

ÎNTELEGEREA ACTUALĂ A DERMATITEI ATOPICE
ȘI CONTROLUL OPTIM AL ACESTEI BOLI LA PACIENȚII ADULȚI
CU DERMATITĂ ATOPICĂ MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

CURRENT UNDERSTANDING OF ATOPIC DERMATITIS
AND OPTIMAL CONTROL OF THIS DISEASE IN ADULT PATIENTS
WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS

ALIN NICOLESCU*, CĂLIN GIURCĂNEANU**

Rezumat

Dermatita atopică este o suferință inflamatorie cronică, ce afectează deopotrivă copiii și adulții, cu consecințe complexe și multiple, atât asupra individului implicat, cât și asupra societății. Mecanismul ei principal de producere este inflamația de tip 2, care implică celulele T helper 2 și celulele limfoide înnăscute și se exercită prin intermediul mai multor citokine cu efecte variate, dintre care cele mai importante sunt IL-4 și IL-13. Cunoașterea acestor evenimente, dobândită în ultimii ani, a dus la apariția de terapii revoluționare, care astăzi, reușesc controlul adecvat al acestei suferințe, inclusiv al formelor moderate și severe. Dupilumab este prima astfel de terapie - un anticorp monoclonal uman de tip IgG4; acțiunea sa se realizează prin inhibiția semnalizării realizată de cele 2 citokine menționate anterior. Efectele acestei inhibiții sunt multiple, printre altele realizându-se îmbunătățirea rapidă, susținută și semnificativă a semnelor, simptomelor și calității vieții acestor pacienți, fie ei adulți sau adolescenți cu vârsta minimă de 12 ani, în condițiile unui profil de siguranță favorabil și fără neajunsurile unei medicații de tip cortizonic sau imunosupresor.

Cuvinte cheie: dermatita atopică, tratament, Dupilumab.

Summary

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease that affects both children and adults, with complex and multiple consequences on the individual and on society. Its main mechanism of production is the type 2 inflammation, which involves T helper 2 cells and innate lymphoid cells, and is exerted through several cytokines with various effects, the most important being IL-4 and IL-13. The knowledge of these events, acquired in recent years, has led to the emergence of revolutionary therapies, which today manage the proper control of this disease, including its moderate and severe forms. Dupilumab is the first such therapy – a human IgG4 monoclonal antibody that inhibits the signalling performed by the 2 cytokines mentioned above. The effects of this inhibition are multiple, including the fast, sustained and significant improvement of the signs, symptoms and quality of life of these patients, whether adults or teenagers with a minimum age of 12 years, under a favourable safety profile and without the shortcomings of a cortisone or immunosuppressive medication.

Keywords: atopic dermatitis, treatment, Dupilumab.

Intrat în redacție: 18.08.2020

Acceptat: 11.09.2020

Received: 18.08.2020

Accepted: 11.09.2020

* CMDT Roma, București.
CMDT Roma, Bucharest.

** U.M.F. Facultatea de Medicină Generală „Carol Davila” București, Clinica de Dermatologie și Alergologie, Spitalul Clinic Universitar de Urgență „Elias” București.
U.M.F. “Carol Davila” Faculty of General Medicine Bucharest, Dermatology and Allergology Clinic, “Elias” University Emergency Clinical Hospital, Bucharest.

Ce știam până acum despre dermatita atopică?

În primul rând, știam că dermatita atopică este o boală inflamatorie cronică, pruriginoasă, recidivantă.

Mai știam că este boala care afectează deopotrivă copiii și adulții, având caracteristici clinice specifice vârstei și că este caracterizată de uscăciune cutanată pronunțată, eritem, infiltrare /papulație, crustă / scurgere și lichenificare și, nu în ultimul rând de un prurit intens, prelungit.

Toate semnele și simptomele dermatitei atopice au de cele mai multe ori un impact important asupra mai multor aspecte ale vieții unui pacient: psihologic, social și familial. Astfel, putem spune că dermatita atopică influențează substanțial viața, educația sau capacitatea de muncă a unui pacient care prezintă această patologie, *implicând* astfel consecințe atât la nivel individual, cât și la nivel societal.

Tot despre dermatita atopică mai știam că este adesea dificil de controlat (aprox. 85% dintre pacienți raportează un prurit zilnic) și necesită obiective de tratament continuu, pe termen lung, traduse prin: prevenirea exacerbărilor, managementul comorbidităților și al complicațiilor secundare, minimizarea reacțiilor adverse induse de tratamentele imunosupresoare convenționale.

Dar, ce *NU* știam până acum despre dermatita atopică sau ce era mai puțin cunoscut?

Poate mai puțin cunoscut era faptul că **inflamația de tip 2 reprezintă fundamentul dermatitei atopice**, realizând un mecanism de o conexiune perfectă între funcția de barieră a pielii, activarea imunității și pruritul din această boală.

Așadar, astăzi știm că defectele de la nivelul barierei cutanate conduc la producerea de "alarme" epiteliale, care inițiază astfel, activarea căii de tip 2. Celulele T helper 2 și celulele limfoide înăscute (ILC2) migrează spre tegument, unde produc citokine inflamatorii de tip 2: IL-4, IL-13 și IL-5, asociate cu pruritul și perturbarea funcției de barieră a pielii; IL-31, dependentă de semnalizarea IL-4 autocrină pe celulele Th2, asociată de asemenea, cu pruritul. Însă, **driverile cheie și centrale ale inflamației de tip 2 în dermatita atopică sunt reprezentate totuși, de citokinele IL-4 și IL-13.** IL-4 și IL-13 sunt principalele responsabile de: reducerea

What have we known about atopic dermatitis so far?

First of all, we knew that atopic dermatitis is a chronic, pruritic, recurrent inflammatory disease.

We also knew that it is a disease that affects both children and adults, with age-specific clinical features, and that it is characterized by pronounced dry skin, erythema, infiltration/papulation, crust/discharge and lichenification and, last but not least, intense, prolonged itching.

All the signs and symptoms of atopic dermatitis often have an important impact on several aspects of a patient's life: psychological, social and family aspects. Thus, we can say that atopic dermatitis substantially influences the life, education or work capacity of a patient who has this pathology, thus *involving* consequences both at the individual and at the societal level.

We also knew about atopic dermatitis that it is often difficult to control it (approximately 85% of patients report itching daily) and requires long-term, continuous treatment goals, translated into: prevention of exacerbations, management of comorbidities and secondary complications, minimization of side effects induced by conventional immunosuppressive treatments.

But what did we *NOT* know until now about atopic dermatitis or what was less known?

Perhaps less well known was the fact **that type 2 inflammation is the foundation of atopic dermatitis**, achieving a mechanism with a perfect connection between the skin's barrier function, the activation of immunity and the itching in this condition.

Therefore, today we know that skin barrier defects lead to the production of epithelial "alarms", which thus initiate the activation of the type 2 pathway. T-helper 2 cells and innate lymphoid cells (ILC2) migrate to the skin, where they produce type 2 inflammatory cytokines: IL-4, IL-13 and IL-5, associated with pruritus and disruption of skin barrier function; IL-31, dependent on autocrine IL-4 signalling on Th2 cells, also associated with pruritus. However, **the key and central drivers of type 2 inflammation in atopic dermatitis are still represented by the IL-4 and IL-13 cytokines.** IL-4 and IL-13 are mainly responsible for: reduced epidermal function, reduced antimicrobial proteins, reduced

funcției epidermice, reducerea proteinelor anti-microbiene, reducerea diferențierii keratinocitelor, reducerea lipidelor epidermice, switch-ul inadecvat al claselor de molecule IgE, creșterea sensibilității la alergeni, creșterea recrutării celulelor inflamatorii și creșterea semnalizării citokinelor de tip 2 și a chemokinelor.

Prima moleculă, primul tratament biologic care vizează mecanismul inflamației de tip 2 este **Dupilumab – un anticorp mono-clonal uman** de tip IgG4, care inhibă semna-lizarea proteinelor interleukina-4 (IL-4) și inter-leukina-13 (IL-13), factori-cheie ai inflamației de tip 2 și implicați în afecțiunile inflamatorii de tip 2 la om (răspuns alergic sistemic), cum sunt dermatita atopică, astmul bronșic sau rino-sinuzita cronică însoțită de polipoză nazală.

În 2016, US Food and Drug Administration (FDA) desemna **Dupilumab** ca “Terapie Avansată” (Breakthrough Therapy) pentru tratamentul pacienților cu dermatită atopică moderată până la severă.

Și în Europa, până în acest moment **Dupilumab** se bucură de înregistrarea a 3 indicații: **dermatita atopică forma moderată până la severă (>12 ani)**, **astm bronșic sever, (>12 ani)** și **rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN) (adultți)**.

Suplimentar indicațiilor aprobate în prezent, Dupilumab beneficiază de un amplu program de dezvoltare clinică, program care studiază și evaluează alte 8 indicații și care cuprinde domenii patologice din ariile de pediatrie, ORL, gastroenterologie, pneumologie și alergologie.

Întorcându-ne către dermatita atopică, Dupilumab este indicat momentan, pentru tratamentul de lungă durată al dermatitei atopice forma moderată până la severă la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Eficacitatea și siguranța **Dupilumab** au fost evaluate pe un număr important de pacienți, astfel încât în acest moment, acesta este molecula cu cel mai mare program de dezvoltare clinică în dermatita atopică (adulți și adolescenți).

Inhibarea semnalizării IL-4 și IL-13 produsă de **Dupilumab** are ca rezultat:

- Îmbunătățiri semnificative și susținute ale semnelor de dermatită atopică, măsurate prin ratele de răspuns EASI-75.

keratinocyte differentiation, reduced epidermal lipids, inadequate switching of IgE molecule classes, increased sensitivity to allergens, increased inflammatory cell recruitment and increased signalling of type 2 cytokines and chemokines.

The first molecule, the first biological treatment to target the mechanism of type 2 inflammation is **Dupilumab – a human IgG4 monoclonal antibody**, which inhibits the signalling of the proteins interleukin-4 (IL-4) and interleukin-13 (IL-13), key factors of type 2 inflammation and involved in type 2 inflammatory diseases in humans (systemic allergic response), such as atopic dermatitis, asthma or chronic rhinosinusitis accompanied by nasal polyposis.

In 2016, the US Food and Drug Administration (FDA) designated **Dupilumab** as “Breakthrough Therapy” for the treatment of patients with moderate to severe atopic dermatitis.

In Europe as well, **Dupilumab** has 3 registered indications so far: **moderate to severe atopic dermatitis (> 12 years)**, **severe asthma (> 12 years)** and **chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP) (adults)**.

In addition to the currently approved indications, Dupilumab benefits from an extensive clinical development program, a program that studies and evaluates 8 other indications and which includes pathological fields in the areas of paediatrics, ENT, gastroenterology, pneumology and allergology.

Returning to atopic dermatitis, **Dupilumab** is currently indicated for the long-term treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and adolescents aged 12 years and older who are candidates for systemic therapy.

The efficacy and safety of **Dupilumab** have been evaluated in a significant number of patients, so at this time, it is the molecule with the largest clinical development program in atopic dermatitis (adults and adolescents).

Inhibition of IL-4 and IL-13 signalling by **Dupilumab** results in:

- Significant and sustained improvements in signs of atopic dermatitis, as measured by EASI-75 response rates

- Îmbunătățirea rapidă, semnificativă și susținută a simptomelor dermatitei atopice, măsurată prin îmbunătățirea scorurilor maxime ale pruritului NRS.
- Îmbunătățire multidimensională a dermatitei atopice (semnelor, simptomelor și QOL):
 - Majoritatea pacienților au obținut îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic în cel puțin un domeniu.
 - Au fost observate îmbunătățiri chiar și la pacienții care nu au obținut o piele limpede sau aproape limpede (scor IGA de 0 sau 1).
- Beneficiile clinice obținute cu **Dupilumab** au fost consistente între studiile clinice, atât la pacienții adulți, cât și la cei adolescenți.
- Profilul de siguranță al **Dupilumab**, evaluat în studiile clinice, confirmă și susține faptul că acesta este o moleculă, este în general bine tolerată și oferă un profil de siguranță favorabil:
 - Reacțiile la locul injectării și suferințele suprafeței oculare au fost cele mai frecvente reacții adverse.
 - Infecțiile cutanate și infecțiile grave sau severe au fost mai puțin frecvente la pacienții tratați cu **Dupilumab**, spre deosebire de cei care au primit placebo.

Grație mecanismului său de acțiune, prin blocarea căii IL-4/IL-13 și reducerea mediatorilor inflamației de tip 2 și spre deosebire de tratamentele acceptate și administrate până acum, **Dupilumab** nu este un medicament steroidian sau imunosupresor.

Nu în ultimul rând, mai ales pentru a veni în întâmpinarea recomandărilor ghidurilor terapeutice – de a stabili obiective de tratament continuu, pe termen lung, merită amintit aici și faptul că și în lumea reală, **Dupilumab** este asociat cu rate mari de persistență a tratamentului. În prezent în lumea întreagă și la nivelul tuturor indicațiilor aprobate, peste 150.000 de pacienți sunt tratați cu **Dupilumab** și aproape 90% dintre pacienții care au început o astfel de terapie, se află încă în tratament, la 2 ani de la inițierea acesteia.

Iată deci, că putem spune astăzi, că odată cu noile descoperiri ale științei, care ne permit să

- Rapid, significant and sustained improvement in the symptoms of atopic dermatitis, as measured by Peak Pruritus NRS scores
- Multidimensional improvement of atopic dermatitis (signs, symptoms and QOL):
 - Most patients have achieved clinically significant improvements in at least one area.
 - Improvements have been observed even in patients who did not get clear or almost clear skin (IGA score of 0 or 1).
- The clinical benefits of **Dupilumab** were consistent across clinical trials in both adult and adolescent patients
- The safety profile of **Dupilumab**, evaluated in clinical trials, confirms and supports the fact that this is a molecule which is generally well tolerated and provides a favourable safety profile:
 - Injection site reactions and ocular pain were the most common side effects
 - Skin infections and serious or severe infections were less common in patients treated with **Dupilumab**, as opposed to those receiving placebo.

Thanks to its mechanism of action, by blocking the IL-4/IL-13 pathway and reducing the mediators of type 2 inflammation, and unlike the treatments accepted and administered so far, **Dupilumab** is not a steroid or immunosuppressive drug.

Last but not least, especially to meet the recommendations of the therapeutic guidelines - to set long-term, continuous treatment goals, it is worth mentioning here that in the real world, **Dupilumab** is associated with high treatment persistence rates. Currently, world-wide and at the level of all approved indications, over 150,000 patients are treated with **Dupilumab** and almost 90% of patients who have started such therapy, are still in treatment, 2 years after its initiation.

Consequently, we can say today that, with the new discoveries of science, which allow us to understand better, more deeply this complex pathology that is atopic dermatitis, thanks to

înțelegem mai bine, mai profund această patologie complexă care este dermatita atopică, grație inovației și progreselor din lumea medicinei, cunoaștem noi oportunități de tratament și avem posibilitatea de a oferi pacienților noștri, o viață normală, decentă, exact așa cum își doresc.

innovation and advances in medicine, we know new treatment opportunities and we have the possibility to offer our patients a normal, decent life, just the way they want it.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

O parte din materialul documentar pentru acest articol a fost pus la dispoziție de către Sanofi-Genzyme România
Part of the documentary material for this article was made available by Sanofi-Genzyme Romania

Adresa de corespondență: Alin Nicolescu
CMDT Roma, București
E-mail: nicolescualin66@yahoo.com

Correspondance address: Alin Nicolescu
CMDT Roma, Bucharest
E-mail: nicolescualin66@yahoo.com