

PRACA SPECJALNA/SPECIAL PAPER

Leki biologiczne w terapii atopowego zapalenia skóry – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego 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 Peregud-Pogorzelski⁷, Karina Jahnz-Różyk⁸, Joanna Narbutt⁹, Magdalena Czarnecka-Operacz¹⁰, Rafał Czajkowski¹¹, Elżbieta Grubska-Suchanek¹, Dorota Krasowska¹², Beata Kręcisz¹³, Cezary Kowalewski¹⁴, Aleksandra Lesiak⁸, Małgorzata Olszewska², Zbigniew Samochocki², Radosław Śpiewak¹⁵, Aleksandra Wilkowska¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

²Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska

⁴Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁵Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

⁶Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska

⁷Klinika Pediatrii i Onkologii Dziecięcej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska

⁸Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

⁹Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

¹⁰Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

¹¹Katedra Dermatologii i Wenerologii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

¹²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

¹³Klinika Dermatologii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹⁴Klinika Dermatologii i Immunodermatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

¹⁵Zakład 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., Peregud-Pogorzelski J., Jahnz-Różyk K., Narbutt J., Czarnecka-Operacz M., Czajkowski R., Grubska-Suchanek E., Krasowska D., Kręcisz B., Kowalewski C., Lesiak A., Olszewska M., Samochocki Z., 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 zaostrzeniami. 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 zaostrzeniom 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, rekomendacje terapeutyczne.

ABSTRACT

The basis for development of atopic dermatitis are 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 podwyższone ryzyko rozwoju objawów atopowych ze strony innych narządów. Atopowe zapalenie skóry to pierwszy krok w marszu atopowym, w którego przebiegu mogą się

rozwinąć: 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 brzuszna i nadciśnienie tętnicze [5].

Do chorób skóry związanych z AZS należą: rybia łuska (łac. *ichthyosis vulgaris*), choroby infekcyjne, takie jak liszajec (łac. *impetigo*) i wyprysk opryszczkowy (łac. *eczema herpeticum*), oraz immunologiczne, takie jak ły-

sienie plackowate (*alopecia areata*) i bielactwo (*vitiligo*). U pacjentów z AZS często występuje łupież biały (*pityriasis alba*) i rogowacenie mieszkowe (*keratosis pilaris*) [6, 7].

U osób z AZS o ciężkim przebiegu w wieku dorosłym może się rozwinąć chłoniak skóry. Ponadto opisano związek AZS z otyłością, zespołem metabolicznym, chorobami sercowo-naczyniowymi i osteoporozą [8, 9].

LEKI BIOLOGICZNE W ATOPOWYM ZAPALENIU SKÓRY

Nowoczesne leczenie AZS obejmuje dwie grupy produktów leczniczych: przeciwciała monoklonalne działające precyzyjnie, hamujące konkretne cytokiny lub ich receptory, oraz agonistów lub antagonistów małych cząsteczek, których działanie jest szersze. Obecnie wiadomo, że równolegle do defektu w barierze naskórkowej 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 wydaje się głównym czynnikiem, niezależnym etnicznie oraz fenotypowo i endotypowo, czyli dotyczącym każdego pacjenta z AZS [13–15]. Dlatego też kierowanie leczenia na zahamowanie układu Th2-komórkowego jest jak najbardziej uzasadnione. W 2017 r. Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) i Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency* – EMA) wydały zgodę na zarejestrowanie dupilumabu – pierwszego leku biologicznego w AZS do leczenia jego postaci umiarkowanej i ciężkiej.

DUPILUMAB

Dupilumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4 skierowane przeciwko podjednostce α receptora dla IL-4 (IL-4R α), dzięki czemu blokuje zarówno IL-4, jak i IL-13. Aktualna rejestracja leku obejmuje leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS u pacjentów w wieku od 12 lat.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu w monoterapii lub jednocześnie z aplikowanymi miejscowo glikokortykosteroidami (GKS) u dorosłych oceniano w badaniach fazy IIb z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo – LIBERTY AD SOLO 1 z udziałem 452 pacjentów,

LIBERTY AD SOLO 2 z udziałem 1379 pełnoletnich pacjentów z AZS oraz LIBERTY AD CHRONOS z udziałem 740 pacjentów z trwającym do 52 tygodni AZS [16–19]. Do badań kwalifikowano chorych z wcześniej niewystarczającą odpowiedzią na leki stosowane miejscowo, z ciężkim i umiarkowanym AZS ocenianym na podstawie wyniku ogólnej oceny przez badacza (*investigator's global assessment* – IGA) ≥ 3 , wskaźnika powierzchni i nasilenia wyprysku (ang. *eczema area and severity index* – EASI) ≥ 16 oraz zajętej powierzchni ciała (*body surface area* – BSA) $\geq 10\%$. Dupilumab znacząco zmniejszał obiektywne i subiektywne objawy oraz poprawiał jakość życia pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Obserwowano redukcję wyniku w skali SCORAD i EASI-75, zmniejszenie nasilenia świądu, lęku lub depresji i zaburzeń snu u dorosłych [16–21]. Lek jest podawany podskórnie (s.c.) w dawce pierwszorazowej 600 mg, a następnie co 2 tygodnie w dawce 300 mg s.c.

W grupie młodzieży powyżej 12. roku życia zrandomizowano 251 pacjentów w wieku średnio 14,5 \pm 1,7 roku. W większości mieli oni inne towarzyszące choroby alergiczne, takie jak astma, alergia pokarmowa, alergiczny nieżyt nosa. Dupilumab znacząco zmniejszył objawy przedmiotowe i podmiotowe oraz poprawił jakość życia młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postaci AZS przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Skuteczność leku w przypadku podawania co 2 tygodnie była zdecydowanie lepsza niż w przypadku podawania co 4 tygodnie [22]. 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 [23]. Dane z rejestrów i opisy pacjentów leczonych dupilumabem w rzeczywistości, poza badaniami klinicznymi, wskazują na porównywalne wyniki z uzyskanymi w badaniach klinicznych [24–29].

Działania niepożądane podczas terapii dupilumabem u dzieci od 6. roku życia, młodzieży i dorosłych

Najczęstszym działaniem niepożądanym, obserwowanym u 22,1% dorosłych pacjentów leczonych dupilu-

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 leczeniem są stosowanie sztucznych łez, krople z mGKS (fluorometolon 0,1%), miejscowe inhibitory kalcineuryny (mIK) aplikowane na powieki w umiarkowanych przypadkach oraz krople do oczu lub maści zawierające cyklosporynę lub takrolimus w ciężkich postaciach [31, 32].

Większość przypadków zapalenia spojówek ma charakter przejściowy i można je z powodzeniem leczyć, kontynuując terapię dupilumabem [29]. Wskaźniki infekcji u dorosłych stosujących dupilumab i placebo okazały się podobne. Dupilumab nie zwiększał ryzyka infekcji, zapalenia nosogardzieli i zakażenia górnych dróg oddechowych, a ogólnoustrojowe stosowanie leków przeciwnieoparazitacyjnych było mniejsze w grupie leczonej dupilumabem. Wśród pacjentów stosujących dupilumab obserwowano mniej poważnych lub ciężkich zakażeń bakteryjnych i innych nieopryszczkowych zakażeń skóry [33]. Spośród działań niepożądanych przy długotrwałym stosowaniu dupilumabu stwierdzono pojawianie się paradoksalnego rumienia twarzy, dekoltu i szyi, zwykle po 10–39 tygodniach [34, 35]. W grupie młodzieży powyżej 12. roku życia leczonej dupilumabem obserwowano większy odsetek zapalenia spojówek i odczynów w miejscu podania leku oraz niższe wskaźniki nieopryszczkowych infekcji skóry [21]. U dzieci z ciężkim AZS w wieku 6–11 lat leczonych dupilumabem częściej występowały zapalenie spojówek oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia niż w grupie przy-

mującej placebo [23]. Konieczne są dalsze badania w grupie pediatrycznej.

Badania laboratoryjne, monitorowanie w trakcie terapii dupilumabem

Jak wynika z oceny rezultatów dostępnych badań klinicznych prowadzonych u dorosłych, w trakcie terapii dupilumabem nie ma potrzeby monitorowania laboratoryjnego [36]. Jednak przed terapią i podczas leczenia dupilumabem (po 16 tygodniach i potem co 3 miesiące) sugeruje się wykonywanie badań podstawowych (morfologia krwi z rozmazem, AspAT, AlAT, kreatynina, mocznik, CRP). Przed rozpoczęciem terapii dodatkowo zaleca się przeprowadzenie próby ciążowej 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 badań w tych grupach wiekowych.

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

Długoterminowe bezpieczeństwo do 3 lat stosowania dupilumabu zostało określone dla dorosłych [37, 38]. U dzieci w wieku 12–17 lat dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują czas do 52 tygodni leczenia dupilumabem [39]. Zarówno w tej grupie, jak i w grupie 6–11 lat brakuje obecnie wyników badań trwających powyżej roku [23, 39].

Dupilumab w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w atopowym zapaleniu skóry

Dupilumab powinien być łączony z codziennym stosowaniem 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 \geq 16, SCORAD \geq 25), którzy nie reagują na leczenie miejscowe. Czas terapii zależy od ustępowania choroby i decyzji lekarza leczącego. Dupilumab może być samodzielnie aplikowany podskórnie przez pacjenta lub jego opiekunów w warunkach domowych (tab. 2).

W przypadku braku poprawy po 16 tygodniach stosowania dupilumabu (ocenianej jako nieuzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika EASI) należy przerwać leczenie tym lekiem.

TABELA 1. Badania diagnostyczne przed leczeniem i podczas leczenia 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-reaktywnego (CRP), transaminaz (AlAT, AspAT)
5. RTG klatki piersiowej
6. EKG
7. Próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym
Badania po 16 tygodniach terapii, a następnie co 3 miesiące \pm7 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 (AlAT, AspAT)

EASI – eczema area and severity index.

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

Pałenci	Dawka poczãtkowa	Kolejne dawki (co 2 tygodnie)
Młodzień od 12. do 17. roku życia:		
poniżej 60 kg	400 mg (dwa wstrzykniãcia s.c. po 200 mg)	200 mg
60 kg lub wiãcej	600 mg (dwa wstrzykniãcia s.c. po 300 mg)	300 mg
Dorośli	600 mg (dwa wstrzykniãcia s.c. po 300 mg)	300 mg

INNE LEKI BIOLOGICZNE – PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE W TERAPII ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

Aktualnie trwajã badania kliniczne z randomizacjã prowadzone metodã podwójnie ðlepej próby, kontrolowane placebo, które oceniajã skutecznoœć i bezpieczeñstwo innych leków biologicznych u dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciãżkim AZS. Dostãpne sã wyniki badañ dla przeciwciał monoklonalnych, takich jak lebrikizumab (anty-IL-13), tralokinumab, nemolizumab (anty-IL-31R α), fezakinumab (anty-IL22), etokimab (anty-IL-33) i tezepelumab (anty-TSLP).

LEBRIKIZUMAB

Lebrikizumab to przeciwciało monoklonalne wiãzãce IL-13. Do badania klinicznego fazy II z randomizacjã kontrolowanego placebo włączono 209 dorosłych pacjentów z ciãżkim i umiarkowanym AZS, u których mGKS okazały siã nieskuteczne. Skutecznoœć i bezpieczeñstwo leku oceniono po 12 tygodniach. Dawkã 125 mg lebrikizumabu podawano pacjentom co 4 tygodnie podskórnie i jednoczeñnie dozwolone było stosowanie mGKS. Lebrikizumab pozwalał na uzyskanie znaczącej poprawy klinicznej i był dobrze tolerowany [41].

TRALOKINUMAB

Tralokinumab to przeciwciało monoklonalne wiãzãce IL-13. Wyniki badania klinicznego fazy IIb opublikowano w 2019 r. Badaniem objãto 204 dorosłych chorych z umiarkowanym i ciãżkim AZS. Lek stosowano w skojarzeniu z mGKS. Wyniki podsumowane po 12 tygodniach terapii wskazały, że leczenie tralokinumabem było wiãzane z wczeñnã i trwałą poprawã objawów AZS przy akceptowalnym profilu bezpieczeñstwa i tolerancji leku [42].

NEMOLIZUMAB

Ze wzglãdu na patogenezę ðwiãdu w AZS nemolizumab, przeciwciało skierowane przeciwko receptorowi

IL-31, dawał nadzieję na poprawã w zakresie tego uporczywego objawu.

W badaniu fazy II obejmujãcym 264 dorosłych pacjentów z ciãżkim i umiarkowanym AZS, które nie poddawało siã leczeniu mGKS, po 12 tygodniach terapii nemolizumabem wykazano znaczące zlágodzenie ðwiãdu. Ograniczona liczba włączonych do badania pacjentów oraz krótki czas oceny (12 tygodni na etapie podsumowania wyników) nie pozwoliły jednak autorom wnioskować na temat działañ niepożãdanych [43]. Kolejne badanie fazy IIb z nemolizumabem w dawce 10 mg, 30 mg i 90 mg podawanym podskórnie co 4 tygodnie 226 pacjentom podsumowano po 24 tygodniach leczenia. Nemolizumab powodował szybkiã i trwałą poprawã skórnych objawów zapalnych i ðwiãdu z maksymalną skutecznoœciã obserwowanã przy dawce 30 mg. Profil bezpieczeñstwa nemolizumabu oceniono jako akceptowalny [44]. Lek ten poddano te¿ długoterminowej ocenie wóród 264 pacjentów z umiarkowanym i ciãżkim AZS. Nemolizumab stosowany przez 64 tygodnie okazał siã skuteczny i był dobrze tolerowany. Obserwowano podobne odpowiedzi w zakresie poprawy EASI-75 w grupie leczonej i placebo, niemniej znacząco zmniejszył siã ðwiãd u chorych, którym podawano lek [45].

FEZAKINUMAB

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

ETOKIMAB

Etokimab to przeciwciało monoklonalne IgG1 anty-IL-33. Badanie fazy IIa objãło 12 dorosłych pacjentów z AZS w postaci od umiarkowanej do ciãżkiej. Pacjenci otrzymali jednorazowo etokimab. Obserwowano szybkiã i trwałą poprawã klinicznã, przy czym 83% chorych osiãgnęło EASI50, a 33% EASI75, ze zmniejszeniem liczby eozynofilów we krwi obwodowej w 29. dniu po podaniu leku. Wyniki te potwierdzajã rolã IL-33 w modulowaniu

kaskady zapalnej w skórze atopowej i potwierdzają jej terapeutyczny potencjał w leczeniu AZS [47].

TEZEPelumAB

Tezepelumab to przeciwciało monoklonalne przeciwko limfopoetynie zrębu 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 IIa 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 podawaną 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].

ANTAGONIŚCI CZĄSTECZKI OX40

OX40 to receptor kostymulujący na aktywowanych limfocytach T (CD4). W pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-OX40 badano pod nazwą KHK4083 oraz GBR830.

W badaniu fazy I oceniano farmakokinetykę i immunogenność KHK4083 u 22 japońskich pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Lek podawano w dawce 10 mg/kg m.c. dożylnie w dniach 1., 15. i 29., a chorych obserwowano do dnia 155. Wielokrotny wlew dożylny KHK4083 miał akceptowalny profil bezpieczeństwa. Po zakończeniu leczenia KHK4083 stwierdzono utrzymującą się poprawę objawów AZS [49]. Zastanawiające jest, czy wyniki te można ekstrapolować na populację europejską w obliczu hipotez lub teorii różnicowania endotypów AZS także w kontekście etnicznym. GBR830 oceniano 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 preparatach histopatologicznych. Dwie dawki GBR830 podane w odstępie 4 tygodni były dobrze tolerowane i indukowały ustępowanie zmian tkankowych i klinicznych do dnia 71., co potwierdza potencjał terapeutyczny tego leku [50].

Wyniki badań z wyżej opisanymi przeciwciałami monoklonalnymi dotyczą fazy II u osób dorosłych. Wyraźnym ograniczeniem jest mała liczebność badanych grup. Niebawem można się spodziewać wyników fazy III tych badań.

AGONIŚCI I ANTAGONIŚCI MAŁYCH CZĄSTECZEK

Inhibitory JAK-STAT to grupa leków intensywnie badanych w AZS w ostatnich latach. Działają one mniej

wybiórczo niż przeciwciała monoklonalne. Blokują aktywność kinaz janusowych, przemieszczanie sygnału do jądra komórkowego, a także transkrypcję wielu cytokin prozapalnych. Wyniki dotychczasowych badań są obiecujące. Leki te stosuje się głównie doustnie lub miejscowo.

ABROCYTYNIB

Abrocycynib to selektywny inhibitor JAK1. Badanie fazy IIb, z randomizacją, podwójnie zaślepię, 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 abrocycynib podawany doustnie raz dziennie był skuteczny i dobrze tolerowany w krótkotrwałym stosowaniu u dorosłych 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]. Trzydziestu 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 już po 12 tygodniach terapii wykazały efekt kliniczny EASI75 przy obu dawkach leku. Monoterapia doustnym abrocycynibem raz na dobę była skuteczna i dobrze tolerowana u młodzieży i dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego AZS [52].

BARICYTYNIB

Baricycynib jest selektywnym inhibitorem 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 doustnie 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 objawów 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 przebiegiem AZS. Wyniki zebrano po 16 tygodniach terapii baricycynibem w dawce 1 mg, 2 mg i 4 mg. Lek poprawił kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS i powodował szybkie zmniejszenie świądu. Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi wynikami badań klinicznych baricycynibu w AZS.

Badanie trwa i należy spodziewać się nowych podsumowań wyników w niedługim czasie [54].

UPADACYTYNIB

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]. Równoległe 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].

TOFACYTYNIB

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)

Skuteczność i bezpieczeństwo kremu z ruksolitynibem (selektywnym inhibitorem JAK1 i JAK2) 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].

DELGOCYTYNIB

Delgocytynib to inhibitor JAK1/2/3 i TYK2. Dostępne są wyniki badania fazy III prowadzonego u 158 japońskich pacjentów od 16. roku życia z umiarkowanym i ciężkim AZS, u których 0,5% delgocytynib w maści stosowany przez 28 tygodni był skuteczny i dobrze tolerowany [60]. We wcześniejszym badaniu fazy II wśród 327 pacjentów dorosłych z umiarkowanym i cięż-

kim AZS sprawdzano lek w stężeniach 0,25%, 0,5%, 1%, 3% w maści stosowanej 2 razy dziennie. Wyniki wykazały znaczącą i szybką poprawę objawów klinicznych objętych i nasilenia świądu z korzystnym profilem bezpieczeństwa [61]. Podobnie w badaniu fazy II prowadzonym u 103 dzieci w wieku 2–15 lat z zastosowaniem delgocytynibu w stężeniu 0,25% i 0,5% 2 razy dziennie wykazano poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz dobrą tolerancję leku [62].

CERDULATYNIB I GUSACYTYNIB

Cerdulatyb – selektywny inhibitor JAK i SYK (*spleen tyrosine kinase*), jest obecnie w trakcie fazy II badań klinicznych z zastosowaniem 0,4% żelu, które wykazują redukcję objawów klinicznych mierzonych przy użyciu skali EASI [63].

Gusacytynib to kolejny inhibitor kinaz JAK/SYK w fazie Ib badania klinicznego z randomizacją. Stosowany 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 wykazały 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 etiopatogenezę 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.

PIŚMIENNICTWO

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 JI. Adult-onset atopic dermatitis: characteristics and management. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20: 771-9.
4. Czarnewicki 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 JI, Becker L, Kwasny 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. Fenner 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 JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased health-care 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, Suárez-Fariñas 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. Czarnewicki 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 inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016; 387: 40-52.
18. Thaçi 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-blinded, 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 JI, 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, Thaçi 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-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1282-93.
24. Ariëns 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, Heo 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, Erler 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, Ariëns L, Thurau S, et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1778-80e1771.
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, Thaçi 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, Thaçi 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, Thaçi 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, Thaçi 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: 863-71e811.
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: 1121-30e7.
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 Transl 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, Iizuka 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 JI, 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. *Ann Allergy Asth Immunol* 2018; 121: S21.
56. Guttman-Yassky E, Thaçi 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 recalcitrant 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. Cerdulatinib (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: S2.
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.