho indikaci i u adolescentů (12–17 let) se **středně těžkou až těžkou** atopickou dermatitidou, kteří jsou kandidáty na celkovou léčbu. Klinické studie fáze III probíhají rovněž u kategorií 6–11 let, bezpečnostní profil se stran dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti zdá být stejně dobrý jako u dospělých.

Léčbu dupilumabem musí vést lékař zkušený v diagnostice a léčbě těžké atopické dermatitidy, **preskripce je v ČR vázána na centra biologické léčby**. Vzhledem k odhadovanému procentu pacientů s těžkou atopickou dermatitidou je velmi pravděpodobné, že z kapacitních důvodů bude třeba léčbu delegovat i na pacientova ošetřujícího dermatologa v terénu – což je pozitivní signál pro zainteresované ambulantní dermatology a jejich pacienty.

S léčbou biologiky vyvstává u atopické dermatitidy, podobně jako je tomu u psoriázy, potřeba formální **objektivizace závažnosti** choroby. V současnosti ale neexistuje jednotně akceptovaná definice závažnosti atopické dermatitidy a obdobně jedno hodnotící skóre. K dispozici jsou sice různé možnosti, jako např. IGA (Investigator Global Assessment), PGA (Physician Global Assessment), EASI (Eczema Area and Severity Index), SCORAD (Score of Atopic Dermatitis) a přes šedesát dalších, avšak odborníci se shodují na faktu, že stávající skórovací systémy jsou svým charakterem statické a nevypovídají nic o průběhu choroby, tedy o závažnosti dané nepříznivým průběhem atopické dermatitidy. Skóre EASI se v Evropě v současnosti často používá pro hodnocení efektu léčby, pro hodnocení závažnosti atopické dermatitidy není zcela vhodné (pozn. red. tématu EASI bude věnován samostatný článek v příštím čísle).

V České republice proběhla registrace Dupixentu v roce 2018, stanovení úhrady ze zdravotního pojištění v roce 2019 je formulováno níže.

„Dupixent je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace. Úspěšnost terapie se vyhodnocuje po 16 a po 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech: nedosažení nejméně EASI-50 v 16. týdnu, nedosažení nejméně EASI-75 v 24. týdnu, v případě výskytu nevládnutelných nežádoucích účinků, při nedostatečné adherenci k terapii, při poklesu účinnosti pod EASI-50 při dvou po sobě následujících kontrolách“.

Ale i pro ostatní lékaře je dobré o léku něco vědět, neboť i v běžné dermatologické ordinaci v terénu se může přihodit situace, kdy přichází pacient, který je léčený dupilumabem např. na alergologii, ORL či gastroenterologii – studie probíhají u bronchiálního astmatu, chronické rhinosinuitidy s nazálními polypy a eozinofilní ezofagitidy.

Succus podstatných informací – dupilumab:

- plně lidská monoklonální protilátka proti alfa řetězci receptoru pro IL-4/13
- působí protizánětlivě, ale normalizuje i poruchy bariéry a mikrobiomu
- v zásadě je hrazen v případě, kdy léčba cyklosporinem A není účinná, tolerovaná nebo ji nelze použít z důvodů kontraindikací či lékových interakcí
- kontraindikace: alergie na účinnou látku, parazitární onemocnění, relativní: gravidita a laktace (omezené údaje)
- efekt obvykle v průběhu 1.–3. měsíce léčby (po 4 měsících EASI 75 ≈ 60–70 % pacientů)
- kombinovaná léčba s emolencií a případně lokálními kortikoidy či imunomodulátory je prověřená a vhodná
- indukční léčba jednorázovou dávkou 600 mg s.c.
- udržovací léčba dávkou 300 mg s.c. v intervalu dvou týdnů
- dávka není závislá na věku, hmotnosti či funkci ledvin či jater
- lék je určen pro dlouhodobou kontinuální léčbu (po ukončení relapsu cca do osmi týdnů)
- znovuzahájení léčby („retreatment“) má stejně dobrou účinnost jako předchozí léčba
- dle současných údajů není zapotřebí laboratorní monitoring či jiná speciální vyšetření

- nežádoucí účinky mají incidenci jako u placebo, jsou obvykle nezávažné a mírné; časté jsou reakce v místě vpichu, konjunktivitida, blefaritida a herpes simplex
- pacienti s anamnézou konjunktivitidy je třeba těsněji sledovat
- dupilumab umožňuje dlouhodobou kontrolu nad chorobou díky dobré účinnosti a bezpečnosti

Kromě dupilumabu jsou v různé fázi klinického výzkumu i další biologika pro léčbu atopické

dermatitidy, jako jsou: **nemolizumab** (anti IL-31 RA), **lebrikizumab** a **tralokinumab** (anti IL-13), **fezakinumab** (anti IL-22), **tezepelumab** (anti TSLP) a další. Studie probíhají na řadě pracovišť i v České republice.

Závěr

Celková léčba je vždy zásahem do života pacienta, má určitý potenciál nežádoucích účinků, a byť se moderní léky jeví být bezpečnější než ty stávající, dlouhodobý bezpečnostní profil není zatím zcela znám. Proto je při uvažování o biolo-

gické léčbě, ale i konvenční celkové léčbě, vhodné se vždy ještě napřed pokusit o hledání rezerv v prevenci, lokální léčbě a adherenci pacienta.

Nástup biologik do léčby atopické dermatitidy se označuje za revoluční a předznamenává příchod dalších nových skupin léků. Vedlejším pozitivním efektem zavádění nových léků je i revize léků stávajících, především cyklosporinu A a methotrexátu, a tak by mohlo být léčeno více těžkých pacientů než doposud – relativní podléčenost je totiž celosvětovým faktem.

LITERATURA

1. Benáková N. Celková léčba atopické dermatitidy. Čs Derm 2019 – v tisku.
2. Garritsen FM, van den Heuvel JM, Bruinzeel-Koomen CAFM et al. Use of oral immunosuppressive drugs in the treatment of atopic dermatitis in Netherlands. JEADV 2018; 32: 1336–1342.
3. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, et al. Methotrexate versus cyclosporine A in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase III randomized noninferiority trial.

J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6(2): 562–589.

4. Olesen CM, Holm JG, Nøveslet LB, et al. Treatment of atopic dermatitis with dupilumab: experience from a tertiary referral centre. JEADV 2019; 33: 1562–1568.
5. Simpson EL, et al. When does AD warrant systemic therapy? JAAD 2017; 77(4): 623–633.
6. Vangipuram R, Tying SK. Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Skin Therapy Letter 2017; 22(6): 1–4.
7. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based

European guidelines for treatment of atopic eczema (dermatitis) in adults and children: part I. JEADV 2018; 32 (5): 657–682.

8. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (dermatitis) in adults and children: part II. JEADV 2018; 32(5): 850–878.
9. Wollenberg A, et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab – clinical characteristics and treatment. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6(5): 1778–1780.
10. Souhrn údajů o léku (SPC) Dupixent. www.sukl.cz