

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 diferenciaci 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)

a lokálními inhibitory Janus kináz (JAKi) (6, 8, 9). Lokální léčba u některých pacientů nevede k účinné kontrole AD, proto přichází na řadu fototerapie UV zářením (zejména 311 nm UVB) a systémová léčba kortikosteroidy, cyklosporinem A, metotrexátem, azathioprinem, mykofenolát mofetilem a inhibitory Janusových kináz (JAKi). K systémové léčbě AD je určen pouze cyklosporin A a JAKi (tč. v ČR dostupný baricitinib), ostatní výše zmíněná systémová imunosupresiva jsou metodami off label léčby. Pacienti se středně těžkou a těžkou formou AD, kteří nedosáhli adekvátní kontroly AD za léčby cyklosporinem A nebo tuto léčbu nesnášeli nebo u nich byla léčba cyklosporinem A kontraindikována, mohou být léčeni biologickou léčbou dupilumabem (4).

Farmakokinetika a farmakodynamika dupilumabu

Dupilumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka třídy IgG4, která inhibuje signální dráhu IL-4 a IL-13. Tyto cytokiny hrají klíčovou roli v rozvoji zánětlivé reakce druhého typu (atopická dermatitida, asthma bronchiale a chronická rinosinusitida s nosní polypózou). IL-4 a IL-13 jsou tvořeny zejména Th2 lymfocyty, mastocyty, basofily a eozin-

ofily. Dupilumab inhibuje signální dráhy IL-4 prostřednictvím receptoru typu I (IL-4Rα/γC) a signální dráhu IL-4 a IL-13 prostřednictvím receptoru typu II (IL-4Rα/IL-13Rα1).

Blokáda signální dráhy IL-4 a IL-13 je závislá na dávce. Dochází k downregulaci markerů epidermální proliferace, downregulaci Th2 zánětlivých mediátorů, upregulaci strukturálních proteinů, upregulaci metabolismu lipidů a epidermálních bariérových proteinů, což vede k obnově normální struktury a funkce kůže (4, 10).

Biologická dostupnost dupilumabu po subkutánním podání dosahuje 64 %. Po aplikaci úvodní dávky 600 mg je dosažena maximální koncentrace dupilumabu v plazmě za týden. Rovnovážné koncentrace dupilumabu v séru je dosaženo do 16. týdne léčby dupilumabem. Distribuční objem dupilumabu je okolo 4,8 litru. Přesný mechanismus eliminace dupilumabu není znám, obecně se jedná o protilátku IgG4, která je degradována na peptidy a aminokyseliny. Po poslední injekci klesá koncentrace dupilumabu na nedetekovatelnou hladinu v séru v průběhu 10–13 týdnů (1, 4, 7, 10, 11).

Postavení dupilumabu v léčbě AD

Lékem první volby AD jsou emolienca a lokální protizánětlivá léčiva. Systémová imu-

nosupresiva (cyklosporin A) se využívají tehdy, pokud lokální léčba nevede ke kontrole onemocnění. Dupilumab je určen k léčbě středně těžké až těžké AD u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii, a k léčbě těžké atopické dermatitidy u dětí ve věku od 6 do 11 let, které jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii.

U dospělých pacientů je úvodní dávka 600 mg, následuje dávka 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. Doporučená úvodní dávka dupilumabu je u dospívajících pacientů (věk 12–17 let a tělesná hmotnost menší než 60 kg) 400 mg, následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 15 kg až méně než 60 kg je doporučena úvodní dávka 300 mg v den 1, následovaná dávkou 300 mg v den 15, a následovaná dávkou 300 mg každé 4 týdny (Q4W), počínaje 4 týdny po dávce v den 15. Dávka může být u pacientů s tělesnou hmotností 15 kg až méně než 60 kg na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg Q2W. U dětí ve věku 6 až 11 let s hmotností 60 kg nebo více je doporučena úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden.

Obr. 1. 57letý pacient trpící od 3. měsíce věku AD, léčen dupilumabem po selhání imunopresivní léčby (kortikosteroidy, cyklosporin A, azathioprin a PUVA). Lokální léčba kortikosteroidy a imunomodulátory nevedly k účinné kontrole AD. Jednalo se o těžkou formu AD, před léčbou dupilumabem: EASI 26,9, SCORAD 60,0, pruritus 8 a poruchy spánku 7 (na numerické škále od 0 do 10)



EASI – Eczema Area and Severity Index, SCORAD – SCORing Atopic Dermatitis, PUVA – psoraleny + UVA

Dupilumab je možno používat v monoterapii nebo v kombinovaných léčebných režimech (spolu s lokálními kortikosteroidy nebo lokálními inhibitory kalcineurinu). U pacientů, kteří ani po 16 týdnech léčby nezaznamenají žádnou klinickou odpověď na léčbu dupilumabem, by měla být tato léčba ukončena (1, 4, 10, 11).

Účinnost dupilumabu

Účinnost dupilumabu v léčbě AD v monoterapii nebo v kombinované terapii (s lokálními kortikosteroidy, lokálními imunomodulátory) byla prokázána mnoha randomizovanými, dvojitě zaslepenými, placebem kontrolovanými klinickými studiemi. Tyto studie hodnotily krátkodobou i dlouhodobou účinnost dupilumabu. Všechny studie prokázaly statisticky významné zlepšení jak projevů AD, tak také subjektivních pocitů a kvality života léčených pacientů.

Studie SOLO1, SOLO 2 a LIBERTY AD CHRONOS celkem zhodnotily 2 119 léčených pacientů, ve studii SOLO 1 (n = 671), SOLO 2 (n = 708) a CHRONOS (n = 740). Do studií byli zařazeni dospělí pacienti se středně těžkou a těžkou formou AD. Ve všech zmíněných klinických studiích byly sledovány společné cílové parametry. Jednalo se o procentní podíl pacientů s hodnotou IGA (Investigator Global Assessment) 0 nebo 1 (kompletní odhojení AD resp. téměř odhojené projevy AD), u nichž

došlo ke snížení o více nebo rovno 2 na škále IGA od 0 do 4, podíl pacientů se zlepšením skóre EASI (Eczema Area and Severity Index) o nejméně 75 % v 16. týdnu léčby ve srovnání s výchozí hodnotou (EASI-75). Dalšími hodnocenými parametry bylo zlepšení skóre EASI alespoň o 50 % (EASI-50) resp. 90 % (EASI-90), snížení svědění měřené numerickou škálou od 0 do 10 a procentuální změna parametru SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) v 16. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou. Byla také měřena kvalita života léčených pacientů (index DLQI, Dermatology Life Quality Index).

Studiemi SOLO 1 a SOLO 2 byla po 16 týdenní monoterapii dupilumabem (úvodní dávka 600 mg dupilumabu subkutánně s udržovací léčbou 300 mg dupilumabu subkutánně co 2 týdny) prokázána srovnatelná, vyšší účinnost dupilumabu v obou studiích proti placebu. Odpověď na léčbu hodnocená parametrem IGA činila 36–38 % vs. 8–10 % v rameni s placebem. Rovněž procentuální zastoupení responderů níže uvedených parametrů bylo v obou studiích podobné: EASI-75 (44,2–51,3 %) vs. placebo (11,9–14,7 %) resp. EASI-90 (30,0–35,7 %) vs. placebo (30,0–35,7 %). Také podíl pacientů, kteří dosáhli jak signifikantní změny indexu EASI proti výchozí hodnotě (–67,1 resp. –72,3 %), tak také signifikantní změny indexu SCORAD proti výchozí hodnotě (–51,1 resp. –57,7 %). Signifikantní zlepšení svědění bylo v obou studiích spojeno se zlepšením objektivních

i subjektivních příznaků AD (průměrné změna hodnoty svědění na numerické škále: –44,3 % resp. –51 %) vs. placebo. Index kvality života (DLQI – průměrná procentuální změna proti výchozí hodnotě): –9,3 % vs. –3,6 % resp. –5,3 % v rameni s placebem (1, 7, 11, 12).

Studie LIBERTY AD CHRONOS zhodnotila cílové parametry v 16. a 52. týdnu léčby (úvodní dávka 600 mg dupilumabu subkutánně s udržovací léčbou 300 mg dupilumabu subkutánně co 2 týdny a lokálně aplikované kortikosteroidy vs. placebo a lokálně aplikované kortikosteroidy). Odpověď na léčbu hodnocená parametrem IGA činila 38,7 % vs. 12,4 % v rameni s placebem a TCS (16. týden) resp. 36 % vs. 12,5 % v rameni s placebem a TCS (52. týden). Hodnocení EASI-75/90 v 16. týdnu odpovídalo 68,9%/39,6 % proti 23,2%/11,1 % v rameni s placebem a TCS. V 52. týdnu vykazalo EASI-75/90 65,2%/50,6 % proti 21,6%/15,5 % rameni s placebem a TCS.

Podíl pacientů, kteří dosáhli jak signifikantní změny indexu EASI proti výchozí hodnotě (–80,5 % vs. –48,4 % v rameni s placebem a TCS v 16. týdnu, –84,9 % v 52. týdnu vs. –60,9 % v rameni s placebem a TCS), tak signifikantní změny indexu SCORAD proti výchozí hodnotě (–63,9 % v 16. týdnu vs. –36,2 % v rameni s placebem a TCS; v 52. týdnu –69,7 % vs. –47,3 % v rameni s placebem a TCS). Signifikantní zlepšení svědění bylo v obou hodnotících týdnech spojeno se zlepšením

Obr. 2. V 16. týdnu léčby dupilumabem došlo ke kompletnímu zhojení AD: EASI 0, SCORAD 0, pruritus 0 a poruchy spánku 0. Trvá kompletní remise AD (ke konci listopadu 2022 se jednalo o 172. týden léčby dupilumabem) a léčba dupilumabem je u pacienta bez jakýchkoli nežádoucích účinků



EASI – Eczema Area and Severity Index, SCORAD – SCORing Atopic Dermatitis

objektivních i subjektivních příznaků AD (průměrná změna hodnoty svědění na numerické škále: 16. týden -56,6 % resp. 52. týden -57 % vs. -30,3 % (16. týden) a -31,7 % (52. týden) v rameni s placebem a TCS (1, 7, 11, 12).

Pacienti ve studii LIBETY AD CAFÉ, kteří dostatečně nereagovali na léčbu cyklosporinem A nebo jej z lékařských důvodů nemohli užívat, vykázali hodnotu EASI-75 v rameni dupilumab a TCS 62,6 % proti 29,6 % v rameni s placebem a TCS (3).

Studie LIBETY AD OLE zhodnotila dlouhodobou účinnost léčby dupilumabem ve 148. týdnu. Studie prokázala dlouhodobou výbornou účinnost dupilumabu v léčbě AD. V týdnu 148 dosáhlo kompletního nebo téměř kompletního odhojení (IGA 0 nebo 1) téměř 74,1 % pacientů, výchozí průměrná hodnota EASI poklesla z hodnoty 33,4 na 1,5. V týdnu 148 také poklesla průměrná hodnota svědění (měřeno na numerické škále) z výchozí hodnoty 7,2 na hodnotu 2,1. Ve 148. týdnu dosáhlo EASI-50/75/90 98,3 %, 96,6 % a 87,9 % léčených pacientů (2).

V klinických studiích není pouze hodnoceno zlepšení kožního nálezu, subjektivních

a objektivních příznaků léčených pacientů dupilumabem, ale existuje také hodnocení účinků na subbuněčné a buněčné úrovni. Dupilumab působí duální inhibicí IL-4 a IL-13, což vede k účinnému ovlivnění zánětlivé reakce typu 2 se snížením hladin biomarkerů zánětu typu 2 v centrálním kompartmentu (séru): chemokiny CCL17 a CCL18, periostin, celkového množství IgE a také množství specifických IgE. Rovněž dochází k příznivému ovlivnění epidermální diferenciace s příznivým účinkem na kožní bariéru (zvýšená exprese filagrinu, lorikrinu a klauudinů) a epidermální metabolismus lipidů. Tato histologická a sekundárně pak klinická zlepšení korelují s modulací exprese příslušných genů po účinné blokadě zánětlivé reakce typu 2 (5).

Bezpečnost dupilumabu

Nejčastějšími nežádoucími účinky během léčby dupilumabem jsou reakce v místě aplikace, výskyt očních potíží (syndrom suchého oka, konjunktivitida, blefaritida, keratitida) a infekce virem herpes simplex. Všechny klinické studie vykázaly zvýšenou četnost očních nežádoucích účinků proti placebu (1–3, 5, 7, 11–12).

Dalším problémem je imunogenicita dupilumabu, která je rizikem pro jakýkoli terapeuticky podávaný protein. U pacientů léčených dupilumabem, kteří vytvořili protilátky proti dupilumabu, bylo 30 % protilátek neutralizujících a tito pacienti pak měli nižší sérové koncentrace dupilumabu (1–3, 5, 7, 11–12).

Závěr

Dupilumab je v dermatologii určen k léčbě pacientů se středně těžkou a těžkou formou AD, u kterých selhala celková léčba cyklosporinem A a/nebo u kterých léčba cyklosporinem byla kontraindikována a/nebo byla tato léčba pro nežádoucí účinky ukončena. Dupilumab působí duální inhibicí IL-4 a IL-13, což vede k účinnému ovlivnění zánětlivé reakce typu 2. Účinnost a bezpečnost léčby AD dupilumabem byla prokázána četnými krátkodobými i dlouhodobými studiemi.

*Článek vznikl za podpory společnosti
sanofi-aventis, s. r. o.*

MAT-CZ- 2201310-1.0-12/2022.

LITERATURA

1. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371:130-139.
2. Beck L, Thaci D, Deleuran M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2020;21:567-577.
3. de Bruin-Weller m, Thaci D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBETY AD CAFE), *BJD.* 2018;178:1083-1101.

4. Ferreira S, Torres T. Dupilumab for the treatment of Atopic Dermatitis *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109:230-240.
5. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:155-172.
6. Chaplin S. Janus kinase inhibitors for autoimmune disorders. *Prescriber.* 2017;28:33-37.
7. Chaplin S. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis. *Prescriber.* 2018:35-37.
8. Jarnagin K, Chanda S, Coronado D, et al. Crisaborole Topical Ointment, 2% A Nonsteroidal, Topical, Anti-Inflammatory Phosphodiesterase 4 Inhibitor in Clinical Development for the Tre-

- atment of Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2016;15:390-396.
9. Litvik R. Atopický ekzém v dospělém věku. In *Dermatologie v kazuistikách.* Praha: Mladá fronta; 2008.
10. Matsunaga K, Katoh N, Fuieda S, et al. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergology International.* 2020;69:187-196.
11. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335-2348.
12. Wang C, Kraus Ch, Patel K, et al. Real-world experience of dupilumab treatment for atopic dermatitis in adults: a retrospective analysis of patients' records. *International Journal of Dermatology.* 2020;59(2):253-256. doi: 10.1111/ijd.14573. Epub 2019 Jul 8.