Leki biologiczne w terapii atopowego zapalenia skóry – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatricznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej

Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis – recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine

Roman J. Nowicki1, Magdalena Trzeciak1, Lidia Rudnicka2, Jacek Szepietowski3, Marek Kulus4, Maciej Kupczyk5, Agnieszka Mastalerz-Migas6, Jarosław Peregrud-Pogorzelski7, Karina Jahnn-Röżyk8, Joanna Narbutt9, Magdalena Czarnecka-Operacz10, Rafał Czajkowski11, Elżbieta Grubska-Suchanek1, Dorota Krasowska12, Beata Kręcisz13, Cezary Kowalewski14, Aleksandra Lesiak8, Małgorzata Olszewska2, Zbigniew Samochocki15, Radosław Śpiewak15, Aleksandra Wilkowska1

1 Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska
2 Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska
3 Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska
4 Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska
5 Katedra Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska
6 Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska
7 Klinika Pediatrii i Onkologii Dziecięcej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska
8 Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska
9 Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska
10 Katedra Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska
11 Katedra Dermatologii i Wenerologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska
12 Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
13 Klinika Dermatologii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska
14 Klinika Dermatologii i Immunodermatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska
15 Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Polskie tłumaczenie artykułu: Nowicki R.J., Trzeciak M., Rudnicka L., Szepietowski J., Kulus M., Kupczyk M., Mastalerz-Migas A., Peregrud-Pogorzelski J., Jahnn-Röżyk K., Narbutt J., Czarnecka-Operacz M., Czajkowski R., Grubska-Suchanek E., Krasowska D., Kręcisz B., Kowalewski C., Lesiak A., Olszewska M., Samochocki Ż., Śpiewak R., Wilkowska A.: Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis – current recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine. Adv Dermatol Allergol 2020; XXXVII (5): 617-624. DOI: https://doi.org/10.5114/ada.2020.100496.
STRESZCZENIE
U podłoża rozwoju atopowego zapalenia skóry (AZS) leżą zaburzenia genetyczne, immunologiczne, mikrobiologiczne oraz defekt bariery naskórkowej, które stanowią główne cele terapeutyczne. Choroba przebiega z okresowymi zastrzeżeniami. Na jej rozwój i przebieg wpływają liczne czynniki środowiskowe i osobnicze. W ostatnich dekadach w krajach uprzemysłowionych obserwuje się trzykrotny wzrost zachorowań na AZS oraz coraz więcej przypadków opornych na leczenie miejscowe. Skuteczna terapia AZS powinna kontrolować kliniczne objawy choroby, zapobiegać zastrzeniom oraz poprawiać jakość życia pacjentów. Wieloczynnikowa etiopatogeneza oraz różnorodne endotypy i fenotypy AZS uzasadniają dążenie do optymalizacji i personalizacji terapii. Aktualnie u pacjentów od 12. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS, którzy nie reagują na leczenie miejscowe, zaleca się stosowanie dupilumabu.

SŁOWA KLUCZOWE
leki biologiczne, dupilumab, atopowe zapalenie skóry, rekomanedacje terapeutyczne.

ABSTRACT
The basis for development of atopic dermatitis is genetic, immunological and microbiological abnormalities as well as epidermal barrier defects. The course of the disease includes periodic exacerbations and remissions. Its development and course are influenced by numerous environmental and individual factors. In recent decades, in industrialized countries, a threefold increase in the incidence of atopic dermatitis was observed. There also is an increasing number of cases resistant to topical treatment. Effective treatment of atopic dermatitis should provide control of clinical symptoms, prevent exacerbations and improve the quality of life of patients. The multifactorial etiopathogenesis and various endotypes and phenotypes of the disease justify the tendency to optimize and personalize the therapy. Currently, we recommend the use of dupilumab for the treatment of patients from 12 years of age with moderate and severe atopic dermatitis, who do not respond to topical treatment.

KEY WORDS
biological drugs, dupilumab, atopic dermatitis, therapeutic recommendations.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
prof. dr hab. n. med. Roman J. Nowicki, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, tel. +48 58 584 40 10, e-mail: rnowicki@gumed.edu.pl

WPROWADZENIE
Atopowe zapalenie skóry (AZS) (ICD-10 L20) to choroba przewlekła, która występuje głównie u dzieci (10–20%) i utrzymuje się do wieku dorosłego u ok. 1/5 tej grupy [1]. Częstość występowania AZS u dorosłych oszacowano na 2,1–4,9% [2]. W wieku dorosłym choroba pojawia się po raz pierwszy u 1/4 dorosłych pacjentów chorujących na AZS [3]. W ponad 60% przypadków występuje podwyższona ryzyko rozwoju objawów atopowych ze strony innych narządów. Atopowe zapalenie skóry to pierwszy krok w marszu atopowym, w którego przebiegu mogą się rozwinać: alergia pokarmowa (15%), alergiczny nieżyt nosa (34%) i astma oskrzelowa (20–35%). Bardzo silny i uporczywy świąd, nadwrażliwość oraz widoczne zmiany zapalne na skórze i stygmatyzacja znacznie obniżają jakość życia i są często przyczyną niepokoju, zaburzeń snu, absencji w szkole i w pracy, izolacji społecznej, a także stanów depresyjnych, chorób psychicznych i myśli samobójczych. Dzieci z AZS są bardziej narażone na otyłość brzuszną i nadciśnienie tętnicze [5].

Do chorób skóry związanych z AZS należą: rybia łuka (łac. ichthyosis vulgaris), choroby infekcyjne, takie jak liszajec (łac. impetigo) i wyprysk opryszczkowaty (łac. eczema herpeticum), oraz immunologiczne, takie jak ly-
LEKI BIOLOGICZNE W ATOPOWYM ZAPALENIU SKÓRY

Nowoczesne leczenie AZS obejmuje dwie grupy produktów leczniczych: przeciwciazione monoklonalne działające precyzyjnie, hamujące konkretne cytokiny lub ich receptory, oraz agonistów lub antagonistów małych cząsteczek, których działanie jest szerzej. Obecnie wiadomo, że równolegle do defektu w barierze naskórko-wej oraz zaburzeń homeostazy mikrobioty skóry w AZS występuje immunologicznie nieprawidłowa aktywność układu Th2-komórkowego wyrażająca się nadmierną aktywnością takich cytokin, jak IL-4, IL-13, cytokin wydzielanych przez limfocyty Th17, Th22, Th1 oraz cytokin pochodzących bezpośrednio z uszkodzonego naskórka (IL-33, TSLP, IL-25) [10–12]. Zaangażowanie układu Th2-komórkowego wyrażające się nadmierną aktywnością cytokin jest jednym z najbardziej udokumentowanych przedmiotowych i podmiotowych oraz zdecydowanie lepszą niż w przypadku podawania co 2 tygodnie. Skuteczność leku w przypadku podawania co 2 tygodnie była zdecydowanie lepsza niż w przypadku podawania co 4 tygodnie. Wyniki uzyskano i oceniano po 16 tygodniach trwania leczenia. Lek podawano podskórnie w dawce 200 mg dzieciom o masie ciała < 60 kg lub 300 mg o masie ciała ≥ 60 kg co 2 tygodnie dla dzieci o masie ≥ 30 kg oraz 200 mg co 2 tygodnie dla dzieci o masie ≥ 30 kg. Dupilumab znacznie zmniejszył objawy przedmiotowe i podmiotowe oraz poprawił jakość życia, podobnie jak ilościowo, podobnie jak ilościowo i subiektywnie objawy oraz poprawiał jakość życia pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Obserwowa
no redukcję wyniku w skali SCORAD i EASI-75, zmniejszenie nasilenia świądu, lękem lub depresji i zaburzeń snu u dorosłych [16–21]. Dupilumab zwiększał skuteczność leku w przypadku podawania co 2 tygodnie było zdecydowanie lepsza niż w przypadku podawania co 4 tygodnie. Wyniki uzyskano i oceniano po 16 tygodniach trwania leczenia. Lek podawano podskórnie w dawce 200 mg dzieciom o masie ciała < 60 kg lub 300 mg o masie ciała ≥ 60 kg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie.

Dostępne są dane z III fazy badania klinicznego leczenia dupilumabem z towarzyszącym leczeniem miejscowym GKS (mGKS) u dzieci w wieku 6–11 lat z ciężkim AZS nieadekwatnie kontrolowanym leczeniem miejscowym [23]. Dupilumab okazał się skuteczny i poprawiał jakość życia pacjentów w tej grupie wiekowej. Optymalna dawka pod względem skuteczności i działań niepożądanych to 300 mg co 4 tygodnie dla dzieci o masie ≥ 30 kg oraz 200 mg co 2 tygodnie dla dzieci o masie ≥ 30 kg. Dupilumab znacznie zmniejszał objawy przedmiotowe i podmiotowe oraz poprawiał jakość życia, podobnie jak ilościowo, podobnie jak ilościowo i subiektywnie objawy oraz poprawiał jakość życia pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Obserwowano redukcję wyniku w skali SCORAD i EASI-75, zmniejszenie nasilenia świądu, lękem lub depresji i zaburzeń snu u dorosłych [16–21]. Diplumab zwiększał skuteczność leku w przypadku podawania co 2 tygodnie było zdecydowanie lepsza niż w przypadku podawania co 4 tygodnie. Wyniki uzyskano i oceniano po 16 tygodniach trwania leczenia. Lek podawano podskórnie w dawce 200 mg dzieciom o masie ciała < 60 kg lub 300 mg o masie ciała ≥ 60 kg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie.

Dostępne są dane z III fazy badania klinicznego leczenia dupilumabem z towarzyszącym leczeniem miejscowym GKS (mGKS) u dzieci w wieku 6–11 lat z ciężkim AZS nieadekwatnie kontrolowanym leczeniem miejscowym [23]. Do 16-tygodniowego badania włączono 367 dzieci. Dupilumab okazał się skuteczny i poprawiał jakość życia pacjentów w tej grupie wiekowej. Optymalna dawka pod względem skuteczności i działań niepożądanych to 300 mg co 4 tygodnie dla dzieci o masie ≥ 30 kg oraz 200 mg co 2 tygodnie dla dzieci o masie ≥ 30 kg. Dane z rejestrów i opisy pacjentów leczonych dupilumabem w rzeczywistości, poza badaniami klinicznymi, wskazują na porównywalne wyniki z uzyskanymi w badaniach klinicznych [24–29].
mabem w badaniach klinicznych jest zapalenie spojówek
i zapalenie powiek [30, 31]. Powikłanie to w obserwacjach
dotyczących stosowania leku poza badaniami klinicznymi
występuje u 38.2% pacjentów [26]. Sugerowanym leczen-
iem jest stosowanie sztucznych łez, krople z mGKS (flu-
orometolon 0,1%), miejscowe inhibitory kalcyneuryny
(miK) aplikowane na powieki w umiarkowanych przypadkach
a więc zurcznięcie twarzy, dekoltu i szyi, zwykle po 10–39 tygo-
czynnych było mniejsze w grupie leczonej dupilumabem.

Większość przypadków zapalenia spojówek ma charak-
ter przejściowy i można je z powodzeniem leczyć,
kontynuuąc terapię dupilumabem [29]. Wskaźniki infek-
cji u dorosłych stosujących dupilumab i placebo okazały
się podobne. Dupilumab nie zwiększa ryzyka infekcji, zapa-
lenia nosogardzieli i zakażenia górnych dróg oddecho-
nych nieopryszczkowych zakażeń skóry [33]. Spóźrdo
działania niepożądanych przy długotrwałym stosowaniu
dupilumabu stwierdzono pojawianie się paradoksalnego
działań niepożądanych przy długotrwałym stosowaniu
leków przeciwinfekcyjnych [34, 35]. W grupie młodzieży powyżej 12. roku życia le-
czonej dupilumabem obserwowano większy odsetek
zapalenia spojówek a odchymów w miejscu podania leku
oraz rentgenograficznego (RTG) klatki piersiowej (tab. 1).

Badania laboratoryjne, monitorowanie w trakcie
terapii dupilumabem

Badania laboratoryjne, monitorowanie w trakcie
terapii dupilumabem

Jak wynika z oceny rezultatów dostępnych badań kli-
nicznych prowadzonych u dorosłych, w trakcie terapii
dupilumabem nie ma potrzeby monitorowania labora-
tryjnego [36]. Jednak przed terapią i podczas leczenia
dupilumabem (po 16 tygodniach i potem co 3 miesiące)
sugeruje się wykonywanie badań podstawowych (morfolo-
gium krwi z rozmażem, AspAT, AIAT, kreatynina, mocznik,
CRP). Przed rozpoczęciem terapii dodatkowo zaleca się
przeprowadzenie próby ciążyowej u kobiet w wieku
rozrodczym, badania elektrokardiograficznego (EKG) oraz
rentgenograficznego (RTG) klatki piersiowej (tab. 1).

Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa
u dzieci i młodzieży są ograniczone czasowo, a liczebność
grupy pediatrycznej wskazuje na potrzebę poszerzenia
badania w tych grupach wiekowych.

Bezpieczeństwo długoterminowej terapii
dupilumabem u dzieci od 6. roku życia, młodzieży
i dorosłych

Długoterminowe bezpieczeństwo do 3 lat stosowa-
nia dupilumabu zostało określone dla dorosłych [37, 38].
U dzieci w wieku 6–11 lat leczonych dupilumabem częściej występowały zapalenia spojówek oraz reakcje w miejscu wstrzyknienia niż w grupie przy-

mującej placebo [23]. Konieczne są dalsze badania w gro-
pie pediatrycznej.

TABELA 1. Badania diagnostyczne przed leczeniem i podczas lecze-
nia dupilumabem

| Badania przed rozpoczęciem terapii dupilumabem: |
|-------------------------------------------------|
| 1. Ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu |
| 2. Ocena nasilenia objawów choroby wg EASI |
| 3. Morfologia krwi z rozmazem |
| 4. Badania biochemiczne: stężenie kreatyniny, mocznika, białka |
| C-reactywnego (CRP), transaminaz (AIAT, AspAT) |
| 5. RTG klatki piersiowej |
| 6. EKG |
| 7. Próba ciążyowa u kobiet w wieku rozrodczym |

| Badania po 16 tygodniach terapii, a następnie co 3 miesiące ±7 dni: |
|-------------------------------------------------|
| 1. Ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu |
| 2. Ocena nasilenia objawów choroby wg EASI |
| 3. Morfologia krwi z rozmazem |
| 4. Badania biochemiczne: stężenie kreatyniny, mocznika, CRP, |
| transaminaz (AIAT, AspAT) |

EASI – eczema area and severity index.

Dupilumab w połączeniu z innymi lekami
stosowanymi w atopowym zapaleniu skóry

Dupilumab powinien być łączony z codziennym sto-
sowaniem emolientów i w razie potrzeby miejscowych
leków przeciwpalnych [40].

REKOMENDACJA

Stosowanie dupilumabu zaleca się pacjentom od
12. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS (EASI
≥ 16, SCORAD ≥ 25), którzy nie reagują na leczenie
miejsceowe. Czas terapii zależy od ustawiania choroby
i decyzji lekarza leczącego. Dupilumab może być samo-
dzielnie aplikowany podskórnie przez pacjenta lub jego
opiekunów w warunkach domowych (tab. 2).

W przypadku braku poprawy po 16 tygodniach sto-
sowania dupilumabu (ocenianej jako nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika EASI) należy przerwać
leczenie tym lekiem.
INNE LEKI BIOLOGICZNE – PRZECIWCIĄ ATOPOWE MONOKLONALNE W TERAPII ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

Aktualnie trwają badania kliniczne z randomizacją prowadzone metodą podwójnie ślepą próby, kontrolowane placebo, które oceniają skuteczność i bezpieczeństwo innych leków biologicznych u dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Dostępne są wyniki badań dla przeciwciał monoklonalnych, takich jak lebrikizumab (anti-IL-13), tralokinumab, nemolizumab (anti-IL-31Rα), fezakinumab (anti-IL-22), etokimab (anti-IL-33) i tezepelumab (anti-TSLP).

LEBRIKIZUMAB

Lebrikizumab to przeciwciała monoklonalne wiążące IL-13. Do badania klinicznego fazy II z randomizacją kontrolowanego placebo włączone 209 dorosłych pacjentów z ciężkim i umiarkowanym AZS, u których mGKS okazały się nieskuteczne. Skuteczność i bezpieczeństwo leku oceniono po 12 tygodniach. Dawkę 125 mg lebrikizumabu podawano pacjentom co 4 tygodnie podskórnie i jednocześnie dozwolone było stosowanie mGKS. Lebrikizumab pozwalał na uzyskanie znaczącej poprawy klinicznej i był dobrze tolerowany [41].

TRALOKINUMAB

Tralokinumab to przeciwciała monoklonalne wiążące IL-13. Do badania klinicznego fazy II z randomizacją kontrolowanego placebo włączone 204 dorosłych chorych z umiarkowanym i ciężkim AZS, u których mGKS okazały się nieskuteczne. Skuteczność i bezpieczeństwo leku oceniono po 12 tygodniach. Dawkę 125 mg lebrikizumabu podawano pacjentom co 4 tygodnie podskórnie i jednocześnie dozwolone było stosowanie mGKS. Lebrikizumab pozwalał na uzyskanie znaczącej poprawy klinicznej i był dobrze tolerowany [41].

NEMOLIZUMAB

Ze względu na patogenezę świądu w AZS nemolizumab, przeciwciał skierowane przeciwko receptorowi IL-31, dawał nadzieję na poprawę w zakresie tego uprzedniego objawu.

W badaniu fazy II obejmującym 264 dorosłych pacjentów z ciężkim i umiarkowanym AZS, które nie poddawało się leczeniu mGKS, po 12 tygodniach terapii nemolizumabem wykazano znaczące złagodzenie świądu. Ograniczona liczba włączonych do badania pacjentów oraz krótki czas oceny (12 tygodni na etapie podsumowania wyników) nie pozwoliły jednak autorom wnioskować na temat działań niepożądanych [43]. Kolejne badania fazy IIb z nemolizumabem w dawce 10 mg, 30 mg i 90 mg podawanym podskórnie co 4 tygodnie 120 pacjentom podsumowano po 24 tygodniach leczenia. Nemolizumab powodował szybką i trwałą poprawę skórnich objawów zapalnych i świądu z maksymalną skutecznością obserwowaną przy dawce 30 mg. Profil bezpieczeństwa nemolizumabu oceniono jako akceptowalny [44]. Lek ten poddano też długoterminowej ocenie wśród 264 pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Nemolizumab stosowany przez 64 tygodnie okazał się skuteczny i był dobrze tolerowany. Obserwowano podobne odpowiedzi w zakresie poprawy EASI-75 w grupie leczonej i placebo, niemniej znacząco zmniejszył się świąd u chorych, którym podawano lek [45].

FEZAKINUMAB

Fezakinumab, przeciwciał przeciw IL-22, oceniano w badaniu klinicznym fazy IIa u 60 pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS niekontrolowanym mGKS. Badanie trwało 20 tygodni, a wyniki podsumowano w 12. tygodniu. Fezakinumab był dobrze tolerowany, dawał długotrwałą poprawę kliniczną po ostatnim podaniu [46].

ETOKIMAB

Etokimab to przeciwciała monoklonalne IgG1 anty-IL-33. Badanie fazy IIa obejmowało 12 dorosłych pacjentów z AZS w postaci od umiarkowanej do ciężkiej. Pacjenci otrzymali jednorazowo etokimab. Obserwowano szybką i trwałą poprawę kliniczną, przy czym 83% chorych osiągnęło EASI50, a 33% EASI75, a świąd zmniejszył się o 99% po podaniu leku. Wyniki te potwierdzają rolę IL-33 w modulowaniu

Tabela 2. Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

| Pacjenci | Dawka początkowa | Kolejne dawki (co 2 tygodnie) |
|----------|------------------|-----------------------------|
| Młodzież od 12. do 17. roku życia: | | |
| poniżej 60 kg | 400 mg (dwa wstrzykinięcia s.c. po 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg lub więcej | 600 mg (dwa wstrzykinięcia s.c. po 300 mg) | 300 mg |
| Dorosłi | 600 mg (dwa wstrzykinięcia s.c. po 300 mg) | 300 mg |
kaskady zapalnej w skórze atopowej i potwierdzają jej terapeutyczną potencjał w leczeniu AZS [47].

**TEZEPELUMAB**

Tezepelumab to przeciwciało monoklonalne przeciwko limfopoetytnym zrzębu grasiczego (anti-TSLP). Ze względu na rolę TSLP w patogenezie AZS cytokina ta, wywodząca się z uszkodzonych keratynocytów, budzi duże nadzieje jako cel terapeutyczny. Wyniki badania fazy Ila obejmującego 113 pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS, którzy jednocześnie z lekiem badanym stosowali mGKS, podsumowano w 12. i 16. tygodniu trwania leczenia dawką 280 mg powagając podskórnie co 2 tygodnie. EASI50 osiągnęło więcej pacjentów leczonych tezepelumabem niż placebo, jednak nie były to różnice statystycznie istotne, choć obserwowano wzrost odsetka odpowiadających w 16. tygodniu obserwacji [48].

**ANTAGONISCI CZĄSTECZKI OX40**

OX40 to receptor kostymulujący na aktywownych limfocytach T (CD4). W pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-OX40 badano pod nazwą KH4083 oraz GBR8380.

W badaniu fazy I oceniano farmakokinetykę i immugnojenność KH4083 u 22 japońskich pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Lek podawano w dawce 10 mg/kg m.m. dożylnie w dniach 1., 15. i 29., a chorych obserwowano do dnia 155. Wielokrotny wlew dożylny KH4083 miał akceptowalny profil bezpieczeństwa. Po zakończeniu leczenia KH4083 stwierdzono utrzymującą się poprawę objawów AZS [49]. Zastanawiające jest, czy wyniki te można ekstrapolować na populację europejską wobec hipotez lub teorii zróżnicowania endotypów AZS także w kontekście etnicznym. GBR8380 oceniono też wśród pacjentów amerykańskich z umiarkowanym i ciężkim AZS w badaniu fazy IIa, do którego włączono 64 osoby. Lek w dniu 1. i 29. otrzymało ponad 40 pacjentów, a w 40 przypadkach jego działanie oceniono w preapatach histopatologicznych. Dwie dawki GBR8380 podane w odstępie 4 tygodni były dobrze tolerowane i indukowały ustępowanie zmian tkankowych i klinicznych, w tym redukcję świądu, stwierdzono już po 12 tygodniach terapii wykazały efekt kliniczny EASI75 przy obu dawkach leku. Monoterapia doustnym abrocytynibem raz na dobę była skuteczna i dobrze tolerowana u młodzieży i dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego AZS [52].

**BARICYTYNIB**

Baricytynib jest selektywnym inhibitem JAK1 i JAK2. Badanie fazy II RDBPC przeprowadzono u 124 dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Lek w dawce 4 mg i 2 mg stosowano dousnie z możliwością jednoczesnego aplikowania mGKS. Po 16 tygodniach badania osiągnięto znaczne zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych i poprawę jakości życia. Warto zauważyć, że poprawę w zakresie objaowych klinicznych, w tym redukcję świądu, stwierdzono już w 1. tygodniu leczenia u pacjentów przyjmujących lek w dawce 4 mg. Nie obserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych [53]. Wyniki badania fazy III opublikowano w bieżącym roku. W ramieniu BREEZE-AD1 wzięło udział 624 pacjentów, a w BREEZE-AD2 615 pacjentów z umiarkowanym i ciężkim do leczenia miejscowego. Wyniki podsumowane po 12 tygodniach leczenia wykazały, że abrocytynib powoduje dousnie raz dziennie dobre tolerowaniu w krótkotrwałym stosowaniu z umiarkowanym do ciężkiego AZS. Konieczne były jednak dodatkowe badania, aby ocenić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo leku [51]. W tym roku opublikowano wyniki badania fazy III JADE [52]. Trzeciu osiemdziesięciu siedmiu pacjentów od 12. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS stosowało lek w dawce 100 mg lub 200 mg. Badanie trwa nadal, ale wyniki podsumowane po 12 tygodniach terapii wykazały efekt kliniczny EASI75 przy obu dawkach leku. Monoterapia doustnym abrocytynibem raz na dobę była skuteczna i dobrze tolerowana u młodzieży i dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego AZS [52].

**ABROCYTYNIB**

Abrocytynib to selektywny inhibitorem JAK1. Badanie fazy IIb, z randomizacją, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo (RDBPC) przeprowadzono wśród 267 dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS z niewystarczającą odpowiedzią lub przeciwwskazaniem do leczenia miejscowego. Wyniki podsumowane po 12 tygodniach leczenia wykazały, że abrocytynib powoduje dousnie raz dziennie dobre tolerowaniu w krótkotrwałym stosowaniu z umiarkowanym do ciężkiego AZS. Konieczne były jednak dodatkowe badania, aby ocenić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo leku [51]. W tym roku opublikowano wyniki badania fazy III JADE [52]. Trzeciu osiemdziesięciu siedmiu pacjentów od 12. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS stosowało lek w dawce 100 mg lub 200 mg. Badanie trwa nadal, ale wyniki podsumowane po 12 tygodniach terapii wykazały efekt kliniczny EASI75 przy obu dawkach leku. Monoterapia doustnym abrocytynibem raz na dobę była skuteczna i dobrze tolerowana u młodzieży i dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego AZS [52].

**AGONISCI I ANTAGONISCI MAŁYCH CZĄSTECZEK**

Inhibitory JAK-STAT to grupa leków intensywnie badanych w AZS w ostatnich latach. Działają one mniej wybörórce niż przeciwciała monoklonalne. Blokują aktywację kinaz Janusowych, przemieszczanie sygnału do jądra komórkowego, a także transkrypcję wielu cytokin prozapalnych. Wyniki dotychczasowych badań są obiegujące. Leki te stoją się głównie dousnie lub miejscowo.
Badanie trwa i należy spodziewać się nowych podsumowań wyników w niedługim czasie [54].

UPADACYTYPYNYB

Upadacytynib to selektywny inhibitor JAK1. Wyniki badania fazy IIb zaplanowanego na 88 tygodni u pacjentów dorosłych z umiarkowanym i ciężkim AZS potwierdziły znaczący wpływ leku na redukcję świądu od 2. dnia terapii [55]. Równolegle badanie z udziałem 167 pacjentów dorosłych z umiarkowanym i ciężkim AZS wykazało skuteczność leku ocenianą przy użyciu skal EASI i NRS (skala nasilenia świądu), IGA we wszystkich stosowanych dawkach, tj. 7,5 mg, 15 mg i 30 mg po 16 tygodniach terapii. W przypadku upadacytynibu obserwowano zależność dawka–odpowiedź: dawka 30 mg raz na dobę przyniosła największe korzyści kliniczne. Nie stwierdzono toksyczności ograniczającej dawkę [56].

TOFACYTYPYNYB

Tofacytynib to nieselektywny inhibitor JAK1/3. Podawano go doustnie 6 pacjentom z umiarkowanym i ciężkim AZS i obserwowano redukcję objawów mierzonych skalą SCORAD bez działań niepożądanych do 29 tygodni leczenia, stosowano go też miejscowo w formie 2% maści [57, 58]. Do badania fazy IIa włączono 69 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym AZS. Wyniki po 4 tygodniach terapii miejscowej wykazały znacznie większą skuteczność kliniczną leku niż placebo z wczesnym początkiem działania (poprawa w zakresie świądu już po 2 dniach terapii) [58].

RUKSOLITYNIB (RUX)

Ruksolitynib (selektywnym inhibitorem JAK1 i JAK2) jest obecnie w trakcie fazy II badań klinicznych zastosowanych w stężeniach od 0,15% do 1,5% oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych fazy II z randomizacją wśród 307 pacjentów dorosłych z łagodnym i umiarkowanym AZS. Obserwowano szybkie ustępowanie świądu w czasie 36 godzin leczenia i poprawę jakości życia przy dobrej tolerancji leku [59].

DELGOCYTYPYNYB

Delgocytynib to inhibitor JAK1/2/3 i TYK2. Do stężeń (0,25%, 0,5%, 1%, 3%) w maści stosowanej 2 razy dziennie. Wyniki wykazały znaczącą i szybką poprawę objawów klinicznych objawów na redukcję świądu z korzystnym profilom bezpieczeństwa [61]. Podobnie w badaniu fazy II prowadzonym u 103 dzieci w wieku 2–15 lat z zastosowaniem delgocytynibu w stężeniach 0,25% i 0,5% 2 razy dziennie wykazano poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz dobrą tolerancję leku [62].

CERDULATYPYNYB I GUSACYTYPYNYB

Cerdulatynib – selektywny inhibitor JAK i SYK (spleen tyrosine kinase), jest obecnie w trakcie fazy II badania klinicznego zastosowania monoklonalnego przeciwciała zgodnie z zaleceniami gabinetu przygodzenia pediatrycznego. Cohen zasugerował, że stosowanie serca u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS pozwala na uzyskanie znaczącej i szybkiej poprawy objawów klinicznych [63].

Gusacytynib to kolejny inhibitor kinaz JAK/SYK w fazie Ib badania klinicznego z randomizacją. Zastosowany był doustnie w dawce 20 mg, 40 mg i 80 mg vs placebo przez 4 tygodnie u 36 pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Wyniki po 4 tygodniach leczenia wykazywały dużą skuteczność oraz szybki początek działania [64].

PODSUMOWANIE

Przedstawione wyniki badań nowych przeciwciał monoklonalnych i drobnych cząsteczek wydają się obiecujące, ale brakuje jeszcze długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności potwierdzonej w większych grupach pacjentów. Ze względu na złożoną etiopatogenię AZS, różnice endotypowe i fenotypowe budująca jest perspektywa posiadania w nieodległej przyszłości w terapeutycznym portfolio nowoczesnych leków do stosowania miejscowego, doustnego i parenteralnego zarówno dla grupy pediatrycznej, jak i osób dorosłych.

Obecnie u pacjentów od 12. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS, którzy nie reagują na leczenie miejscowe, zaleca się stosowanie dupilumabu. Leczenie powinno być podejmowane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu AZS.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNIKOWO

1. Bylund S, von Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and incidence of atopic dermatitis: a systematic review. Acta Derm Venereol 2020; 100: adv00160.
2. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. Allergy 2018; 73: 1284-93.
3. Vakharia PP, Silverberg JJ. Adult-onset atopic dermatitis: caracteristics and management. Am J Clin Dermatol 2019; 20: 771-9.

4. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1723-34.

5. Silverberg JJ, Becker L, Kwasy M, et al. Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. JAMA Dermatol 2015; 151: 144-52.

6. Sun D, Ong PY. Infectious complications in atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am 2017; 37: 75-93.

7. Fennier J, Silverberg NB. Skin diseases associated with atopic dermatitis. Clin Dermatol 2018; 36: 631-40.

8. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders. Am J Clin Dermatol 2018; 19: 821-38.

9. Silverberg JJ, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24: 476-86.

10. Paller AS, Kong HH, Seed P, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2019; 143: 26-35.

11. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 2006; 38: 441-6.

12. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 1.

13. Noda S, Suarez-Farinas M, Ungar B. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased Th17 polarization. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 1254-64.

14. Brunner PM, Israel A, Zhang N, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by Th2, Th22, Th17-centered inflammation and lipid alterations. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 2094-106.

15. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. J Allergy Clin Immunol 2019; 143: 1-11.

16. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med 2014; 371: 130-9.

17. Thaci D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med 2016; 374: 40-52.

18. Thaci D, Simpson EL, Deleuran M, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). J Dermatol Sci 2019; 94: 266-75.

19. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, 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.

20. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med 2017; 376: 1090-1.

21. Barbarot S, Wollenberg A, Silverberg JJ, et al. Dupilumab provides rapid and sustained improvement in SCORAD outcomes in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: combined results of four randomized phase 3 trials. J Dermatolog Treat 2020; doi: 10.1080/09546634.2020.1750550.

22. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2019; 156: 44-56.

23. Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, 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: 1282-93.

24. Ariens LFM, van der Schaft J, Bakker DS, et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: first clinical and biomarker results from the BioDay registry. Allergy 2020; 75: 116-26.

25. Jang DH, Hae SJ, Jung HJ, et al. Retrospective study of dupilumab treatment for moderate to severe atopic dermatitis in Korea: efficacy and safety of dupilumab in real-world practice. J Clin Med 2020; 9: 1982.

26. Fargnoli MC, Esposito M, Ferrucci S, et al. Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. J Dermatol Treat 2019; doi: 10.1080/09546634.2019.1682503.

27. Abraham S, Haufe E, Harder I, et al. Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema: results from the German national registry TREATgermany. Br J Dermatol 2020; 183: 382-4.

28. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. J Am Acad Dermatol 2019; 81: 143-51.

29. de Wijs LEM, Bosma AL, Eker NS, et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data. J Dermatol 2020; 182: 418-26.

30. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. Br J Dermatol 2019; 181: 459-73.

31. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab—clinical characteristics and treatment. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 7: 694-701.

32. Thyssen JP, de Bruin-Weller MS, Paller AS, et al. Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy – international eczema council survey and opinion. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: 1224-31.

33. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, et al. Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis: a comprehensive pooled analysis. Am J Clin Dermatol 2019; 20: 443-56.

34. de Wijs LEM, Nguyen NT, Kunkeler ACM, et al. Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series. Br J Dermatol 2020; 183: 745-9.

35. Soria A, Du-Thanh A, Seneschal J, et al.; GREAT Research Group. Development or exacerbation of head and neck dermatitis in patients treated for atopic dermatitis with dupilumab. JAMA Dermatol 2019; 155: 1312-5.

36. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). Assessing the need for routine safety testing for patients being treated with dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. J Dermatol 2020; 182: e186-209.
37. Beck LA, 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. Am J Clin Dermatol 2020; 21: 567-77.
38. Deleuran M, Thaci D, Beck LA, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. J Am Acad Dermatol 2020; 82: 377-88.
39. Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. Br J Dermatol 2020; 182: 85-96.
40. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith C, 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 (LIBERTY AD CAFÉ). Br J Dermatol 2018; 178: 1083-101.
41. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: a randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). J Am Acad Dermatol 2018; 78: 863-71.e11.
42. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. J Allergy Clin Immunol 2019; 143: 135-41.
43. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. N Engl J Med 2017; 376: 826-35.
44. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 173-82.
45. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: randomized, phase II, long-term extension study. J Allergy Clin Immunol 2018; 142: 1121-30.e7.
46. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, et al. 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: 872-81.
47. Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. Sci Tranl Med 2019; 11: eaax2945.
48. Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. 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: 1013-21.
49. Nakagawa H, Izuka H, Nemoto O, et al. Safety, tolerability and efficacy of repeated intravenous infusions of KHK4083, a fully human anti-OX40 monoclonal antibody, in Japanese patients with moderate to severe atopic dermatitis. J Dermatol Sci 2020; 99: 82-9.
50. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2019; 144: 482-93.
51. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, et al. Efficacy and safety of oral janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2019; 155: 1371-9.
52. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. 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: 255-66.
53. Guttman-Yassky E, Silverberg JH, Nemoto O, et al. 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: 913-21.e9.
54. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. 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: 242-55.
55. Beck L, Hong C, Hu X, et al. Upadacitinib effect on pruritus in moderate-to-severe atopic dermatitis: from a phase 2b randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Asth Immunol 2018; 121: S21.
56. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 877-84.
57. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of calcineurin atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. J Am Acad Dermatol 2015; 73: 395-9.
58. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. Br J Dermatol 2016; 175: 902-11.
59. Kim BS, Sun K, Papp K, et al. 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: 1305-13.
60. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. 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: 823-31.
61. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. Br J Dermatol 2018; 178: 424-32.
62. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. Phase 2 clinical study of delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2019; 144: 1575-83.
63. Piscitelli S, Lee J, McHale K, et al. Cerudistatin DM (DMVT-502), a novel, topical dual Janus kinase/spleen tyrosine kinase inhibitor, improves the cellular and molecular cutaneous signature in patients with atopic dermatitis. Exp Dermatol 2018; 27: 902-11.
64. Bissonnette R, Maari C, Forman S, et al. The oral Janus kinase/spleen tyrosine kinase inhibitor ASN 002 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: 733-42.