

Chronický pruritus a abrocitinib

MUDr. Mojmír Račanský | Oddělení alergologie a klinické imunologie, FN Olomouc;
Ústav imunologie LF UP v Olomouci

Souhrn

Račanský M. Chronický pruritus a abrocitinib.

Farmakoterapie 2023;19(4).

Chronický pruritus představuje symptom výrazně snižující kvalitu života pacientů s řadou kožních a systémových onemocnění. O chronickém pruritu hovoříme v případě, že svědění trvá více než 6 týdnů. Modelovým onemocněním s výskytem chronického pruritu je atopická dermatitida. Dlouhodobě byly v terapii chronického pruritu užívány pouze vysoké denní dávky antihistaminik, topické kortikosteroidy a UVB terapie, účinek těchto modalit však nebyl dostatečný.

Díky poznání patofyziologického podkladu chronického pruritu však máme k dispozici účinnou cílenou terapii. Svou účinnost v rámci klinických studií a praxe prokazuje monoklonální protilátka dupilumab (anti-IL-4/IL-13), a potom zejména selektivní inhibitory JAK1, které jsou indikovány pro léčbu středně těžké až těžké atopické dermatitidy.

Inhibitory JAK1 abrocitinib a upadacitinib vykazují vyšší účinnost při potlačení chronického pruritu a rychlejší nástup účinku v porovnání s dupilumabem. Nově zaváděná terapie přináší klinický prospěch při vysoké bezpečnosti takové léčby. V případě abrocitinibu probíhají klinické studie v rámci indikace prurigo nodularis a idiopatický chronický pruritus.

Klíčová slova

pruritus, chronický pruritus, atopická dermatitida, inhibitory JAK

Summary

Račanský M. Chronic pruritus and abrocitinib.

Farmakoterapie 2023;19(4).

Chronic pruritus is a clinical symptom that compromises the quality of life in patients with various skin and systemic diseases. Chronic pruritus is a sign of itching lasting more than six weeks. A typical disease connected with chronic pruritus is atopic dermatitis. High daily doses of antihistamines, topical steroids and UVB therapy were therapeutic options for chronic pruritus for decades. However, the clinical effect was poor.

Due to intensive research, the pathophysiology of chronic pruritus was described recently. We can design new drugs targeted to the crucial stones of chronic pruritus cascade. The first one was dupilumab - an anti-IL4/IL13 monoclonal antibody. Selective JAK1 inhibitors have been

discovered lately. Clinicians use those molecules in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis.

JAK1 inhibitors abrocitinib and upadacitinib have shown better antipruritic effects compared with dupilumab. Clinical effect was evident in 4 days after the first dose. Abrocitinib is a phase II study also in other indications – prurigo nodularis and idiopathic prurigo. Novel therapies in atopic dermatitis are effective, well-tolerated, and safe therapeutic options.

Key words

pruritus, chronic pruritus, atopic dermatitis, JAK inhibitors

Úvod

Pruritus je častým symptomem v ordinaci lékaře libovolné specializace. Jedná se o nepříjemný pocit, který vede k reflexivnímu škrábání. Takto pruritus definoval před více než 350 lety německý lékař Samuel Hafenreffer.^{1,2} Samotný akt škrábání je vrozenou odpovědí sloužící k ochraně pokožky před iritanty – např. hmyzem.² V případě, že svědění přetrvává po dobu šesti a více týdnů, hovoříme o chronickém pruritu (CP). Takový stav negativně ovlivňuje kvalitu života. Dle odhadů chronickým pruritem trpěl alespoň jednou v životě každý pátý dospělý člověk. Incidence narůstá spolu se vzrůstajícím věkem sledované populace.²

Příčinou svědění mohou být onemocnění kůže, ale také systémová onemocnění. Známou skutečností je rozvoj CP u dialyzovaných pacientů. Zde není etiopatogeneze plně objasněna, ale významnou roli jistě hrají změny metabolických poměrů v organismu (zvýšená koncentrace vápenatých iontů, zvýšená hladina histaminu, dysfunkce periferních nervů při uremickém syndromu apod.).³ Zvýšená svědivost je též častá u pacientů s chronickým jaterním onemocněním, zejména u primární biliární cholangitidy, méně často u infekčních onemocnění jater nebo při toxickém poškození jater.^{4,5} CP je často asociován s maligními nádory. Nejčastěji je svědivka spojována s lymfomy (až 30 % pacientů s Hodgkinovým lymfomem) a gastrointestinálními nádory.^{6,7} Častým znakem hematologického onemocnění JAK2 pozitivní polycythaemia vera je aquagenní pruritus, vyvolaný kontaktem kůže a vody.⁸ Další skupinou onemocnění se zvýšeným výskytem CP jsou neurodegenerativní onemocnění a tumory CNS.⁹ Samostatnou kapitolou je CP u psychiatrických onemocnění. Svědění udává více

než 32 % pacientů hospitalizovaných na psychiatrickém lůžku. Zvýšený výskyt je u depresivních stavů nebo u obsedantně kompulzivní poruchy, kdy je možno intenzitu svědění dávat do korelace s tíží základního onemocnění.^{10–12}

Svědění je však průvodním znakem celé řady onemocnění kůže, která nejsou vůbec raritní. Nejčastěji je CP spojován s atopickou dermatitidou (u 5,5 % pacientů) a psoriázou (3,9 %). Dle práce Richarda a spol.¹³ z roku 2022 se v Evropě s atopickou dermatitidou léčí 23 milionů obyvatel a s psoriázou nejméně 16 milionů Evropanů. Pruritus je jedním ze zásadních faktorů ovlivňujících kvalitu jejich života. Svědění narušuje spánek. Vede k poruchám soustředění, zhoršení školního prospěchu dětí a zhoršení pracovní výkonnosti dospělých. Dalším častým kožním onemocněním spojeným s CP je alergická kontaktní dermatitida – okolo 20 % evropské populace trpí kontaktní dermatitidou způsobenou jedním nebo více alergenů.¹⁴ Opomenout nelze ani chronickou kopřivku postihující celosvětově 1,4 % dospělé populace.¹⁵ S tendencí k CP je spojena obecně suchost pokožky, provázející proces jejího stárnutí a řadu chronických kožních onemocnění.¹⁶

Patofyziologický základ pruritu

Být je svědění častým příznakem kožních i systémových onemocnění, jeho patofyziologie není dosud plně objasněna. Prvním objeveným mediátorem spojeným s rozvojem svědění byl histamin. Po dlouhou dobu byla antihistaminika jediným lékem s alespoň parciálním účinkem na projevy pruritu.

V současnosti již víme, že pruritus je spojen s komplexními změnami kůže a podkoží. Dochází ke zvýšení produkce prozánětlivých cytokinů, narušení rovnováhy imunitních buněk, aktivaci buněk kůže a neuronové sítě spojující periferní a centrální nervový systém.

Celá kaskáda začíná podrážděním pruritogenního receptoru na zakončeních nervových vláken typu C. Tento receptor může být histaminergní (akutní pruritus) či non-histaminergní (chronický pruritus). Spouštěčem je nejčastěji produkt aktivovaných imunitních buněk, aktivovaných keratinocytů nebo cizorodá látka ze zevního prostředí. Aktivace pruritogenních receptorů vede ke vzniku nervového vzruchu, který je přenášen přes ganglia zadních rohů míšních do centrálního nervového systému. Zpracování takového signálu v mozku následně vede k reflexivnímu poškrábání se.

Zásadní roli v aktivaci pruritogenních receptorů hrají histamin, interleukiny (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-13, IL-17A, IL-31, IL-33, IL-35), tumor necrosis factor α (TNF- α) a thymický stromální lymfopoetin (TSLP), produkované převážně aktivovanými keratinocyty a imunitními buňkami. Všechny tyto molekuly vykazují vysokou prozánětlivou aktivitu.

Aktivace cytokinových receptorů vede k aktivaci Janusových kináz (JAK), které dále převádějí aktivační potenciál na kaskádu STAT. Následně je signál převeden do buněčného jádra, kde dojde ke transkripci genů, včetně prozánětlivých cytokinů. Tak začíná začarovaný kruh zánětu vedoucího i k pruritu.

Důležitou roli při rozvoji chronického pruritu hrají též receptorové struktury TRP (transient receptor potential) – např. pro ankyrin 1 (TRPA1). Dalším důležitým hráčem jsou receptory sdružené s G proteinem – zejména receptor pro neurokinin 1.¹⁷

Možnosti cílené terapie

Díky znalosti patofyziologického základu symptomu je v současné době též možný vývoj cílené terapie, která byla v případě CP v minulosti značně svízelná.

Vzhledem k rozsahu populace postižené atopickou dermatitidou je pozornost výzkumníků směřována zejména k tomuto kožnímu onemocnění. V posledních letech se do rukou dermatologů dostala vysoce účinná léčiva vedoucí ke zlepšení klinického stavu pacientů.

Prvním z nich byla humánní monoklonální protilátka proti receptoru IL-4/IL-13 – dupilumab. Následně se připojily malé molekuly ze skupiny inhibitorů JAK. Právě v jejich případě je účinek na zánětlivé procesy vysoce komplexní. První generací byly neselektivní inhibitory JAK tofacitinib, ruxolitinib, delgocitinib. Druhá generace tzv. selektivních inhibitorů JAK1 potom přinesla vyšší účinnost s omezením závažných nežádoucích účinků. V současnosti jsou k dispozici abrocitinib, upadacitinib a baricitinib. Nadále probíhá řada klinických hodnocení účinku inhibitorů JAK u dalších chronických onemocnění spojených s CP, jako je psoriáza, prurigo nodularis nebo revmatoidní artritida.

Abrocitinib a chronický pruritus

Abrocitinib je reverzibilní selektivní inhibitor JAK1 indikovaný k léčbě středně těžké a těžké atopické dermatitidy dospělých a dospívajících. Jeho účinek na zánětlivou kaskádu je komplexní – neovlivňuje pouze jednu receptorovou skupinu. Účinně navozuje snížení produkce prozánětlivých cytokinů a vede k utlumení zánětu a tím ke snížení intenzity klinických projevů včetně pruritu.¹⁸

Účinnost a bezpečnost abrocitinibu byla posuzována v rámci klinického hodnocení JADE, kterého se v jeho větších účastnilo celkem 3 850 dospělých a dospívajících pacientů. Studijní rameno JADE COMPARE hodnotilo účinnost abrocitinibu ve srovnání s placebem a s dupilumabem. Pacienti byli zároveň léčeni konvenční topickou terapií kortikosteroidy. Takový design studie se blíží klinické praxi. Probandi byli hodnoceni na základě skóre IGA (Investigator's Global Assessment) a EASI (Eczema Area and Severity Index) – snížení skóre alespoň o 75 % původní hodnoty ve 12. týdnu od zahájení terapie. Účinek abrocitinibu v dávce 100 mg byl srovnatelný s účinkem dupilumabu, ale v případě dávky 200 mg abrocitinibu byla účinnost výrazně vyšší – EASI 75 bylo dosaženo u 70,3 % pacientů s 200 mg abrocitinibu, 58,7 % s abrocitinibem v dávce 100 mg a u 58,1 % nemocných léčených dupilumabem. V placebovém rameni dosáhlo EASI 75 jen 27,1 % probandů (důsledek pečlivé lokální terapie). Zásadní účinek byl sledován v případě pruritu hodnoceného dle PP-NRS (Peak Pruritus

Numerical Rating Scale). Zlepšení o ≥ 4 body bylo sledováno již po 2 týdnech u 49,1 % (200 mg), 31,8 % (100 mg) a u 26,4 % nemocných léčených dupilumabem. Signifikantní nástup antipruritického účinku byl sledován ve skupině s 200 mg abrocitinibu již po 4 dnech užívání.¹⁹

Dlouhodobá účinnost abrocitinibu je sledována ve studii JADE EXTEND. Výsledky po 48 týdnech sledování svědčí o přetrvávajícím účinku terapie abrocitinibem – EASI 75 bylo dokumentováno u 81,7 % pacientů s 200 mg denně a u 66,8 % pacientů se 100mg dávkou. Zásadní je skutečnost, že abrocitinib je účinný u pacientů, u nichž selhala terapie dupilumabem nebo u nichž musela být z různých důvodů ukončena. U nemocných, u nichž byla léčba dupilumabem účinná, avšak byla ukončena, se abrocitinib osvědčil – EASI 75 u 96 % pacientů s denní dávkou 200 mg, respektive 90 % při dávce 100 mg. Účinek u non-respondérů na dupilumab byl sledován v 80 % případů s terapií abrocitinibem v dávce 200 mg, potažmo u 68 % nemocných léčených dávkou 100 mg.²⁰

V přehledové práci Wana a spol. publikované v roce 2022 je srovnávána účinnost a bezpečnost abrocitinibu s dalšími perorálními selektivními inhibitory JAK1 upadacitinibem a baricitinibem. Účinnost je hodnocena na základě skóre IGA a EASI, zatímco bezpečnost na základě hlášení nežádoucích účinků vyžadujících léčbu (TEAE). Všechna 3 léčiva vykazují na základě skóre IGA a EASI účinnost. Jako nejúčinnější byl na základě skóre EASI hodnocen upadacitinib v dávce 30 mg. V dávce 15 mg byla účinnost srovnatelná s abrocitinibem v dávce 200 mg; upadacitinib v dávce 30 mg měl však hlášeno nejvyšší množství TEAE. Abrocitinib a upadacitinib byly v obou sledovaných dávkách superiorní nad účinkem baricitinibu.²¹

Zajímavá data přináší též systematická přehledová práce Silverberga a spol., která srovnává účinnost a bezpečnost aktuální systémové terapie těžké atopické dermatitidy. Nejvyšší úspěšnost v rámci monoterapie v EASI 50 prokázal upadacitinib v dávce 30 mg (83,6 %), dále abrocitinib 200 mg (74,6 %) a dupilumab 300 mg podávaný 1x za 14 dnů subkutánně (63,4 %). Obdobné výsledky byly sledovány i pro skóre EASI 75 a EASI 90. Při kombinované terapii konvenčními topickými přípravky a systémovou léčbou dosáhl nejvyššího EASI 50 po 12 týdnech abrocitinib v dávce 200 mg (86,6 %), dupilumab v dávce 300 mg 1x za 14 dnů (82,4 %) a abrocitinib v dávce 100 mg (70,7 %). Stejných výsledků bylo dosaženo i ve skóre IGA a PP-NRS. TEAE byly u pacientů s aktivní terapií zastoupeny více než u kontrolní skupiny s placebem. Abrocitinib, dupilumab a upadacitinib jsou v rámci aktuálně dostupné systémové léčby atopické dermatitidy nejúčinnější a vykazují také dobrý bezpečnostní profil. Abrocitinib a upadacitinib mají rychlejší nástup účinku a vykazují superioritu při potlačení chronického pruritu.²²

Aktuálně probíhající studie II. fáze sleduje účinnost abrocitinibu v dávce 200 mg v nové indikaci – prurigo

nodularis a chronické prurigo nejasné etiologie. Výsledky dosud nebyly publikovány.

Bezpečnost inhibitorů JAK je často diskutovanou otázkou. Bezpečnost a snášenlivost abrocitinibu byla sledována ve skupině 3 100 pacientů v rámci klinického hodnocení léčiva. Nejčastějším hlášeným nežádoucím účinkem byla nevolnost, mezi další nežádoucí účinky patřily bolesti hlavy, výsev herpes simplex a rozvoj akné. Nejčastějším nežádoucím účinkem zvláštního významu byly infekce – nejčastěji se jednalo o herpes simplex, herpes zoster a pneumonie. Četnost těchto komplikací je uváděna 1,12/100 pacientů (PY) pro dávku 200 mg a 3,32/100 PY pro dávku 100 mg. K přerušení terapie pro závažné nežádoucí účinky došlo u 5,8 % pacientů ze sledované skupiny. Dokumentovány byly i tromboembolické příhody o četnosti 0,23/100 PY, a to pouze u dávky 200 mg denně.^{18,23}

Abrocitinib je tedy účinným lékem v indikaci středně těžké a těžké atopické dermatitidy s prokázanou účinností a bezpečností. Aktuálně má stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění a na trhu je distribuován pod obchodním názvem Cibinqo.

Závěr

Chronický pruritus je symptom provázející řadu kožních a systémových chorob. Jeho projevy snižují kvalitu života nemocných, zhoršují kvalitu spánku a negativně ovlivňují celkový stav pacientů. Základem terapie CP u systémových chorob je léčba onemocnění samotného – paraneoplastický CP u Hodgkinova lymfomu, CP chronicky dialyzovaných či CP u primární biliární cholangitidy.

V případě kožních onemocnění se s CP nejčastěji setkáme u atopické dermatitidy, psoriázy nebo kontaktní alergické dermatitidy. Lékem volby jsou antihistaminika. Díky poznání patofyziologických mechanismů vedoucích k rozvoji svědění dnes existují možnosti cílené léčby. Právě u atopické dermatitidy, která postihuje více než 23 milionů Evropanů, máme k dispozici robustní data potvrzující účinnost cílené terapie jednak vůči klinickým projevům na pokožce, ale i v případě CP.

Aktuálně dostupná cílená systémová terapie atopické dermatitidy zahrnuje anti-IL-4/IL-13 protilátku dupilumab a inhibitory JAK1. Všechna tato léčiva vykazují dobrý klinický účinek na projevy atopické dermatitidy a zároveň splňují kritéria bezpečnosti. Dle dostupných dat komparativních studií jsou v případě CP superiorní právě inhibitory JAK1. Nejlepších výsledků dosahuje abrocitinib v dávce 200 mg denně spolu s upadacitinibem v dávce 30 mg denně. V porovnání s dupilumabem je v rámci terapie abrocitinibem dosaženo úlevy od projevů CP již 4. den po podání první dávky léku. Výhodou inhibitorů JAK je také jejich perorální podání. V současnosti probíhají studie II. fáze s hodnocením účinnosti abrocitinibu u prurigo nodularis a idiopatického chronického pruritu.

Literatura

- 1 Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, et al. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:535–47.
- 2 Han L, Dong X. Itch mechanisms and circuits. *Annu Rev Biophys* 2014;43:331–55.
- 3 Weisshaar E, Szepletowski JC, Dalgard FJ, et al. European S2k guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2019;99:469–506.
- 4 Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:643–55.
- 5 Kremer AE, Namer B, Bolier R, et al. Pathogenesis and management of pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis* 2015;33(Suppl 2):164–75.
- 6 Weisshaar E, Weiss M, Mettang T, et al. Paraneoplastic itch: an expert position statement from the Special Interest Group (SIG) of the International Forum on the Study of Itch (IFSI). *Acta Derm Ven* 2015;95:261–5.
- 7 Kilic A, Gul U, Soyulu S. Skin findings in internal malignant diseases. *Int J Dermatol* 2007;46:1055–60.
- 8 Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol* 2001;115:619–21.
- 9 Canavero S, Bonicalzi V, Massa-Micon B. Central neurogenic pruritus: a literature review. *Acta Neurol Belg* 1997;97:244–7.
- 10 Mazeh D, Melamed Y, Cholostoy A, et al. Itching in the psychiatric ward. *Acta dermato-venereologica* 2008;88:128–31.
- 11 Zhao ZQ, Huo FQ, Jeffry J, et al. Chronic itch development in sensory neurons requires BRAF signaling pathways. *J Clin Invest* 2013;123:4769–80.
- 12 Dalgard FJ, Svensson Å, Halvorsen JA, et al. Itch and mental health in dermatological patients across Europe: a cross-sectional study in 13 countries. *J Invest Dermatol* 2020;140:568–73.
- 13 Richard MA, Paul C, Nijsten T, et al.; EADV burden of skin diseases project team. Prevalence of most common skin diseases in Europe: a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:1088–96.
- 14 Peiser M, Tralau T, Heidler J, et al. Allergic contact dermatitis: epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. Current knowledge assembled at an international workshop at BfR, Germany. *Cell Mol Life Sci* 2012;69:763–81.
- 15 Dias GA, Pires GV, Valle SO, et al. Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. *An Bras Dermatol* 2016;91:754–9.
- 16 Mekić S, Jacobs LC, Gunn DA, et al. Prevalence and determinants for xerosis cutis in the middle-aged and elderly population: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:963–9.e2.
- 17 Martins MS, Almeida IF, Cruz MT, et al. Chronic pruritus: from pathophysiology to drug design. *Biochem Pharmacol* 2023;212:115568.
- 18 He H, Guttman-Yassky E. JAK inhibitors for atopic dermatitis: an update. *Am J Clin Dermatol* 2019;20:181–92.
- 19 Thyssen JP, Yosipovitch G, Paul C, et al. Patient-reported outcomes from the JADE COMPARE randomized phase 3 study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:434–43.
- 20 Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol* 2022;87:351–8.
- 21 Wan H, Jia H, Xia T, et al. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: a network meta-analysis. *Dermatol Ther* 2022;35:e15636.
- 22 Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrback K, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:1797–810.
- 23 Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, et al. Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *Am J Clin Dermatol* 2021;22:693–707.