

Závažná forma atopické dermatitidy – úspěšná léčba abrocitinibem

MUDr. Michaela Chmelíková, MUDr. Milena Tánczosová, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Atopická dermatitida je chronické zánětlivé onemocnění kůže, které postihuje děti i dospělé. Vyznačuje se intenzivním svěděním, zarudnutím a šupinatěním kůže. Patogeneze atopické dermatitidy zahrnuje složité interakce mezi genetickými, imunologickými a environmentálními faktory. Inhibitory JAK jsou novou třídou léků, které se zaměřují na signální dráhu Janus kinázy (JAK), která hraje klíčovou roli v patogenezi atopické dermatitidy. Bylo prokázáno, že inhibitory JAK účinně snižují zánět u různých zánětlivých onemocnění, včetně atopické dermatitidy.

Klíčová slova: atopická dermatitida, systémová terapie, abrocitinib, mechanismus účinku.

Severe form of atopic dermatitis – Successful treatment with abrocitinib

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease that affects both children and adults. It is characterized by intense itching, redness, and scaling of the skin. The pathogenesis of atopic dermatitis involves complex interactions between genetic, immunological, and environmental factors.

JAK inhibitors are a new class of drugs that target the Janus kinase (JAK) signaling pathway, which plays a key role in the pathogenesis of atopic dermatitis. JAK inhibitors have been shown to effectively reduce inflammation in a variety of inflammatory diseases, including atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, systemic treatment, abrocitinib, mechanism of action.

Úvod

Atopická dermatitida (AD) je multifaktoriální, chronické, zánětlivé a neinfekční onemocnění kůže, kterého základní charakteristickou triádu tvoří dermatitida, xeróza a úporný pruritus. Patří proto mezi onemocnění s významným negativním dopadem na kvalitu života. V dospělosti postihuje mezi 1–3 % světové populace, v dětském věku dokonce 15–20 % (1). Pro onemocnění je charakteristický začátek projevů v dětství, mnohdy doprovázený rozvojem polyvalentních alergií, alergické rhinitidy a astmatu.

U většiny případů se atopická dermatitida manifestuje v prvních třech letech života, kdy u 70 % případů dojde před dosažením do-

spělosti k úplné spontánní remisi a u zbylých naopak onemocnění přetrvává do dospělosti většinou ve formě remisí a relapsů (2).

Mezi základní klinické příznaky AD patří erytém, edém, papuly, lichenifikace, exkoriace, mokvání a vznik krust. Pruritus je klíčovým a dominantním rysem AD a generuje komorbidity, jako je ztráta spánku a psychická úzkost, a vytváří tak nepřetržitou zátěž pro pacienty, rodiče a ostatní členy rodiny.

Patofyziologie AD není stále zcela objasněna, i dnes se opíráme o 2 hypotézy týkající se vzniku zánětu, který vede k rozvoji tohoto onemocnění. Dle první hypotézy není imunitní systém pacienta správně stimulován, Th1 lymfocyty jsou upozaděny. Zůstává proto

v převaze exprese Th2 lymfocytů, tedy i IL-4 a IL-13, které jsou patognomické pro atopickou dermatitidu. Dochází ke vzniku alergického zánětu a sekundárně hraje roli porušení epiteliální funkce. Základem druhé hypotézy je porucha kožní bariéry, která vede k imunologické dysregulaci a následně ke vzniku zánětu (2, 3).

K základním principům terapie u pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou patří terapie kombinována s cílem zrychlit dosažení remise a omezit nežádoucí účinky léčby. V zásadě máme k dispozici dvě základní způsoby terapie: lokální a systémovou. Mezi varianty lokální terapie patří kortikosteroidy či topické imunomodulátory (tacrolimus, pimekrolimus), vždy v kombina-

ci s emoliens. Ke konvenčním systémovým léčebným postupům užívaných v současné době řadíme fototerapii UVB 311 nm, systémovým lékem první volby je cyklosporin. Dále off-label terapie nabízí využití i jiných imunosupresiv (systémové kortikoidy, methotrexát, azathioprin nebo jako alternativa mykofenolát mofetil). K dispozici máme již nyní i cílenou biologickou léčbu dupilumabem či cílenou léčbu malými molekulami, inhibitory janus kináz.

Popis případu

Naším pacientem je 36letý pacient, nekuřák, s těžkou formou atopické dermatitidy, kterou trpí od dětství. Pacient pozoroval období remise v průběhu puberty až do svých 32 let.

V osobní anamnéze má pacient familiární hypercholesterolemii na terapii statiny, z atopických komorbidit alergie na prach, pyl a roztoče, dále asthma bronchiale na terapii a oftalmologické komplikace – recidivující keratokonjunktivitidy.

Na naši kliniku se dostavil pro zhoršení dermatitidy a úporný pruritus. V minulosti byl léčen lokálními kortikosteroidy i lokálními inhibitory kalcineurinu, opakovaně mu byly aplikovány parenterálně kortikoidy vždy pouze s přechodným efektem. Na jiném pracovišti mu byl nasazen celkově prednison v dávce 20 mg/d, který užíval přes rok bez uspokojivého efektu.

Na naší klinice jsme mu nasadili cyklosporin, který užíval 7 měsíců. Ze začátku byl efekt výborný, poté však postupně došlo ke generalizaci projevů a i přes maximální dávky cyklosporinu 5 mg/kg/den byla terapie bez výraznějšího efektu. Nově si pacient stěžoval i na bolesti břicha, únavu, hyperplazii dásní a v neposlední řadě měl pacient po navýšení dávek tranzitní elevaci renálních parametrů. Pacienta jsme proto indikovali k nasazení dupilumabu – toho času jediné schválené moderní terapie AD. Terapie dupilumabem byla bez výraznějšího efektu, pacienta stále trápil úporný pruritus, poruchy spánku, na integumentu byly patrné generalizované projevy atopické dermatitidy. Pacienta stav výrazně obtěžoval po fyzické i psychické stránce.

Jelikož pacientovi selhala i moderní biologická léčba, stal se vhodným kandidátem k zahájení terapie JAK-inhibitorem – abrocitinibem.

Terapie byla zahájena ve standardním dávkovacím schématu – 200 mg perorálně jedenkrát denně, vstupně měl EASI 30,8, DLQI 14 a NRS pruritus 7 (Obr. 1). Dle pacienta byl efekt znatelný již po 48 hodinách po užití první tablety abrocitinibu, kdy cítil kompletní úlevu a pruritus vymizel. Pacient přišel na první kontrolu po 4 týdnech a došlo k výraznému klinickému zlepšení projevů atopického ekzému (Obr. 2). EASI skóre bylo 0,4, DLQI 0 a NRS pruritus 0. Nyní pacient nadále pokračuje v terapii, užívá abrocitinib již 8 měsíců, efekt léčby nadále přetrvává, dobře ji toleruje, cítí se výborně. Dle pacienta jeho kvalita života nebyla nikdy na tak dobré úrovni, jako při terapii abrocitinibem. Lokální kortikosteroidy již neaplikuje. Žádné vedlejší účinky jsme nezpozorovali.

Diskuze

Ačkoliv atopická dermatitida není život ohrožující onemocnění, značně negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů. Patří mezi nejčastější chronické zánětlivé dermatózy neinfekčního charakteru a její léčba ale i patogeneze je stále předmětem výzkumu. Cílem léčby atopické dermatitidy je dosažení dlouhodobé remise s minimálním množstvím nežádoucích účinků podávaných léčiv. Léčba je dlouhodobá a vyžaduje dobrou vzájemnou spolupráci lékaře a pacienta. Atopickou dermatitidu můžeme dle tíže onemocnění léčit lokálními přípravky či,

v těžších případech, kombinací s celkově podávanými preparáty.

Jedinou schválenou celkovou léčbou atopické dermatitidy je cyklosporin (2). Při jeho užívání pozorujeme rychlý nástup účinku, avšak v praxi se setkáváme s možnými vedlejšími účinky (např. infekční komplikace, dekompenzace arteriální hypertenze, nauzea, elevace renálních parametrů aj.), celková doba nepřetržitého podávání by neměla překročit dva roky (2, 3). Další, off-label, možností v terapii je metotrexát, mykofenolát mofetil či azathioprin.

I přesto, že konvenční imunosupresivní terapie vykazují účinnost při AD, jejich rutinní použití je omezeno často neadekvátním efektem na onemocnění a četnými vedlejšími účinky.

Na základě intenzivního výzkumu a díky lepšímu porozumění etiopatogeneze AD máme k dispozici nejen konvenční imunosupresivní systémovou terapii, ale nově i cílenou léčbu malými molekulami a cílenou biologickou terapii dupilumabem, které prokázaly významné snížení klinické závažnosti s dobrým bezpečnostním profilem.

První schválené biologikum v léčbě AD je již zmíněný dupilumab, lidská monoklonální protilátka proti alfa řetězci receptoru interleukinu (IL) 4, který blokuje signální dráhy IL-4 a IL-13. Indukční dávka dupilumabu u dospělých pacientů spočívá v subkutánní aplikaci 600 mg (dvě injekce po 300 mg) v 0. týdnu a dále pak následuje udržovací dávka 300 mg každé 2 týdny (5).

Obr. 1. Stav před nasazením abrocitinibu



Obr. 2. Stav po 4 týdnech užívání abrocitinibu



U některých pacientů se efekt bohužel nedostaví či s postupem času dochází ke ztrátě léčebného účinku. Proto další variantou v léčbě středně těžké a těžké AD jsou systémové inhibitory Janus kináz (JAK). Janus kinázy jsou skupinou intracelulárních receptorů, které zprostředkovávají signalizaci cytokinů a některých hormonů. Jejich zvýšená aktivita je přítomna u mnoha zánětlivých onemocnění včetně atopické dermatitidy (6). Mezi JAK inhibitory schválené pro léčbu AD patří baricitinib (inhibitor JAK1/2), upadacitinib a abrocitinib (inhibitor JAK1).

Abrocitinib, firemním názvem Cibirgo, reverzibilně a selektivně inhibuje JAK1 uvnitř buňky, díky tomu dochází ke snížení tvorby prozánětlivých cytokinů (IL-4, IL-13, IL-22,

IL-31 aj.) účastnících se patogeneze atopického ekzému. Výhodou selektivní inhibice JAK1 je snížení rizika neutropenie či anémie na rozdíl od léčiv, která blokují i ostatní JAK inhibitory (7).

Abrocitinib je charakteristický rychlým nástupem účinku a perorálním podáváním, je tedy příjemnou variantou i pro pacienty, kteří nejsou ochotni si aplikovat injekce (8). V registračních studiích MONO-1 a MONO-2 a také v kombinované terapii ve studii COMPARE dobrá (8) u pacientů se středně těžkou a těžkou atopickou dermatitidou byl pozorován velmi uspokojivý efekt, došlo nejen ke zlepšení klinického obrazu atopické dermatitidy ale i k prokazatelnému snížení pruritu, léčba abrocitinibem byla dobře tolerována.

Celkově představují inhibitory JAK slibnou novou možnost léčby atopické dermatitidy, ale k plnému pochopení jejich bezpečnosti a účinnosti jsou zapotřebí další studie z reálné klinické praxe.

Závěr

Prezentovaná kazuistika ukazuje, že terapie těžké formy atopické dermatitidy zůstává, i přes neustálý výzkum nových léčiv, náročná a průběh samotného onemocnění je nevyzpytatelný. Popis případu našeho pacienta demonstruje, že i po selhání biologické léčby je pro pacienty nová naděje ve formě cílené léčby malými molekulami nejen s rychlým nástupem účinku ale i dobrým bezpečnostním profilem.

LITERATURA

1. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66:8-16.
2. Tánczosová M. Závažné formy atopické dermatitidy – aktuální stav, možnosti a perspektivy terapie v České republice. *Farmakoterapeutická revue.* 2020;5(3):256-262.
3. Ciclosporin – souhrn údajů o přípravku [Internet]. Available from: www.sukl.cz.
4. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:4130.
5. Dupixent – souhrn údajů o přípravku [Internet]. Available from: www.sukl.cz.
6. Nakashima, Chisa et al. "Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors." *Allergology international*; official journal of the Japanese Society of Allergology. 2022;71(1):40-46.
7. Samuel C, Cornman H, Kambala A, Kwatra SG. A Review on the Safety of Using JAK Inhibitors in Dermatology: Clinical and Laboratory Monitoring. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(3):729-749.
8. Cibirgo – souhrn údajů o přípravku [Internet]. Available from: www.sukl.cz.