

НОВИ ПОДХОДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ

Атопичният дерматит (АД) е хронично мултифакторно кожно заболяване, което напоследък е обект на огромни обеми фундаментални научни, клинични и епидемиологични изследвания. В момента текат десетки клинични проучвания за доказване на ефективността и безопасността на нови препарати за терапията на АД, като през последните две години бяха регистрирани няколко молекули с много обещаващ профил.

Новите терапии са насочени към специфични молекули, които участват в патофизиологията на атопичния дерматит. Те модулират специфични възпалителни пътища, което се очаква да доведе до появата на персонализирани, специфични терапии на атопичен дерматит.

С бързата поява на нови терапии, някои от които скоро ще бъдат достъпни по НЗОК, дерматолози, алерголози и ОПЛ се нуждаят от повече информация, за да могат да позиционират тези лечения в практиката и да насочат подходящите пациенти към терапия.

В този преглед ние обобщаваме патогенезата, настоящите лечения и обсъждаме най-новите моноклонални антитела и локални и перорални инхибитори на Janus Kinase (JAK) като авангардна терапия за АД.



Въведение

г-р Ана Битолска,
г-р Валерия
Матеева

Категория по
дерматология
и венерология,
Медицински
факултет,
МУ-София

Атопичният дерматит (АД, атопична екзема) е хронично-рецидивиращо възпалително мултифакторно кожно заболяване. Атопичният дерматит е резултат от взаимодействието на нарушения в имунната система, специфичен генетичен терени фактори на околната среда. Нарушаването на епидермалната бариера често играе първоначална роля в началото на заболяването.

Клинична картина

АД се характеризира с клинични приз-

наци на еритем, едем, ексориации, лихенификации, изразена ксероза и особено при кърмачета и при остри обостряния – подмокряне и сълзене^[1]. Пруритусът е основният субективен симптом, често свързан с болка в кожата и нарушение на съня^[2,3]. Към по-общото понятие „атопия“ се включват и свързаните с АД състояния като астма и алергичен риноконюнктивит. Освен тях, коморбидностите при АД включват и неатопични такива като напр. тревожност/депресия, кожни и некожни инфекции, кардиоометаболитно заболяване^[4,6].

Атопичните и неатопични коморбидности могат да окажат значи-

телно влияние върху качеството на живот на пациентите с АД или техните близки (при АД в детска възраст).

Разбирането на патогенезата на АД е важно при генерирането на възможности за лечение, особено такива като биологични агенти, които могат да се насочат към специфичен имунен път.

Патофизиология

Счита се, че АД е предимно Т-клетъчно заболяване; с доминантен Т-хелперен тип 2 (Th2) имунен от-

говор, с повишени нива на IL-4, IL-13, IL-31 и хемокинов лиганд 18 (CCL18) и допълнително активиране на Th22, Th17/IL-23 и Th1 цитокини пътища^[7]. Показано е, че нивата на тези цитокини в лезиите на АД са значително повишени в сравнение със здравата кожа^[6]. Цитокините IL-4 и IL-13 се произвеждат от Th2 клетки и играят ключова роля в патогенезата на АД заедно със свръхпроизводството на имуноглобулин IgE^[8-10].

Филагрин (FLG), лорикрин и инволукрин са понижени при пациенти с АД както в лезионална, така и в нелезионална кожа, което обуславя една несъвършена кожна бариера. През нея проникват алергени и антигени, което води до сенсibiliзация и до суперпониране на кожни инфекции^[6,7].

Американската академия по дерматология (AAD) е създала прости диагностични критерии въз основа на симптомите при atopичен дерматит. Основните критерии включват сърбеж и екзема. Като допълнителни характеристики се наблюдават ранната възрастова поява, ксероза, както и atopия (лична или семейна анамнеза; реактивност към имуноглобулин E).

Конвенционална терапия на АД

Терапията на АД зависи от тежестта на заболяването.

Локална терапия

При леки форми на АД препоръките за терапия според консенсуса на Българското дерматологично дружество^[11] и на AAD включват използването на локални кортикостероиди за лечение от първа линия при

рецидив и обостряне. Пимекролимус и такролимус са локални калциневриннови инхибитори, които могат да се използват заедно с локални кортикостероиди като лечение от първа линия. Поддържащата терапия се състои от употреба на емолиенти и хигиена с почистващи препарати без сапун.

Фототерапия

Ултравиолетовата фототерапия (NB-UVB) е безопасно и ефективно лечение за умерен до тежък atopичен дерматит, когато лечението от първа линия не е достатъчно. Фототерапията е ефикасно лечение на АД и е доказано, че намалява нивата на възпалителните клетки в кожата, намалява епидермалната хиперплазия и намалява удебеляването на роговия слой, като по този начин подобрява кожната бариера и противодейства на навлизането на външни антигени и инфекции със *S. aureus*^[5,11].

Системна терапия

Антистафилококовите антибиотици са ефективни при лечението на вторични кожни инфекции. Пероралните антихистамини не се препоръчват, защото не намаляват сърбежа^[8].

Системните кортикостероиди са единственият одобрен от FDA орален имunosупресор за умерена до тежка АД. Тяжната продължителна употреба не се препоръчва, тъй като се има предвид рискът от рибавунд ефект и влошаване на заболяването при прекъсване и системни странични ефекти, свързани с хроничната употреба^[7].

Некортикостероидните имunosупресивни агенти, включително циклоспорин, метотрексат, микофенолат и азатиоприн, се използват не по предназначение (off-label) за лече-

ние на АД. Непостоянната им ефикасност заедно с рисковете, свързани със системната имunosупресия и необходимостта от често лабораторно наблюдение, ограничават употребата им^[7].

По-нови лекарства, одобрени от Американската администрация по храните и лекарствата (FDA), като Crisaborole и Dupilumab, са ефективни при лечението на atopичен дерматит, но са недостъпни за пациентите в България.

Моноклонални антитела (биологични продукти)

Dupilumab е първата одобрена за употреба, напълно хуманизирана, mAb биологична терапия, която се свързва с IL-4 рецептор α (IL-4R α) и блокира IL-4 и IL-13 сигнализацията. Одобрена е от FDA през март 2017 г. за умерена до тежка АД при възрастни ≥ 18 години. Впоследствие *Dupilumab* е одобрен от FDA и за умерена до тежка АД при юноши на възраст ≥ 12 години (март 2019 г.) и за деца на възраст ≥ 6 год. (май 2020 г.), с допълнителни показания за умерена до тежка астма и хроничен риносинусит с назална полипоза. *Dupilumab* е показал отлична ефикасност в множество клинични проучвания и възрастови групи, заедно с благоприятен профил на безопасност. Нежеланите реакции се състоят главно от реакции на мястото на инжектиране и лек до умерен, обратим конюнктивит, като не е необходимо рутинно лабораторно наблюдение^[9,10,12,13].

Lebricizumab и *Tolocinumab* са хуманизираны моноклоналны антитела, антагонисти на IL-13, със значителна ефикасност при умерен до тежък atopичен дерматит. Проучванията потвърждават ефекта им при лече-

ние на АД във фаза III или IIb клинични изпитвания^[14].

Apremilast е перорален PDE4 инхибитор, одобрен за ХОББ, псориазис, артрит и плакетен псориазис. Пилотно проучване при възрастни пациенти с АД разкрива значително намаляване на сърбежа и подобряване на качеството на живот^[15].

Nemolizumab е моноклонално анти тяло, антагонист на IL-31 рецептора. Фаза IIa, плацебо-контролирано проучване, оценяващо безопасността и ефикасността при пациенти с лека до тежка АД, съобщава за значителен ефект върху симптомите на АД. Докладва се забележимо облекчение на сърбежа, което е дозозависимо^[17].

Omalizumab е рекомбинантно хуманизирано моноклонално IgE анти тяло и е одобрен от FDA за лечение на алергична астма и уртикария^[18]. Това е производно на моноклонално мише анти тяло, което е хуманизирано. Лекарството ограничава дегрануацията на мастоцитите и освобождаването на възпалителни медиатори. Анти-IgE лекарствата ще намалят нивата на IgE при пациенти с тежка екзема, облекчавайки симптомите^[19].

Tocilizumab е използвано хуманизирано моноклонално анти тяло срещу IL-6 рецептора, което е одобрено за лечение на ревматоиден артрит. Текущи изследвания демонстрират ролята на блокадата на IL-6-рецептора при пациенти с АД^[20].

Tralocinumab блокира интерлевкин-13. IL-13 е ключов цитокин, участващ в патофизиологията на няколко atopични заболявания^[8]. IL-13-медиурано сигнализиране се уницира чрез свързване с IL13Ra1, който след това набира IL-4Ra, за да образува хе-

теродимерен рецепторен комплекс. IL-13 също се свързва с IL-13Ra2, за който се смята, че функционира като рецептор за примамка. IL-13-неутрализиращите антители пречат на IL-13 свързването с IL-13Ra1, IL-4Ra и/или IL-13Ra2. *Tralocinumab* е човешко рекомбинантно IgG4 mAb, което се свързва с IL-13 и блокира взаимодействието със cIL-13 рецептору^[21].

Fezacinumab Т-хелперни-17, Т-хелперни-22 пътища, интерлевкин-12 и интерлевкин IL23. АД е основно заболяване на активиране на TH2, но активирането на други Т-хелперни клетки е променливо и се открива в други популации на АД. Активирането на пътя на TH1 се увеличава при някои възрастни с хроничен АД и ниски нива на активиране също се съобщават при остри лезии и при някои с ранно начало на АД при деца^[22].

Малки молекули (small molecules)

Малките молекули блокират свързването с Janus киназен-сигнален трансдуктор и активатор на инхибитори на транскрипцията JAK-STAT.

Малки молекули за системна употреба

Abrocitinib (Cibinqo[®]) е перорален инхибитор на Janus Kinase 1 (JAK 1) за лечение на умерен до тежък АД. През септември 2021 г. *Abrocitinib* получава одобрение в Обединеното кралство и Япония за лечение на умерен до тежък АД при възрастни и юноши над 12 години, които са кандидати за системна терапия. *Abrocitinib* получава положително становище на 14 октомври 2021 г. от комитета по лекарствените продукти за човешка употреба (CHMP) на ЕМА в ЕС за ле-

чение на умерен до тежък atopичен дерматит при възрастни, които са кандидати за системна терапия. Препоръчителната доза е 100 mg или 200 mg веднъж дневно^[23-25].

Upadacitinib е орален, обратим JAK-инхибитор с малка молекула, проектиран да има повишена селективност към JAK1 в сравнение с JAK2, JAK3 и TYK2. Селективността се свързва с по-добра ефикасност и безопасност в сравнение с други, по-малко селективни JAK-инхибитори. *Upadacitinib* е одобрен в САЩ, Европейския съюз и други страни за лечение на atopичен дерматит, ревматоиден артрит и други аутоимунни заболявания^[26].

Baricitinib е перорален селективен инхибитор на Janus киназа JAK1/JAK2 инхибира няколко цитокини в патогенезата на АД, включително тимусен стромален лимфопоетин, IL-4, IL-5, IL-13, IL-22 и IL-31. Проучвания фаза II и фаза III оценяват ефикасността и безопасността на *Baricitinib* при лечението на АД и резултатите са добри, показвайки добра ефикасност и благоприятен профил на безопасност и поносимост. В края на 2020 г. ЕМА одобрява *Baricitinib* за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък atopичен дерматит, които са кандидати за системна терапия^[27,28].

Малки молекули за локална употреба

Те включват 2% локален *Tofacitinib* и 1.5% *Ruxolitinib*, които демонстрират ефикасност за намаляване на EASI и на сърбежа.

Tofacitinib е първо поколение инхибитор с малка молекула, селективен за JAK1/3. За първи път е одобрен от FDA при перорално дозиране от 5 mg (два пъти дневно) през ноември 2012

г. за лечение на възрастни с умерен до тежък ревматоиден артрит (РА), който не се повлиява от метотрексат^[29].

Одобрението на Tofacitinib се разширява и включва псориазисен артрит, улцерозен колит и ювенилен идиопатичен артрит. Tofacitinib показва ефикасност при умерен до тежък АД, с подобрение в клиничната оценка на тежестта на АД и пациентската оценка на качеството на живот^[29].

Ruxolitinib е малка молекула, инхибитор от първо поколение, селективен за JAK1/2. Първоначалното одобрение от FDA е през ноември 2011 г. за лечение на миелофиброза. На 21 септември 2021 г. е одобрен за локално приложение от FDA за лечение на лека до умерена АД. Подобряването на сърбежа също е свързано с подобро качество на живот на седмица 2. След 4-седмичния период на лечение всички пациенти преминават към 4-седмично отворено лечение с *Ruxolitinib* 1.5% крем два пъти дневно и всяка група показва допълнително подобрение в изчистването на кожата^[30,31].

Delgocitinib е JAK1/2/3 и Tyk2 (м.е. пан-JAK) инхибитор – първият в света одобрен локален JAK-инхибитор. DELGO 0.5% маз е проучен в Япония, където е одобрен за лечение на АД при възрастни (януари 2020 г.) и деца (март 2021 г., заедно с 0.25% маз)^[32].

Vreprocitinib е инхибитор на TYK2/JAK1, който показва обещаващи резултати при дерматологични състояния, включително алопеция ареата, плакатиен псориазис и atopичен дерматит, когато се прилага в перорална форма^[33]. Комбинацията от инхибиторна активност на TYK2 и JAK1 в рамките на една терапев-

тична молекула носи потенциал за инхибиране на пътята на IL-12 и IL-23^[34]. Инхибирането IL-23 намалява диференциацията на Т-хелперните (Th)17 и Th22 клетки. Това подобрява някои подтипове АД, които имат по-голяма зависимост от Th17 и Th22 пътища^[35].

Заклучение

АД е мултифакторно системно възпалително заболяване. Конвенционалните локални и системни терапии често изчерпват своя потенциал и се асоцират със странични ефекти при дългосрочно приложение. Целевите нови терапии обещава да бъдат по-ефективни и да поддържат подобрение с по-малко странични ефекти при подходяща селекция на пациентите. Страничните ефекти на „новите терапии“ са известни и ще бъдат обект на следващ обзор. ■

КНИГОПИС:

1. Yu SH, Attarian H, Zee P, Silverberg JI. Burden of sleep and fatigue in US adults with atopic dermatitis. *Dermatitis* 2016;27:50-8.
2. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Pain is a common and burdensome symptom of atopic dermatitis in United States adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2699-706.e7.
3. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121:604-12.e3.
4. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:144-51.34. Pao-Ling Lin C, Gordon S, Her MJ, Rosmarin D. A retrospective study: application site pain with the use of crisaborole, a topical phosphodiesterase 4 inhibitor. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1451-3.
5. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327-49.
6. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011;242:233-46.
7. Czarnecki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:371-9.
8. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327-349.
9. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordero KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327-49. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allergy*

10. Asthma Immunol. 2018; 121: 604-612.e3. Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, et al. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol*. 2008;126: 332-337.
11. Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1262-93.
12. www.bg-derm.org
13. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:44-56.
14. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389:2287-303.
15. Novel Targeted Biological Agents for the Treatment of Atopic Dermatitis 2021 Jul;35(4):401-415.
16. Samrao A, Berry TM, Goreski R, et al. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol*. 2012;148:890-897.
17. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;376:826-835.
18. Oldhoff JM, Darsoo U, Werfel T, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2005;60:693-696.
19. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Xolair 150 mg solution for injection in pre-filled syringe. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4725/smpc>. Accessed October 25, 2019. 0
20. Navarini AA, French LE, Hofbauer GF. Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1128-1130.
21. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:826-835
22. Guttman-Yassky E, Khattri S, Brunner PM, et al. A pathogenic role for Th22/IL-22 in atopic dermatitis is established by a placebo-controlled trial with an anti-IL-22/ILV-094 mAb [abstract]. *J Invest Dermatol* 2017;137(suppl):S53. 22. Agency MHPR. Abrocitinib (CIBINQO®): 50mg film-coated tablets: summary of product characteristics. 2021.
23. <https://mhrproducts4853.blob.core.windows.net/docs/3b68809595392199c87a314cd40e80146a1a36b>. Accessed 13 Sept 2021.
24. Agency MHPR. Abrocitinib (CIBINQO®): 100mg film-coated tablets: summary of product characteristics. 2021. <https://mhrproducts4853.blob.core.windows.net/docs/cec4db859d0f798599d52dd5d1877ad972e29>. Accessed 13 Sept 2021.
25. Agency MHPR. Abrocitinib (CIBINQO®): 200mg film-coated tablets: summary of product characteristics. 2021.
26. Parmentier JM, Voss J, Graf C, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018;2:23. doi:10.1186/s41927-018-0031-x
27. Fridman JS, Scherle PA, Collins R, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010;184(9):5298-5307. doi:10.4049/jimmunol.0902819PubMedGoogle ScholarCrossref
28. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-862. doi:10.1038/nrd.2017.201PubMedGoogle ScholarCrossref
29. Fensø Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113:651-7.
30. Kim BS, Howell MD, Sun K, Papp K, Nasir A, Kuligowski ME. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):572-582.
31. Papp K, Szepletowski JC, Kirck L, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):863-872.
32. Japan Tobacco. JT Receives manufacturing and marketing approval of CORETIM® 724 ointment 0.5% for the treatment of atopic dermatitis in Japan. January 23, 2020. | Available 725 from https://www.jt.com/media/news/2020/pdf/20200123_E01.pdf. Last accessed May 15, 726 2021.
33. Fensø Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113:651-7. me A, Ambler CM, Arnold E et al. Design and optimization of a series of 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrimidin-2-amines: dual inhibitors of TYK2 and JAK1. *Bioorg Med Chem* 2020; 28:115481.
34. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E et al. A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and broprocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85: 379-87.
35. Forman SB, Pariser DM, Poulin Y et al. TYK2/JAK1 inhibitor PF-06700841 in patients with plaque psoriasis: phase Ila, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2020; 140:2359-70 e5.
36. Sohn SJ, Barrett K, Van Abbema A et al. A restricted role for TYK2 catalytic activity in human cytokine responses revealed by novel TYK2-selective inhibitors. *J Immunol* 2013; 191: 2205-16.