

Az atópiás dermatitis új terápiás lehetőségei

New therapies in atopic dermatitis

STEUER-HAJDU KRISZTINA DR.^{1,2} SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Bőrgyógyászati
Allergológiai Tanszék^{1,2}

ÖSSZEFOGLALÁS

Az atópiás dermatitis (AD) az egyik leggyakoribb gyulladásos bőrbetegség, ennek ellenére a pathomechanizmusa még ma sem pontosan ismert. Az utóbbi évek kutatásai segítségével egyre jobban megértettük a betegséget, ezzel egy időben pedig az AD-es betegekre specifikusan kifejlesztett terápiás lehetőségek is megjelentek. Az összefoglalóban a szerzők részletezik a hazánkban ma elérhető, új terápiás lehetőségeket, úgy, mint a dupilumabot és a baricitinibet. Ezen kívül a jelenleg klinikai vizsgálatok alatt álló terápiákat is ismerteti a közlemény a biológiai terápiáktól, kis molekulású gyógyszereken át, a helyi kezeléseket valamint a viszketéscsökkentést is.

Kulcsszavak:

**atópiás dermatitis – biológiai terápia –
Janus kináz gátlók**

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common inflammatory skin diseases. Despite of this, the pathomechanism of the disease is still not fully understood. In recent years, several scientific results led to the better understanding of the disease. Meantime, new therapeutical options have emerged which were developed specifically for AD patients. In this manuscript new therapies, namely dupilumab and baricitinib, which are already licenced in Hungary, are reviewed. A detailed description of therapies e.g. biological therapy, small molecular weight drugs, topical therapy and antipruritics which are currently in clinical research have been also summarized.

Key words:

**atopic dermatitis – biological therapy –
Janus kinase inhibitors**

Az atópiás dermatitist (AD) az egyik leggyakoribb, súlyos formájában nagymértékű életminőség romlással járó immunológiai bőrbetegségként ismerjük, mégis évekig-évtizedekig a terápiás lehetőségeink limitáltak voltak. A betegség kiterjedt formájában hazánkban a rövidtávon adható szisztémás kortikoszteroid terápian kívül csak a ciklosporin A volt törzskönyvezve. Off-label terápiaként az általános immunszuppresszív szereket, mint a metotrexát, az azathioprin használhattuk, de specifikusan a betegségre kifejlesztett terápia nem létezett. Ennek oka lehetett komplex pathomechanizmusa, melyet csak az utóbbi évek kutatásainak köszönhetően tudtunk egyre jobban megérteni. Így kerülhetett engedélyezésre AD-ben az első törzskönyvezett biológiai terápia, a dupilumab, majd az első szisztémás JAK gátló baricitinib és várhatóan a közeljövőben további AD specifikus terápiák lesznek befogadva a biztosítók által mind nemzetközi, mind hazai szinten. A szerzők célja bemutatni az AD pathomechanizmusának rövid leírásán keresztül az új, klinikai vizsgálatok alatt álló terápiás lehetőségeket.

Az atópiás dermatitis pathomechanizmusa

Az AD kialakulásában szerepet játszik a bőr barrier károsodása, immunológiai folyamatok, környezeti és genetikai tényezők.

A legerőteljesebb genetikai predisponáló faktor („signature mutation”) az AD kialakulására a filaggrin fehérje génjében létrejövő funkció vesztő mutáció, mely az AD betegek esetében kb. 10-40%-ban kimutatható és csökkent filaggrin termelést, károsodott permeabilitási bőr barrieret eredményez (1, 2). Teljes genom asszociációs vizsgálatok során 31 további gén lokuszt találtak, melyek szintén szerepet játszhatnak az AD kialakulásában (3). Ezen lokuszok felelősek további bőr barrier fehérjék kifejeződéséért is, valamint az immunregulációban szerepet játszó molekulákért.

A bőr barrier károsodása kulcsfontosságú az AD kialakulásában. A fizikokémiai bőrbarrier, ezen belül is a cornified envelope (corneocyta körülvevő fehérjékből és lipidekből álló burok) fontos alkotófehérjéje a filaggrin, melynek degradációs termékei számos feladattal rendelkeznek a természetes hidratáló faktor kialakításától,

a bőr pH-jának fenntartásán, antimikrobiális hatásán át akár a fényvédelemig. A filaggrin fehérje hiánya vagy csökkent termelődése súlyos barrierkárosodáshoz vezet, de más barriert felépítő struktúrák (cornified envelope további fehérjei, lipidjei, adherens junkciók) öröklött kóros mennyisége vagy működése is fontos szerepet játszhat (4). A bőr barrier károsodás azonban nem csupán genetikai alapon jöhet létre. A Th2 citokinek önmagukban is képesek ezt előidézni, de a bőrre kerülő irritánsok, allergének, fertőző ágensek (*Staphylococcus aureus*), detergenssek szintén képesek a működését jelentősen csökkenteni (5).

A barrier bármilyen okból kialakult károsodása a keratinocyták immunológiai funkcióinak aktiválódását eredményezi és olyan fehérjéket, ún. alarminokat termelnek, mint a thymic stromal lymphopoetin (TSLP), interleukin (IL)-1 β , IL-25 vagy IL-33. Az alarminok aktiválják a dermisben lévő rezidens 2-es típusú innate lymphoid sejteket, közvetlenül az adaptív Th2 sejteket, valamint a dermális dendritikus sejteket, melyek további Th2 limfocita differenciációt és érését indítanak el. A Th2 sejtek erősen gyulladásos potenciálú citokineket termelnek (IL-4, IL-5, IL-13), melyek feljutva az epidermisbe tovább károsítják a bőr barriert, és további alarmin termelődéshez vezetnek. Így kialakul egy nehezen kontrollálható circulus vitiosus, amelyben az epidermális barrier és a dermális innate és adaptív immun sejtek kölcsönösen és folyamatosan aktiválják egymást. A Th2 sejtek kiemelkedően fontos további mediátora az IL-31 citokin, melynek viszketésben betöltött vezető szerepét magyar kutatók részvételével tárták fel a közelmúltban (6).

A Th2 sejtek mellett a gyulladásos infiltrációban nagy arányban jelennek meg Th22 sejtek, az általuk termelt IL-22 az epidermalis hyperplasia kialakulását fokozza. Kisebb mértékben Th1 és Th17 sejtek is részt vesznek a gyulladás kialakításában.

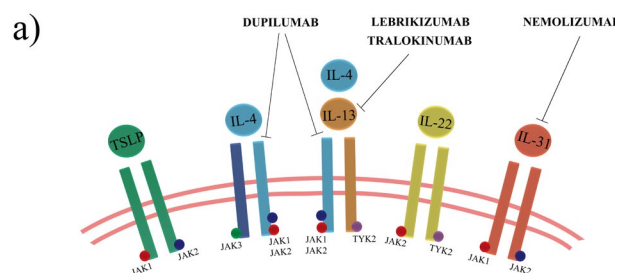
Az AD-s betegeknek talán az egyik legfőbb panasz a viszketés. A viszketés kialakulása AD-ben nagyon komplex. A hisztamin az egyik legtöbbet vizsgált pruritogén, mely a hízósejtekből és basophil sejtekből felszabadulva H1, H4 receptorokat, valamint a TRPV1 (vanilloid receptor 1) csatornát aktiválja. A hisztamin szerepe és az antihisztaminok hatásossága azonban AD-ben nem igazolt (7). Ezzel szemben a Th2 citokinek, mint az IL-4, IL-13, TSLP, IL-31 részt vesznek a viszketés kialakulásában és a krónikus pruritus kialakulásában is (8). Az IL-31-ről kimutatták, hogy közvetlenül képes stimulálni az idegsejteken lévő a TRPV1 vagy TRPA1 csatornát, ezzel előidézve a viszketést AD-ben (9). Az AD-ben kialakuló T sejt vezényelt gyulladás során számos további sejt is aktiválódik, ezek közül az egyik legfontosabbak az eozinofil sejtek. Az eozinofil sejtek aktivációjában, érésében szerepet játszó egyik legfontosabb citokin az IL-5, melyet a Th2 limfociták képesek termelni. Az eozinofilek számos kemoattraktáns és citokin termelésük révén még több limfocitát képesek a gyulladás helyére vonzani, szerepük van a gyulladás krónikussá válásában is (10). A keratinocyták által termelt korábban említett alarminok közül az IL-33 képes további

gyulladásos sejteket aktiválni, mint a hízósejtek, bazofil granulociták és 2-es típusú innate lymphoid sejtek, mely utóbbiak IL-4/IL-13 citokinek termelése révén segítik elő az AD-ben jellegzetes gyulladás kialakulását (11). A hízósejtek TNF-alpha, IL-4, IL-13 termelésen keresztül képesek indukálni az endothel sejteken adhéziós molekulák expresszióját, ezzel a leukociták toborzását. Elősegítik a naiv T sejtek differenciációját is, valamint a B sejt érésében és IgE szintézisében is szerepet játszanak (10).

Biológiai terápiák

Dupilumab

Az első, FDA által AD-ben elfogadott biológiai terápia a dupilumab volt. Hazánkban egyedi méltányossági kérelemmel 12 éven felüli közép-súlyos, súlyos AD betegeknek adható, amennyiben a korábbi szisztémás terápiák nem voltak kellően hatásosak vagy kontraindikáltak az adott beteg esetében. 2020. májusban az FDA már 6 éven felüli közép-súlyos, súlyos AD-ben szenvedő gyermekeknél is engedélyezte a szert, 6 hónapos kortól fázis 3-as vizsgálat jelenleg folyamatban van. A dupilumab az IL4 receptor alfa (IL4R α) alegységéhez kötődve gátolja az IL-4 és az IL-13 által kiváltott gyulladásos jelátviteli útvonalat. (1.a ábra)



b)

		JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	SYK
Abrocitinib	orális	X				
Upadacitinib	orális	X				
Baricitinib	orális	X	X			
Ruxolitinib	topikális	X	X			
Tofacitinib	topikális	X	X	X		
Delgocitinib	topikális	X	X	X	X	
Gusacitinib	orális	X	X	X	X	X

1.a ábra

Az atópiás dermatitisben szerepet játszó citokin receptorok, azokhoz kapcsolódó JAK, valamint citokinreceptor vagy interleukin gátló biológikumok.

1.b ábra

Orális és topikális JAK gátlók szelektivitása.

IL: interleukin, JAK: janus kináz, TSLP: thymic stromal lymphopoetin, TYK: tirozin kináz, SYK: spleen tirozin kináz

Gyógyszer neve	Közölt klinikai fázis	Lokális kortikoszteroid megengedett	Eredmények	Engedélyezés
Biológiai terápiák				
Dupilumab	Fázis 3	Megengedett	EASI75 javulás 2 hetente 300mg: 69% Placebo: 23%	Magyarországon engedélyezett
Lebrikizumab	Fázis 2	Nem megengedett	EASI75 javulás 125mg 4 hetente: 43,3% 250mg 4 hetente: 56,1% 250mg 2 hetente: 60,6% Placebo: 24,3%	Nem engedélyezett
Tralokinumab	Fázis 3	Nem megengedett	EASI75 javulás 2 hetente 300mg: 25%, 33,2% Placebo: 12,7%, 11,4%	Nem engedélyezett
JAK gátlók				
Baricitinib	Fázis 3	Megengedett (BREEZE-AD7)	EASI75 javulás 4mg: 48% Placebo: 23%	Magyarországon engedélyezett
Abrocitinib	Fázis 3	Nem megengedett	EASI75 javulás 100mg: 40% 200mg: 63% Placebo: 12%	Nem engedélyezett
Upadacitinib	Fázis 3	Megengedett	EASI75 javulás 15mg: 64,6% 30mg: 77,1% Placebo: 26,4% EASI100 javulás 30mg: 22,6% Placebo: 1,3%	Nem engedélyezett
Viszketés csökkentés				
Nemolizumab	Fázis 3	Megengedett	Pruritus VAS javulás 4 hetente 60mg: 42,8% Placebo: 21,4% Átlagos EASI javulás 4 hetente 60mg: -45,9% Placebo: -33,2%	Nem engedélyezett
PAC-14028	Fázis 2	Nem megengedett	Pruritus VAS javulás 1%: -2,7 Placebo: -1,8 EASI75 javulás 1%: 40% Placebo: 25%	Nem engedélyezett
Lokális terápiák				
Crisaborole	Fázis 3	Nem megengedett	IGA 1/0 2%: 32,8%, 31,4% Placebo: 25,4%, 18%	EU-ban engedélyezett
Tofacitinib	Fázis 2a	Nem megengedett	Átlagos EASI javulás 2%: -81,7% Placebo: -29,9%	Nem engedélyezett
Ruxolitinib	Fázis 3	Nem megengedett	EASI75 javulás 0,75%: 56%, 51,5% 1,5%: 62,1%, 61,8% Placebo: 24,6%, 14,4%	Nem engedélyezett
Delgocitinib	Fázis 3	Nem megengedett	EASI75 javulás 0,5%: 26,4% Placebo: 5,8%	Japánban engedélyezett
Tapinarof	Fázis 2	Nem megengedett	EASI75 javulás 1% napi kétszer: 60% Placebo: 25%	Nem engedélyezett

1.táblázat

Már engedélyezett és folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban szereplő biológiai terápiás szerek, JAK gátlók, viszketéscsökkentők, lokális terápiák
 JAK: janus kináz, EASI: eczema area and severity index

Az adagolása felnőttek esetében 600mg kezdő dózist követően 2 hetente 300mg, gyermekek esetében testsúlytól függ az adagolás.

Placebo kontrollált, multicentrikus, kettős vak parallel csoport fázis 3-as vizsgálatban (LIBERTY AD CHRONOS) 16 hét kezelést követően a 2 hetente 300mg dupilumabot és lokális kortikoszteroidot kapó betegek 39%-a érte el az IGA (Investigation Global Assessment) 0/1 (tünetmentes/alig tünetes) állapotot, szemben a placebo csoport 12%-val. Az EASI (Eczema Area and Severity Index) 75%-os javulást a 2 hetente dupilumabot kapó betegek 69%-a érte el, szemben a placebo csoport 23%-os javulásával (1. táblázat). Az egy éves eredmények szintén szignifikánsan jobb eredményeket mutattak a dupilumab terápiában részesülők csoportjában (12).

A vizsgálatok alatt tapasztalt gyakoribb mellékhatás a conjunctivitis, valamint az injekció beadás helyén keletkezett bőrreakció volt (13,14). Nagyobb kockázattal alakulhat ki szemészeti mellékhatás azon AD betegeknél, akiknél korábban is ismert volt szemészeti probléma, valamint súlyos bőrtünetei vannak és a tünetek leginkább az arcot és periorbitális régiót érintik. Amennyiben a conjunctivitis műkönyv és/vagy, kortikoszteroid tartalmú szemkészítmények használata mellett sem javul, mindenképpen javasolt szemészeti vizsgálat és a beteg közös menedzselése (15).

Lebrikizumab

A lebrikizumab a szolubilis IL-13-hoz kötődve megakadályozza annak receptorhoz kötődését és így az IL-13 receptor alfa (IL13R α) és az IL4R α heterodimerizációját, és következményes aktivációját (1.a ábra). Jelenleg a fázis 2b randomizált, kettősvak, placebo kontrollált, parallel csoport klinikai vizsgálata már befejeződött (16), fázis 3-as vizsgálata folyamatban van. A vizsgálatban a lokális gyulladáscsökkentők rendszeres használata nem volt megengedett, egyedül mentő terápiaként használhatták a részt vevők. A fázis 2-es vizsgálatban szignifikáns EASI javulás következett be dózis függő módon a lebrikizumabbal kezelt csoportokban (62-72%-os javulás) a placebohoz képest (41%). Az EASI75 javulás szintén dózisfüggő módon a betegek 43-60%-nál következett be, míg a placebo csoportban 24%-os javulás volt (1. táblázat). Mellékhatásként helyi reakció jelentkezett, valamint conjunctivitis is csak a betegek 6%-ánál alakult ki (16).

Tralokinumab

A tralokinumab szintén szelektív IL-13 citokin gátló (1.a ábra), melynek fázis 3-as vizsgálata (ECZTRA1, ECZTRA2) befejeződtek. A vizsgálatokban lokális gyulladáscsökkentőt itt sem használhattak a részt vevők. Mindkét vizsgálatban 16 hetet követően szignifikánsan több beteg érte el a tünetmentes, csaknem tünetmentes állapotot a két hetente tralokinumabbal kezelt csoportban (15,8%, 22,2%) a placebohoz viszonyítva (7,1%, 10,9%). Az EASI75 javulást is szignifikánsan több beteg érte el a kezelt csoportban (25%, 33,2%) a placebohoz viszonyítva

(12,7%, 11,4%). 52 hetes kezelést követően a két hetente kezelésben részesülők 51%-a, valamint 59%-a érte el a csaknem tünetmentes/tünetmentes állapotot (1. táblázat). Mellékhatásként conjunctivitis (10%, 5,2%) gyakrabban jelentkezett a kezelt csoportban, mely enyhe formában jelentkezett és a kezelés befejeződését követően meg is szűnt (17).

Egyéb biológiai terápiák

Más citokinek ellen, melyek szintén szerepet játszanak az AD-s bőrgyulladás kialakulásában is fejlesztettek monoklonális antitesteket. A TSLP ellenes antitest, a tezepelumab nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket, fázis 2-es vizsgálatban az EASI50 javulás tekintetében nem különbözött szignifikánsan a placebotól (18). Az IL-33 gátló REGN3500 (NCT03736967, NCT03738423), valamint az IL-5 gátló mepolizumab (NCT03055195) sem érte el az elsődleges végpontokat a klinikai vizsgálatokban, ahogy az IL-17 gátló secukinumab sem (19). Az IL-22 gátló, fezakinumab fázis 2-es vizsgálatban csak azon AD betegek esetében ért el szignifikáns SCORAD csökkenést, akik kezdeti IL-22 szintje is magas volt, így egy jól megválasztott AD szubpopulációban a későbbiekben terápiás lehetőség lehet (20).

Kis molekulású gyógyszerek

JAK gátlók

A jövő terápiái szempontjából kiemelkedő felfedezés volt, hogy számos immunmediált betegségben szerepet játszó citokin a Janus kináz (JAK)/ signal transducer and activator of transcription (STAT) jelátviteli útvonalon keresztül aktiválhatja a célsejteket (21). A JAK-ok 4 típusát különböztethetjük meg: JAK1, JAK2, JAK3, és tirozin kináz (TYK)2. A JAK-okhoz tartozó sejtfelszíni receptor aktivációjakor a kinázok dimerizálódnak, ezzel aktiválódnak és foszforilálják a hozzájuk tartozó STAT transzkripciós faktort (STAT1, STAT2, STAT3, STAT5A/B and STAT6). A foszforilált STAT-ok szintén dimerizálódva aktiválódnak, a sejtmagba vándorolnak és különböző gének átírását tudják szabályozni (22, 23). A különböző JAK párokat más és más citokinek képesek aktiválni, majd a kinázok is ettől függően foszforilálnak adott STAT-okat. A JAK2 főleg a hematopoiesisben vesz részt, a JAK3 a limfocitákon és hízósejteken expresszálódik, míg a TYK2 az IL-10, IL-12, IL-23 és IFN receptorokon keresztüli jelátvitelben játszik szerepet. A JAK1 mindhárom előbb felsorolt kinázzal képes dimert alkotni, így az előbb felsorolt jelátvitelben tud részt venni. Ebből látható, hogy az AD-ben ugyan mindegyik JAK kináz fontos, de feltehetően döntő szerepet a JAK1 játszik (24). Ezt megerősíti az, hogy az IL-4/IL-13 által aktivált útvonalban a JAK1/3 aktivációja jön létre (1.a ábra) (25). Az aktiváció hatására egy periostin nevű fehérje expressziója is megemelkedik, mely a keratinocytákra további proinflammatorikus hatást fejt ki, melyek TSLP-t kezdenek termelni. A TSLP pedig a JAK1/2 útvonalat fogja aktiválni (26).

A JAK gátlókat más szakmák már régebb óta használják, hematológiában a ruxolitinib (JAK1/2 inhibitor) myelofibrosisban és polycythaemia verában alkalmazható, míg reumatoid arthritisben a tofacitinib (JAK3 inhibitor) és a baricitinib (JAK1/2 inhibitor) engedélyezett. A JAK gátlók attól függően, hogy a négy fő JAK kináz közül hányat gátolnak, lehetnek pan JAK gátlók (delgocitinib), melyek mind a négy kinázt gátolják, valamint szelektív JAK gátlók, (pl. JAK1 gátló abrocitinib) (*1.b ábra*). A JAK kinázokon kívül a spleen tirozin kináz (SYK) is szerepet játszhat az AD kialakulásában (27). A SYK a dendritikus sejtek szabályozásában, a B limfociták és a keratinociták differenciációjának szabályozásában is részt vesz (28).

A legtöbb JAK gátlóval készült klinikai vizsgálatban nagy figyelmet fordítanak a herpes vírus fertőzések kialakulására, reaktivációjára. A vírus fertőzések elleni védekezésben főképp a Th1 sejtek, valamint a B sejtek és a veleszületett immunsejtek vesznek részt. Az ő aktivációjukat, működésüket is JAK/STAT útvonalak szabályozzák, főleg a JAK1 és JAK3 kinázok. Gátolva a két kináz működését megnő a vírus infekciók kialakulásának, valamint a vírusok reaktivációjának lehetősége (29).

Baricitinib

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2020 szeptemberétől közép-súlyos, súlyos AD-ben is engedélyezte a baricitinib használatát, így hazánkban is egyedi méltányossági kérelemmel a gyógyszer írható.

A baricitinib tehát egy JAK1/2 inhibitor, mely a JAK1 gátláson keresztül csökkenti a 2-es típusú immunmediált gyulladást (*1.b ábra*). Fázis 2-es vizsgálatokban AD-ben napi 2mg és 4mg-os dózisokban vizsgálták a baricitinib hatásosságát placebohoz viszonyítva. Mind a 2mg, mind a 4mg-os dózisban hatékonyan csökkentette a bőrtüneteket a placebohoz viszonyítva (30). Fázis 3-as vizsgálatokban (BREEZE-AD1 és 2), amelyben a betegek mentő terápiaként használhattak csak lokális kortikoszteroidot a 4mg-os karon lévő betegek EASI értéke átlagosan 59%-kal (BREEZE-AD1) vagy 55%-kal (BREEZE-AD2) javult a placebohoz viszonyítva (34,8%, 28%-os javulás) (31). Egy másik fázis 3-as vizsgálatban (BREEZE-AD7), ahol egyidejűleg lokális kortikoszteroidot is használhattak a betegek az EASI75 javulás a 4mg baricitinib terápiában részesülők 48%-ánál, míg a placebo csoportban 23%-nál volt észlelhető (*1. táblázat*) (32). Mivel a baricitinib nem csak a JAK1, hanem a JAK2 kinázt is gátolja, mely részt vesz a haemopoiesisben, így a klinikai vizsgálatokban is kiemelten figyelték az ilyen irányú mellékhatások jelentkezését. Rheumatoid arthritises betegek esetében, akik 4mg baricitinib kezelésben részesültek előfordultak thromboemboliás szövődmények (mély vénás trombózis, pulmonális embolia) (33), de az AD indikációban készült vizsgálatok esetében ilyen mellékhatást (mély vénás trombózis) csak 2 esetben tapasztaltak (30, 34). Gyakori mellékhatás volt viszont a fejfájás, tünetmentes kreatin

kináz szint, lipid szint emelkedése, valamint herpes simplex fertőzés (30, 31, 34).

A baricitinib dózisa AD-ben napi 4mg, melyet a betegség kontrolljának elérésekor 2mg-ra lehet csökkenteni. A mellékhatás profilát figyelembe véve a kontrollok alkalmával érdemes a lipid paramétereket, az abszolút neutrophil- és lymphocytaszámot, a hemoglobin szintet és a májenzim szinteket monitorozni.

Abrocitinib

Az abrocitinib egy szelektív JAK1 inhibitor, mely szelektivitásából adódóan kevésbé van hatással a hemopoiesisre, így mellékhatás profilja is kedvezőbb, mint a nem-szelektív gátlóknak (*1.b ábra*). Fázis 3-as klinikai vizsgálatok során 12 éven felüli közép-súlyos, súlyos AD betegek részesültek abrocitinib kezelésben. Lokális kortikoszteroidok, calcineurin inhibitorok használata nem volt megengedett. EASI75 javulást a 100mg-os dózisban részesülők 40%-a, a 200mg-os csoportban 63%-a érte el, szemben a placebo csoport 12%-ával (*1. táblázat*) (35). Mellékhatásként hányinger, fejfájás, nasopharyngitis, felső légúti infekció jelentkezett, valamint herpes fertőzések reaktivációja és eczema herpeticum is előfordult, de csak alacsony számban (3%) (35). Jelenleg további fázis 3-as vizsgálatok vannak folyamatban, melyből az egyik dupilumabbal hasonlítja össze az abrocitinib hatásosságát.

Upadacitinib

Az upadacitinib szintén szelektív JAK gátló (*1.b ábra*). Fázis 2-es vizsgálatban részt vevők lokális gyulladáscsökkentő készítményeket nem használhattak. Ebben 30mg-os dózisban adagolva a betegek nagy része (74%) érte el az EASI75 javulást, emellett a betegek csaknem negyede (24%) vált tünetmentessé, míg a placebo kar EASI75 javulása a betegek 10%-nál következett be és egyik beteg sem vált tünetmentessé. Mellékhatásként leggyakrabban felső légúti infekció, valamint enyhe, közép-súlyos acne, hányinger, fejfájás, kreatin kináz és lipidszint emelkedés jelentkezett, de herpes vírus reaktivációt, eczema herpeticumot nem észleltek a 16 hetes vizsgálat alatt (36). Fázis 3-as vizsgálatában 12 éves kortól vehettek részt közepsúlyos-súlyos AD betegek. Lokális kortikoszteroid készítmény használata megengedett volt. Mind a 15mg-os (64,6%), mind a 30mg-os (77,1%) dózisban a betegek kb. 2/3-a érte el az EASI75 javulást, szemben a placeboval (26,4%). A 16. hétre a 30mg-ot kapó betegek 22,6%-a vált tünetmentessé, a placebo csoportban 1,3% volt az arány. Mellékhatásként leggyakrabban acne jelentkezett, sem herpes zoster, sem eczema herpeticum nem fordult elő gyakrabban az upadacitinibbel kezelt körében a placebo csoporttal összehasonlítva. Laboratóriumi eltérések közül aszimptomatikus májenzim és kreatin kináz emelkedés fordult elő (*1. táblázat*) (37). Két fázis 3-as vizsgálatban (Measure Up 1, Measure Up 2) monoterápiában vizsgálták 15 és 30mg-os dózisban az upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát. EASI75 javulást mind a 15mg-os (70%), mind a 30mg-os (80%)

dózisban részesülők nagy aránya érte el, szemben a placeboval (16%). A leggyakrabban jelentett mellékhatás ezekben a vizsgálatokban is acne volt (38).

Egy fázis 3-as klinikai vizsgálat, melyben dupilumabbal hasonlították össze a hatásosságát már befejeződött, az eredményeket még nem közölték. Több fázis 3-as vizsgálat is folyamatban van 12 éven felüli AD betegekkel, valamint egy fázis 1-es vizsgálat is, melyben 6 hónaptól 2 éves életkorig randomizáltak AD betegeket.

Gusacitinib

A gusacitinib egy panJAK és egyben SYK inhibitor (*1.b ábra*). Fázis 1-es eredmények érhetőek el, melyben biztonságosnak és hatékonyan tűnik a szer (27). Jelenleg a fázis 2-es vizsgálata befejeződött, de eredményeket még nem közölték.

Viszketéscsillapítás biológiai terápiákkal és kis molekulákkal

Az AD betegek számára a viszketés nagyon súlyos életminőségromlással jár, valamint kimutatottan fokozza a betegség súlyosságát, pathogenetikai szerepe is van, így kezelése elengedhetetlen. A viszketés éjszaka akár fokozottabb is lehet, mely miatt rosszul alszanak, ami nagyfokú teljesítményromláshoz vezethet (39). A H1 antihisztaminok nem csökkentik kellően a betegek viszketését, de új viszketéscsökkentő szerekkel már folynak klinikai vizsgálatok(40).

Nemolizumab

Az IL-31 kulcsszerepet tölt be a viszketés kialakulásában AD betegekben(41). Az IL-31 gátló nemolizumab (*1.a ábra*) fázis 2-es vizsgálatok során szignifikánsan jobban csökkentette a viszketést a placebohoz viszonyítva (42, 43), mellékhatásként kreatin kináz emelkedést észleltek, valamint az ismert asztmás betegek körében enyhe asztmás epizód jelentkezett (42). Fázis 3-as vizsgálatában lokális gyulladáscsökkentők használata engedélyezett volt. A terápiában részesülők pruritus VAS (vizuális analóg skála) értékei átlagosan 42,8%-kal csökkentek, míg a placebo csoportban 21,4%-ban. Az EASI átlagosan 45,9%-kal csökkent a nemolizumabot kapó betegek esetében, a placebo csoportban átlagosan 33,2%-kal csökkent (*1. táblázat*) (44). További fázis 3-as vizsgálatai folyamatban vannak.

Egyéb viszketéscsökkentők

Az asimadoline egy szelektív kappa opioid receptor agonista, melynek fázis 2-es klinikai vizsgálatai már befejeződtek, eredményeket egyelőre nem közölték. A PAC-14028, egy lokálisan használható TRPV1 antagonist, fázis 2-es vizsgálatban nem csak a viszketést csökkentette szignifikánsan a placebohoz viszonyítva, hanem a bőrtünetek is javultak. EASI75 javulást az 1%-os krém mellett a betegek 40%-a érte el, szemben a vehikulummal kezelték esetében, akik 25%-ban érték el (*1. táblázat*).

Mellékhatások közül kiütés, irritáció jelentkezett, de nem fordult elő gyakrabban, mint a placebo csoportban (45). Fázis 3-as vizsgálata befejeződött, eredményeket még nem közölték. Sem a ZPL-3803787, mely egy hisztamin 4 receptor gátló, sem a serlopitant, NK-1 receptor antagonista nem bizonyult eddig kellően hatásosnak a klinikai vizsgálatokban (46, 47).

Helyi kezelés

Az orális alkalmazás mellett lokális JAK gátló készítmények is klinikai vizsgálatok alatt állnak. A tofacitinib, mely egy JAK1/2/3 gátló, lokálisan alkalmazva szignifikánsan jobban csökkentette a bőrtüneteket (EASI 82%-os csökkenés) a placebohoz viszonyítva (30%-os csökkenés) Fázis 2a vizsgálatában (*1.b ábra, 1. táblázat*). A tofacitinib jól tolerálható volt és csak csekély mértékben volt kimutatható a véráramban (48, 49). A ruxolitinib egy JAK1/2 inhibitor (*1.b ábra*), mely 1,5%-os krém formájában szintén hatékonyan csökkentette a bőrtüneteket fázis 2-es vizsgálatokban és az alkalmazása mellett nem jelentkezett szignifikáns mértékben helyi reakció és a szisztémás felszívódása is elhanyagolható volt (50, 51). A krém fázis 3-as vizsgálatai (TRuE-AD1, TRuE-AD2) is befejeződtek, EASI75 javulást a 0,75%-os ruxolitinib krémmel kezelték 56%, 51,5%-a, az 1,5%-os krémmel kezelték 62,1%, 61,8%-a érte el, szemben a vehiculum csoporttal (24,6%, 14,4%) (*1. táblázat*). A leggyakoribb mellékhatás az alkalmazás helyén kialakult égő érzés volt (52).

Végül a delgocitinib, panJAK inhibitor (*1.b ábra*), 0,5%-os kenőcs formájában már elérhető Japánban AD betegek részére. Fázis 3-as vizsgálatban szignifikánsan jobban csökkentette a delgocitinib (EASI75 26,4%) a bőrtüneteket a placebohoz (EASI75 5,8%) viszonyítva, emellett a mellékhatás profilja is kedvező volt, enyhe acne és eczema herpeticum jelentkezett (*1. táblázat*) (53). Jelenleg 2 éves életkortól zajlik fázis 1-es vizsgálata.

A crisaborole, foszfodiészteráz-4 gátlót az FDA már 2016-ban engedélyezte 2 éves életkor felett AD betegekben, 2020-tól pedig már 3 hónapos kortól engedélyezett, jelenleg hazánkban még nem elérhető. A crisaborole 2%-os kenőcs formájában hatékonyan csökkenti a bőrtüneteket, a kenőcsöt használók között 32,8%, és 31,4%-uk ért el IGA0/1 állapotot, szemben a vehiculum karral (25,4%, 18%), jól tolerálható a használata, gyakori mellékhatásként az alkalmazás területén fájdalom jelentkezhet, mely az arcon való használatkor még gyakoribb (*1. táblázat*) (54, 55).

A tapinarof, egy aryl hydrocarbon receptor moduláló szer, melynek célja a bőr barrier javítása (56). 1%-os napi kétszeri alkalmazásával szignifikánsan jobban javultak a bőrtünetek (EASI75 javulás a betegek 60%-nál) a placebohoz (EASI75 javulás 25%-nál) viszonyítva, gyakoribb mellékhatásként folliculitis, acne, impetigo jelentkezett (*1. táblázat*) (57).

Összefoglalás

Az AD pathomechanizmusának részletes feltárása, a gyulladásos útvonalak jobb megismerése segítségével egyre hatékonyabb és specifikusabb terápiák válnak majd elérhetővé a jövőben ADs betegek számára. Magyarországon ilyen specifikus terápiaként a dupilumab és a baricitinib engedélyezett jelenleg, de további biológiai terápiák és kismolekulasúlyú szerek is várhatóan pár éven belül szélesítik a mai terápiás repertoárt. Ezek segítségével remélhetően ennek, az életminőséget súlyosan károsító betegségnek a kezelése is olyan eredményessé és sikeressé tud válni, mint amit a pikkelysömör terén tapasztalunk.

IRODALOM

1. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, és mtsai.: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* (2006) 38(4), 441-446.
2. Irvine AD, McLean WH, Leung DY.: Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *The New England journal of medicine.* (2011) 365(14), 1315-1327.
3. Paternoster L, Standl M, Waage J, és mtsai.: Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* (2015) 47(12), 1449-1456.
4. Candi E, Schmidt R, Melino G.: The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* (2005) 6(4), 328-340.
5. Kim J, Kim BE, Leung DYM.: Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* (2019) 40(2), 84-92.
6. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, és mtsai.: IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* (2006) 117(2), 411-417.
7. Mattered U, Bohmer MM, Weisshaar E, és mtsai.: Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* (2019) 1:CD012167.
8. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, és mtsai.: Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell.* (2017) 171(1), 217-228.
9. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, és mtsai.: A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) 133(2), 448-460.
10. Liu FT, Goodarzi H, Chen HY.: IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2011) 41(3), 298-310.
11. Chieosilapatham P, Kiatsurayanon C, Umehara Y, és mtsai.: Keratinocytes: innate immune cells in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* (2021) 204(3), 296-309.
12. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, és mtsai.: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* (2017) 389(10086), 2287-2303.
13. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, és mtsai.: Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* (2020) 156(1), 44-56.
14. Ariens LFM, van der Schaft J, Spekhorst LS, és mtsai.: Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 84(4), 1000-1009.
15. Thompson AM, Yu L, Hsiao JL, és mtsai.: Dermatology-ophthalmology collaborations are needed in dupilumab associated ocular events. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84(6), 279-280.
16. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, és mtsai.: Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* (2020) 156(4), 411-420.
17. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, és mtsai.: Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* (2021) 184(3), 437-449.
18. Simpson EL, Parnes JR, She D, és mtsai.: Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 80(4), 1013-1021.
19. Ungar B, Pavel AB, Li R, és mtsai.: Phase 2 randomized, double-blind study of IL-17 targeting with secukinumab in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2021) 147(1), 394-397.
20. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, és mtsai.: Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 78(5), 872-881.
21. O'Shea JJ, Plenge R.: JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity.* (2012) 36(4), 542-550.
22. Murray PJ.: The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol.* (2007) 178(5), 2623-2629.
23. Cartron AM, Nguyen TH, Roh YS, és mtsai.: Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality. *Clin Exp Dermatol.* (2021) 46(5), 820-824.
24. Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T.: Selective JAK1 Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: Focus on Upadacitinib and Abrocitinib. *Am J Clin Dermatol.* (2020) 21(6), 783-98.
25. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, és mtsai.: Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* (2013) 72(2), 111-115.
26. Furue K, Ito T, Tsuji G, és mtsai.: The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology.* (2019) 158(4), 281-286.
27. Bissonnette R, Maari C, Forman S, és mtsai.: The oral Janus kinase/spleen tyrosine kinase inhibitor ASN002 demonstrates efficacy and improves associated systemic inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* (2019) 181(4), 733-742.
28. Wu NL, Huang DY, Wang LF, és mtsai.: Spleen Tyrosine Kinase Mediates EGFR Signaling to Regulate Keratinocyte Terminal Differentiation. *J Invest Dermatol.* (2016) 136(1), 192-201.
29. Sunzini F, McInnes I, Siebert S.: JAK inhibitors and infections risk: focus on herpes zoster. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* (2020) 12, 1-18.
30. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, és mtsai.: Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 80(4), 913-921.
31. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, és mtsai.: Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* (2020) 183(2), 242-255.
32. Reich K, Kabashima K, Peris K, és mtsai.: 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(12), 1333-1343.

33. Mogul A, Corsi K, McAuliffe L.: Baricitinib: The Second FDA-Approved JAK Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother.* (2019) 53(9), 947-953.
34. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, és mtsai.: Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35(2), 476-485.
35. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, és mtsai.: Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* (2020) 396(10246), 255-266.
36. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, és mtsai.: Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* (2020) 145(3), 877-884.
37. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, és mtsai.: Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* (2021) 397(10290), 2169-2181.
38. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, és mtsai.: 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 trials. *Lancet.* (2021) 397(10290), 2151-2168.
39. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski JC.: Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2013) 27(2), 239-42.
40. Umehara Y, Kiatsurayanon C, Trujillo-Paez JV, és mtsai.: Intractable Itch in Atopic Dermatitis: Causes and Treatments. *Biomedicines.* (2021) 9(3), 229.
41. Meng J, Moriyama M, Feld M, és mtsai.: New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2018) 141(5), 1677-1689.
42. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, és mtsai.: Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol.* (2020) 145(1), 173-182.
43. Silverberg JI, Pinter A, Alavi A, és mtsai.: Nemolizumab is Associated with a Rapid Improvement in Atopic Dermatitis Signs and Symptoms: Subpopulation (EASI \geq 16) Analysis of Randomized Phase 2B Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35(7), 1562-1568.
44. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, és mtsai.: Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med.* (2020) 383(2), 141-150.
45. Lee YW, Won CH, Jung K, és mtsai.: Efficacy and safety of PAC-14028 cream - a novel, topical, nonsteroidal, selective TRPV1 antagonist in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb randomized trial. *Br J Dermatol.* (2019) 180(5), 1030-1038.
46. Werfel T, Layton G, Yeadon M, és mtsai.: Efficacy and safety of the histamine H4 receptor antagonist ZPL-3893787 in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2019) 143(5), 1830-1837.
47. Yosipovitch G, Stander S, Kerby MB, és mtsai.: Serlopitant for the treatment of chronic pruritus: Results of a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 78(5), 882-891.
48. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, és mtsai.: Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol.* (2016) 175(5), 902-911.
49. Purohit VS, Ports WC, Wang C, és mtsai.: Systemic Tofacitinib Concentrations in Adult Patients With Atopic Dermatitis Treated With 2% Tofacitinib Ointment and Application to Pediatric Study Planning. *J Clin Pharmacol.* (2019) 59(6), 811-820.
50. Kim BS, Howell MD, Sun K, és mtsai.: Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol.* (2020) 145(2), 572-582.
51. Kim BS, Sun K, Papp K, és mtsai.: Effects of ruxolitinib cream on pruritus and quality of life in atopic dermatitis: Results from a phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 82(6), 1305-1313.
52. Papp K, Szepietowski JC, Kircik L, és mtsai.: Efficacy and Safety of Ruxolitinib Cream for the Treatment of Atopic Dermatitis: Results From Two Phase 3, Randomized, Double-Blind Studies. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 85(4), 863-872.
53. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, és mtsai.: Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 82(4), 823-831.
54. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, és mtsai.: Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol.* (2016) 75(3), 494-503 e6.
55. Pao-Ling Lin C, Gordon S, Her MJ, és mtsai.: A retrospective study: Application site pain with the use of crisaborole, a topical phosphodiesterase 4 inhibitor. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 80(5), 1451-1453.
56. Smith SH, Jayawickreme C, Rickard DJ, és mtsai.: Tapinarof Is a Natural AhR Agonist that Resolves Skin Inflammation in Mice and Humans. *J Invest Dermatol.* (2017) 137(10), 2110-2119.
57. Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, és mtsai.: A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 80(1), 89-98.

Érkezett: 2021.09.03.

Közlésre elfogadva: 2021.09.09.