

Klinicky účinný „switch“ JAK inhibítorov v terapii ťažkej atopickej dermatitídy Clinically effective JAK inhibitors switch in the treatment of severe atopic dermatitis

Breznická, M.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: breznicka.maria1@gmail.com

Súhrn

Atopická dermatitída je neinfekčné chronické alebo chronicky recidivujúce zápalové ochorenie kože, sprevádzané svrbením a zhoršenou kvalitou života. Je asociovaná s atopickými komorbiditami, ako je bronchiálna astma, alergická rinitída alebo inými komorbiditami, ako je areátna alopecia, vitiligo a kardiovaskulárne komorbidity. Novou systémovou liečbou pre pacientov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou sú inhibítory Janusových kináz (JAK). Baricitinib je prvý schválený JAK inhibítor na liečbu atopickej dermatitídy. Kazuistika popisuje efektívnu liečbu ťažkej atopickej dermatitídy baricitinibom u pacientky po zlyhaní liečby upadacitinibom.

Kľúčové slová: atopická dermatitída, inhibítory Janusových kináz, baricitinib

Abstract

Atopic dermatitis is a non-infectious chronic or chronically relapsing inflammatory skin disease, accompanied by itching and impaired quality of life. It is associated with atopic comorbidities such as bronchial asthma, allergic rhinitis or other comorbidities such as alopecia areata, vitiligo and cardiovascular comorbidities. Janus kinase (JAK) inhibitors are a new systemic treatment for patients with moderate to severe atopic dermatitis. Baricitinib is the first approved JAK inhibitor for the treatment of atopic dermatitis. The case report describes the effective treatment of severe atopic dermatitis with baricitinib in a patient after failure of upadacitinib treatment.

Key words: atopic dermatitis, Janus kinase inhibitors, baricitinib

Úvod

Atopická dermatitída (AD), tiež nazývaná atopický ekzém, postihuje približne 20 % detí a 1 – 5 % dospelých populácie v západných krajinách [1]. V 60 % prípadov sa nástup AD vyskytuje v prvom roku života, avšak môže sa prejaviť v akomkoľvek veku [2]. Priebeh AD sa pohybuje od chronickej po relaps-remitujúcu formu, pričom 44 % prípadov spontánne vymizne v neskorom detstve [3]. Etiológia AD je multifaktoriálna a zahŕňa genetické a environmentálne faktory, ktoré vedú k abnormalitám v epiderme a imunitnom systéme [4].

Diagnóza atopického ekzému sa stanovuje na základe klinického obrazu a anamnézy, bez potreby laboratórneho alebo histologického vyšetrenia [5]. Typické sú xerotické erytematózne ložiská, papuly, lichenifikácia a exkoriácie. Kožné lézie bývajú u detí lokalizované na tvári a v oblasti extenzorov, u dospelých v oblasti flexúr. Ložiská atopického ekzému podliehajú zvýšenému riziku sekundárnych bakteriálnych a vírusových infekcií [6].

Na hodnotenie rozsahu a závažnosti AD existujú viaceré skórovacie systémy. V praxi sa najčastejšie používa EASI (Eczema Area and Severity Index)

a SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis). AD sa z hľadiska závažnosti a rozsahu delí na miernu (ľahkú), stredne závažnú (stredne ťažkú) a závažnú (ťažkú) (Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1 • Delenie AD z hľadiska závažnosti a rozsahu s použitím EASI a SCORAD skórovacieho systému

Atopická dermatitída	EASIS	CORAD
Mierna	≤ 7	< 25
Stredne závažná	7,1 – 21	25 – 50
Závažná	> 21	> 50

Liečba AD koreluje s jej stupňom závažnosti. Podľa Európskych odporúčaní pre liečbu atopickej dermatitídy z roku 2022 pri miernych formách AD sa využíva topická liečba kortikosteroidmi alebo kalcineurínovými inhibítormi. Stredne závažná

forma si vyžaduje pridanie UVA alebo UVB fototerapie. Závažná AD sa odporúča liečiť krátkodobou systémovými kortikosteroidmi, cyklosporínom A, metotrexátom (na Slovensku „off label“), azatioprinom (na Slovensku „off label“), biologickou liečbou (dupilumab) a JAK inhibítormi [7].

Kazuistika

51-ročná pacientka (165 cm, 104 kg, BMI: 38,2) so závažnou formou atopickej dermatitídy. Pacientka je sledovaná na internej ambulancii s arteriálnou hypertenziou 2. stupňa ESC/ESH, hyperurikémiou, exogénnou obezitou a hyperlipoproteinémiou. Okrem toho v osobnej anamnéze má alergickú rinitídu a v 22 rokoch života podstúpila apendektómiu. Rodinná anamnéza bola pozitívna, jej mama sa lieči na AD a bronchiálnu astmu, brat má ťažkú AD na liečbe JAK inhibítormi. Prvé prejavy AD boli u pacientky prítomné od kojeneckého veku, odvtedy sa striedali obdobia kludu s obdobiami exacerbácie až generalizácie. Pacientka bola opakovane hospitalizovaná na Kožnom oddelení vo Zvolene pre generalizáciu prejavov AD, naposledy v roku 1993. Následne bola ambulantne liečená celkovo antihistaminikami, pri exacerbáciách parenterálnymi aj depotnými kortikosteroidmi, avšak vždy len s krátkodobým efektom. Lokálne sa aplikovali kortikosteroidné externá, topické kalcineurínové inhibítory a emolienčia. Fototerapiu netolerovala, absolvovala dvakrát kúpeľnú liečbu s prechodným efektom. Vzhľadom na rozsah prejavov (EASI 24,4) a neznesiteľný pruritus bola v roku 2018 začatá liečba cyklosporínom A v indukčnej dávke 200 mg denne, avšak pre eleváciu krvného tlaku bola liečba po 3 mesiacoch ukončená. Pacientka absolvovala pneumologické vyšetrenie, ktoré vylúčilo tuberkulóznú infekciu, laboratórny screening bol negatívny. Od roku 2020 do roku 2023 bola pacientka liečená upadacitinibom v dávke 30 mg denne. Počas prvých dvoch rokov s veľmi

dobrym efektom a redukciiou EASI o 85 %, v treťom roku liečby však došlo k opätovnej generalizácii prejavov AD. Pacientka absolvovala ORL, zubné, laboratórne aj gynekologické vyšetrenie bez nálezu fokálnej infekcie či inej patológie. Intenzifikovala sa lokálna liečba AD, napriek tomu došlo k postupnej generalizácii prejavov AD (EASI 23,1) a liečba upadacitinibom sa ukončila (Obr. 1). Od júla 2023 bola začatá liečba baricitinibom v dávke 4 mg denne s veľmi dobrým efektom (EASI 2,6) a toleranciou liečby, ktoré pretrvávajú dodnes (Obr. 2). V popredí prejavov AD je u pacientky xeróza kože na tele a ragády na rukách, s minimálnymi prejavmi inflamácie, pričom svrbenie kože úplne ustúpilo.



Obr. 1 • Nultý týždeň liečby AD baricitinibom



Obr. 2 • 17. mesiac liečby AD baricitinibom

Diskusia

JAK inhibítory sú monoklonálne protilátky (malé molekuly), podávané v perorálnej forme, ktoré inhibujú Janusové kinázy. Rodina Janusových kináz má štyroch zástupcov: JAK1, JAK2, JAK3 a TK2 (tirozín kináza 2). Ide o enzýmy, ktoré sprostredkujú intracelulárne signálne dráhy pre množstvo cytokínov, rastových faktorov, zápalových a imunitných reakcií [8]. Na Slovensku sú dostupné 3 JAK inhibítory: JAK1 selektívne inhibítory – abrocitinib, upadacitinib, a JAK1, 2 selektívny inhibítor – baricitinib. Baricitinib je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov a starších, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Pred liečbou je potrebné pľúcne vyšetrenie na vylúčenie tuberkulózneho infekcie a laboratórne vyšetrenie krvi (diferenciálny krvný obraz, urea, kreatinín, glykémia, cholesterol, triacylglyceroly, hepatálne enzýmy, serológia na vylúčenie hepatitídy B a C) [9].

Na Slovensku liečba baricitinibom podlieha schvaľovaciemu procesu v príslušnej zdravotnej poisťovni, pričom baricitinib je hrađený zdravotnou poisťovňou pre pacientov s ťažkou atopickou dermatitídou po vyčerpaní liečby cyklosporínom A. Podmienkou pokračovania liečby je zníženie EASI skóre o 50 % (zlepšenie AD o 50 %) po 12. týždňoch liečby.

Odporúčaná dávka baricitinibu je 4 mg raz denne. U pacientov, ktorí dosiahli trvalú kontrolu aktivity ochorenia, možno znížiť dávku na 2 mg raz denne. Dávka 2 mg raz denne sa odporúča pre pacientov vo veku ≥ 65 rokov, pacientov s chronickými alebo recidivujúcimi infekciami v anamnéze, pacientom s vyšším rizikom venózneho tromboembolizmu, veľkej kardiovaskulárnej príhody a malignít. Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa ani po 8 týždňoch liečby nepreukázal žiaden

terapeutický prínos. Liečba baricitinibom by sa mala zvážiť u pacientov s anamnézou divertikulitídy a gastrointestinálnej perforácie. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí zvýšený LDL cholesterol, infekcie horných dýchacích ciest, bolesť hlavy, menej často sa vyskytoval herpes simplex a infekcie močových ciest [10].

Účinnosť a bezpečnosť baricitinibu sa posudzovali v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných 16-týždňových štúdiách fázy III (BREEZE-AD1, -AD2 a -AD7). Tieto štúdie zahrňali 1 568 pacientov nad 18 rokov veku so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou definovanou aj pomocou skóre indexu plochy a závažnosti ekzému (Eczema Area and Severity Index - EASI skóre) ≥ 16 . Priemerné vstupné skóre EASI bolo od 29,6 do 33,5; priemerná vstupná týždenná hodnota svrbenia (Itch Numerical Rating Scale, Itch NRS) bola v rozmedzí od 6,5 do 7,1. V 16. týždni liečby dosiahlo 47,7 % pacientov zlepšenie EASI o 75 % a redukciu pruritu na stupnici NRS o ≥ 4 bodov dosiahlo 44 % pacientov [11]. Tento účinok liečby pretrvával aj počas 68. týždňoch liečby atopického ekzému baricitinibom [12].

Záver

Atopická dermatitída je jedným z najčastejších chronických zápalových kožných ochorení, ktorá často výrazne ovplyvňuje fyzickú, ekonomickú aj psychickú kvalitu života [13]. U väčšiny pacientov je možné ekzém primerane kontrolovať lokálnou liečbou. U niektorých pacientov s rozsiahlou AD je na dosiahnutie adekvátnej kontroly ochorenia potrebná systémová liečba. Počas posledného desaťročia sa vďaka lepšiemu pochopeniu patofyziológie a klinickej záťaže AD rozšírili možnosti systémovej liečby o JAK inhibítory. Baricitinib je selektívny inhibítor JAK1 a JAK2 kinázy s priaznivým bezpečnostným profilom a pretrvávajúcou účinnosťou na klinické prejavy AD a pruritus.

Literatúra

1. Ring J, Zink A, Arents BWM, et al. Atopic eczema: burden of disease and individual suffering – results from a large EU study in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 1331-1340.
2. Illi S, et al. Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(5): 925-931.
3. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Atopic Eczema in Children: Management of Atopic Eczema in Children from Birth up to the Age of 12 Years (2007) Clinical Guidelines no.57, London: RCOG Press.
4. Kolb L, Ferrer-Bruker SJ. Atopic Dermatitis. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
5. Wallach D, Taieb A. Atopic dermatitis/atopic eczema. *Chem Immunol Allergy*. 2014; 100: 81-96.
6. Hanifin JM. Progress in Understanding Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2018 Dec; 138(12).
7. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European Dermatology Forum. EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema. <https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-2022.html>
8. Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: Input and output integration. *J Immunol*. 2007; 178(5): 2623-2629.
9. Haag C, et al. A practical guide to using oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis from the International Eczema Council, *Brit J Dermatol*, 2024, in press.
10. SPC Olumiant
11. Reich K, et al. 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: 1333-1343.
12. Silverberg JI, et al. Poster presented at: Revolutionizing Atopic Dermatitis Conference (RAD) 2022. Poster 216.
13. Gooderham M, et al. Review of systemic treatment options for adult atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2017; 21(1): 31-39.