

Atopický ekzém – zkušenosti s léčbou dupilumabem v době koronaviru

Brodská P., Říčař J., Cetkovská P.

Dermatovenerologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
přednosta prof. MUDr. Karel Pizinger, CSc.

SOUHRN

Od počátku pandemie covid-19 čelí zdravotnické systémy po celém světě velké výzvě napříč všemi lékařskými obory. Při léčbě středně těžkých až závažných forem atopického ekzému musí dermatologové volit vhodnou léčebnou strategii s ohledem na případné komplikace infekce covid-19 při systémové léčbě. V textu shrnujeme aktuální doporučení a naše dosavadní zkušenosti se systémovou léčbou atopického ekzému v době pandemie covid-19.

Z celkem 15 našich pacientů s těžkou formou atopického ekzému na léčbě dupilumabem se již 8 nakazilo virem SARS-CoV-2. Naše zkušenosti na jednotlivých případech ukazují, že vynechání jedné dávky při covid-19 nevedlo ke ztrátě účinnosti dupilumabu a pacienti jsou týdny až měsíce po infekci covid-19 léčeni dupilumabem s obdobným efektem, jaký měli před proděláním nákazy. U většiny pacientů, ať už byla dávka vynechána nebo nebyla, došlo v průběhu covid-19 k dočasnému mírnému zhoršení ekzému a nedošlo k závažnému průběhu infekce. Pacienti s mírným průběhem covid-19, kteří pokračovali i během infekce s léčbou dupilumabem, nepozorovali zhoršení projevů covid-19. Naše sledování potvrzuje data z literatury, kdy se léčba dupilumabem ukazuje jako bezpečná i v době pandemie způsobené SARS-CoV-2.

Klíčová slova: covid-19 – atopický ekzém – dupilumab – cyklosporin

SUMMARY

Atopic Dermatitis – Experience with Dupilumab Therapy during Pandemic

Since the onset of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, the medical community has faced major challenges that affect disease management in all areas. Dermatologists have to choose appropriate treatment strategy taking into consideration risk of infection COVID-19 in patients on systemic therapy of moderate to severe atopic dermatitis. Out of a total of 15 of our patients with severe atopic eczema treated with dupilumab, 8 had already been infected with SARS-CoV-2. Our experience showed that discontinuation of one dose of dupilumab did not lead to loss of efficacy. Our patients were treated with the same effect of dupilumab therapy weeks and months after COVID-19 infection. Most of our patients has experienced worsening of atopic dermatitis and mild course of COVID-19 infection, independently dupilumab was discontinued or not. Patients with mild course of COVID-19 infection continued with dupilumab therapy and did not observe any worsening of COVID-19 symptoms. Our observations have confirmed the data from literature showing that dupilumab can be safely used during the COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19 – atopic dermatitis – dupilumab – cyclosporine

Čes-slov Derm, 96, 2021, No. 4, p. 188–192

ÚVOD

Žijeme v době pandemie SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrom-CoronaVirus-2). Onemocnění tímto koronavirem se nazývá covid-19 (Coronavirus Disease 2019). První pacienti se zápalom plic nejasné etiologie se objevili ke konci roku 2019 ve Wu-chanu v Číně. Došlo k výskytu pneumonií, u nichž nebyl znám přesný původce onemocnění ani způsob přenosu. Onemocnění bylo hlášeno u lidí, kteří pracovali nebo navštívili

li trh, kde jsou prodávány živé ryby, kuřata, netopýři a jiné živočišné produkty a kde dochází i k jejich zpracování a konzumaci. Počáteční ohnisko z Wu-chanu se rychle rozšířilo po celém světě. V březnu 2020 WHO (World Health Organization) prohlásila šíření koronaviru za pandemii (hromadný výskyt infekčního onemocnění velkého rozsahu zasahující více kontinentů). První případ onemocnění v České republice byl evidován 1. března 2020. V této chvíli WHO eviduje 165 622 040 nakažených a 3 432 517 mrtvých (k 21. 5. 2021).

Covid-19

Virus SARS-CoV-2 je respirační virus, do organismu vstupuje nejčastěji přes sliznice nosu, úst a oční spojivku. K přenosu dochází při kontaktu s infikovanou osobou prostřednictvím infekčních sekretů, jako jsou sliny a respirační sekrety nebo jejich respirační kapénky, které jsou vylučovány při kašli, kýchání a mluvení. Inkubační doba se odhaduje na 5–6 dnů, v rozmezí od 2 do 14 dnů. Mezi nejčastější klinické příznaky onemocnění covid-19 patří horečka, suchý kašel, únava, dušnost, bolesti svalů a kloubů, mezi méně časté se řadí průjem, nauzea a zvracení, u závažných případů zápal plic. U některých nemocných osob byla zaznamenána i ztráta čichu a chuti, bolesti hlavy a konjunktivitida. U pacientů se závažným průběhem onemocnění covid-19 byly hlášeny i tromboembolické komplikace, kardiomyopatie, akutní poškození ledvin a encefalitidy. Závažnější až smrtelný průběh onemocnění byl častěji hlášen u osob starších 60 let, u mužů a pacientů s diabetem, arteriální hypertenzí, kardiovaskulárním onemocněním, chronickým respiračním onemocněním nebo u onkologických pacientů [9]. Rizikový faktor je i obezita.

Patogeneze onemocnění covid-19 není stále kompletně prozkoumána. Feng et al. [5] popsali u pacientů s těžkým průběhem covid-19 extenzivní imunitní odpověď, tzv. cytokinovou bouři. U těchto pacientů dochází k rozsáhlé aktivaci imunitního systému a produkci zánětlivých cytokinů a mediátorů s vysokou expresí IL-6 a TNF- α [5]. Během onemocnění je patrná zvýšená produkce IL-6, IL-10 a TNF- α , po vyléčení covid-19 hladiny těchto cytokinů klesají [5, 6].

Atopický ekzém

Covid-19 ovlivňuje průběh většiny chronických onemocnění, včetně atopického ekzému (AE). Atopický ekzém je časté chronické zánětlivé onemocnění kůže. Etiopatogeneze tohoto onemocnění je komplexní, důležitá je genetická predispozice k atopii (astma, alergická rinokonjunktivitida, potravinová nebo inhalční alergie), porušená bariérová funkce kůže a abnormální činnost imunitního systému. Je známo, že pacienti se sklonem k atopii trpí častěji infekcemi horních i dolních dýchacích cest [12]. Samotný atopický ekzém není nezávislý rizikový faktor pro získání infekce covid-19 či pro větší riziko závažného průběhu kovidové infekce. Atopický ekzém je však chronické systémové onemocnění s četnými komorbiditami, které mohou jeho průběh jednak zhoršovat, jednak v kombinaci rizika zvyšovat [7].

Základem terapie AE je lokální léčba, která je nezbytná i pro pacienty se systémovou léčbou nebo fototerapií. Celková léčba je určena pro pacienty s AE, u kterých lokální terapie a fototerapie nebyla dostačující. Systémovým lékem první volby je cyklosporin. V literatuře je popisováno i off-label využití jiných imunomodulátorů (např. metotrexát nebo azathioprin) [3]. Vždy je vhodné zvolit minimální efektivní dávku imunomodulační

léčby. V době pandemie může docházet ke zhoršení atopického ekzému i vlivem nadměrného používání dezinfekčních a mycích přípravků. Pro pacienty s AE jsou vhodnější olejové mycí prostředky, látky obecně hypoalergenní, s fyziologickým pH, bez parfemace. Pravidelně je nutné aplikovat emoliencia. Protikoronavirová opatření, omezení setkávání přátel a rodiny a obavy z onemocnění covid-19 vedou ke stresu, který také velmi negativně ovlivňuje průběh AE.

Dupilumab

Prvním schváleným biologickým lékem, který docílil rychlého a signifikantního zlepšení u pacientů s AE, je dupilumab, což je plně humánní monoklonální protilátka proti α řetězci receptoru pro interleukin 4 (IL-4), která blokuje signální dráhu IL-4 a IL-13 [3]. Je určen k léčbě středně těžkého až těžkého atopického ekzému u dospělých pacientů. Dupilumab lze používat v kombinaci s lokálními kortikosteroidy nebo lokálními inhibitory kalcineurinu. Doporučená iniciační dávka dupilumabu je 600 mg (dvě injekce po 300 mg), následována dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. U pacientů, u nichž nebyla po 16 týdnech léčby zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážit přerušeni léčby. Dupilumab je považován za bezpečnou a efektivní léčbu AE, mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby dupilumabem patří reakce v místě vpichu, konjunktivitida, blefaritida a perorální herpes.

Cyklosporin

Jediným imunosupresivním preparátem schváleným v ČR k léčbě AE u dospělých a adolescentů nad 16 let je cyklosporin. Cyklosporin je specifickým inhibitorem T lymfocytů, zejména podtypu T helper, působí inhibiči kalcineurinu. Nejčastějšími nežádoucími účinky při léčbě cyklosporinem jsou akcelerace arteriální hypertenze, třes, hypertrichóza, bolest hlavy, hyperplazie gingivy, nefrotoxicita a zvýšené riziko kožních malignit. Doporučená dávka cyklosporinu při léčbě AE je 3 až 5 mg/kg/den, standardně 150–300mg/den u dospělých. Kontinuální použití cyklosporinu by nemělo u AE přesáhnout 1 rok [10].

I přes jeho imunosupresivní efekt nebylo prokázáno zvýšené riziko infekcí u pacientů léčených cyklosporinem ve srovnání s placebem [2, 10]. Ve studii bylo sledováno 225 pacientů léčených cyklosporinem po dobu 12 měsíců, u žádného z těchto pacientů nedošlo k reaktivaci nebo primoinfekci virového onemocnění, včetně varicella zoster viru, herpes simplex 1, herpes simplex 2, Epstein-Barr, cytomegaloviru nebo HIV [2].

SOUBOR NEMOCNÝCH

V současnosti je v našem centru biologické léčby na Dermatovenerologické klinice FN Plzeň léčeno 15 pacientů dupilumabem. Vzhledem k vysokému výskytu nemoci covid-19 v Plzeňském kraji došlo během zimy

a jara u osmi z těchto pacientů léčených biologiky k nákaze SARS-CoV-2. Sedm pacientů mělo jen lehký průběh onemocnění, u jednoho pacienta infekce způsobila zhoršení astmatu (tab. 1.) Jedna pacientka se nakazila SARS-CoV-2 těsně před plánovaným zahájením terapie dupilumabem, první aplikace byla proto o měsíc posunuta, v tomto období došlo k výraznému zhoršení atopického ekzému (AE). Tři pacienti léčení dupilumabem během infekce vynechali jednu aplika-

ci léku, k výraznému zhoršení ekzému nedošlo. Jiná nemocná zjistila ten samý den, kdy aplikovala injekci dupilumabu, pozitivní výsledek PCR testu, vynechala poté sama bez domluvy další dvě dávky léku a ke kontrole se dostavila až za 6 týdnů po aplikaci se zhoršeným ekzémem. Další pacientka prodělala covid-19 za 10 dní po aplikaci 1. dávky očkování, průběh infekce byl mírný, proto léčbu dupilumabem nepřerušila. K nákaze SARS-CoV-2 došlo dokonce i u našeho vel-

Tabulka 1. Přehled pacientů

Pacient	MK	KB	HF	PB	UM	JP	DL	TP
Pohlaví	žena	žena	žena	muž	žena	muž	muž	muž
Věk (roky)	43	42	50	51	39	31	42	37
Léčen dupilumabem od	9. 10. 2020	13. 11. 2020	9. 12. 2020	1. 10. 2020	9. 9. 2020	9. 10. 2020	27. 11. 2019	20. 8. 2019
Délka léčby k 21. 5. 2021 (týdny)	32 týdnů	26 týdnů	23 týdnů	33 týdnů	36 týdnů	32 týdnů	78 týdnů	91 týdnů
Covid-19 pozitivní	24. 3. 2021	5. 2. 2021	3. 11. 2020	3. 3. 2021	15. 3. 2021 (st. p. 1. dávce očkování Comirnaty 2. 3. 2021)	19. 1. 2021	5. 1. 2021	1. 2. 2021
V jakém týdnu léčby dupilumabem?	23. týden	12. týden	před zahájením léčby	22. týden	27. týden	15. týden	56. týden	76. týden
Průběh covid-19 (mírný/střední/těžký)	mírný (teplota 2–3 dny, bolest kloubů)	mírný (rýma/bolesti kyčlí)	mírný (ztráta chuti, čichu)	mírný (teplota 2–3 dny, bolest kloubů)	mírný (bolest v krku, únava + herpes simpex)	střední (3 týdny, rýma, kašel, dušnost, ztratil čich, neztratil chuť, následně mírné zhoršení astmatu)	mírný (pálení v krku, teplota 3 dny)	mírný (ztráta chuti, čichu)
Léčba dupilumabem vysazena (počet vysazených aplikací)	1	2	před zahájením léčby	1	ne	1	ne	ne
EASI před covidem	0	1,3	24,7	2,2	1,5	1,2	2,5	1,3
EASI po covidu	0	4,8	25,4	2,6	1,2	3,1	2,1	0,8
DLQI před covidem	0	6	27	2	9	2	2	1
DLQI po covidu	0	9	27	3	1	0	2	1

mi rizikového pacienta se současnou HIV infekcí, AE a těžkým astmatem [1], u tohoto pacienta proběhlo onemocnění covid-19 s lehkým průběhem, jen s bolestí v krku a několik dní trvajících teplotami, nedošlo ke zhoršení AE, astmatu ani HIV a nemocný ani léčbu dupilumabem nepřerušil.

K objektivnímu stanovení závažnosti AE a k hodnocení účinnosti léčby jsme využili skórovací systém Eczema Area and Severity Index (EASI), který hodnotí intenzitu erytému, infiltraci, exkoriace a lichenifikaci a rozsah postižení. Ke zhodnocení subjektivních potíží nemocného byl použit dotazník Dermatology Life Quality Index (DLQI).

Naše zkušenosti na jednotlivých případech ukazují, že vynechání jedné dávky při covid-19 nevedlo ke ztrátě účinnosti dupilumabu a pacienti jsou týdnů až měsíce po covid-19 léčeni dupilumabem s obdobným efektem (podobnou hodnotou EASI), jako měli při léčbě dupilumabem před proděláním covid-19 (viz tab. 1). U většiny pacientů, ať už byla dávka vynechána nebo nebyla, došlo v průběhu covid-19 k dočasnému mírnému zhoršení ekzému, nejvíce na obličeji či rukou. Pacienti s mírným průběhem covid-19, kteří se v den aplikace cítili dobře, bez teploty a dupilumab nevysadili, nepozorovali ani po jeho aplikaci zhoršení projevů covid-19.

DISKUSE

Koronavirová pandemie vnesla mnoho otázek jak k možnému ovlivnění samotného průběhu AE, tak jeho léčby, včetně možného dopadu použité léčby v době infekce covid-19. Eichenfield et al. [4] publikovali výsledky randomizované studie hodnotící bezpečnost dupilumabu, bylo popsáno snížené riziko kožních infekcí u pacientů léčených dupilumabem a také potvrzeno, že tito pacienti nejsou náchylnější k systémovým infekcím ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. Riziko infekcí u pacientů léčených dupilumabem bylo hodnoceno i v randomizované, placebem kontrolované studii fáze 3 [13], a ani v této studii nebylo prokázáno zvýšené riziko infekcí u pacientů léčených dupilumabem při porovnání s placebem. Tyto výsledky naznačují, že zdraví pacienti s AE, kteří jsou léčeni dupilumabem, nejsou více ohroženi infekcí covid-19. Rossi et al. [11] popsali situaci v době, kdy Itálie čelila nejvyššímu počtu nakažených a neprokázali vyšší riziko infekce covid-19 u pacientů s AE léčených dupilumabem nebo horší průběh koronavirového onemocnění. Ordonez-Rubiano et al. [8] publikovali případ 27letého HIV pozitivního pacienta s AE, který byl bez komplikací léčen dupilumabem. U pacienta ani přes infekci SARS-CoV-2 nedošlo k snížení počtu CD4+ lymfocytů.

Dupilumab je také indikovaný jako přídatná udržovací léčba u dospělých a dospívajících od 12 let věku, kteří mají těžké astma a nejsou pod dostatečnou kon-

trolou na standardní léčbě. Je známo, že těžké astma pod nedostatečnou kontrolou může zhoršit průběh covid-19. Pacienti léčení dupilumabem v době pandemie covid-19 mohou profitovat z příznivého ovlivnění průběhu obou nemocí (astmatu i AE) [9].

Vzhledem k dosud publikovaným údajům se dupilumab jeví bezpečnější než cyklosporin u pacientů s těžkou formou AE v době pandemie covid-19 [9]. U cyklosporinu byla in vitro prokázána antivirová aktivita, inhibuje replikaci například viru hepatitidy B, hepatitidy C nebo HIV. Případná antikoronavirová aktivita a její využití v klinické praxi je stále předmětem dalšího výzkumu [2, 10]. U vysoce rizikových pacientů, kteří vykazují známky respiračního infektu, je doporučováno snížit dávku klasické systémové imunosupresivní terapie. Snížení dávky dupilumabu ale není vhodné, může vést k redukci léčebné odpovědi [9]. Ke každému pacientovi je potřeba přistupovat individuálně. Doporučení ohledně biologické terapie dupilumabem jsou stále aktualizována s přibývajícím zkušenostmi s onemocněním covid-19. Na základě nejnovější publikovaných dat je doporučováno léčbu dupilumabem v průběhu pandemie nepřerušovat. Neprokázalo se vyšší riziko infekce SARS-CoV-2 nebo závažnější průběh onemocnění covid-19 u pacientů léčených dupilumabem. V případě zjištěné pozitivní SARS-CoV-2 je doporučeno léčbu přerušit alespoň na 2 týdny [7]. Při symptomatickém onemocnění covid-19 se léčba znovu zahajuje 14 dnů po odeznění příznaků koronavirového onemocnění [7].

ZÁVĚR

Atopický ekzém je časté chronické onemocnění, které velmi významně ovlivňuje kvalitu života pacientů.

Základem terapie AE je vhodně zvolená lokální léčba. Při nedostatečném efektu lokální terapie je nezbytné zahájit systémovou léčbu. Podle dostupných publikovaných dat se dupilumab jeví jako bezpečná léčba těžkých forem AE v době pandemie covid-19, což odpovídá i našim dosavadním zkušenostem. Více než polovina našich pacientů s těžkou formou AE na léčbě dupilumabem se již v uplynulých měsících nakazila virem SARS-CoV-2 a nikdo z těchto pacientů neměl závažný průběh onemocnění covid-19.

V případě aktivní infekce covid-19 by podle aktuálních doporučení systémová léčba, konvenční i biologická, měla být přerušena až do odeznění příznaků koronavirového onemocnění [7]. V době pandemie preferujeme domácí aplikaci biologické léčby a je-li to možné snížení frekvence návštěv zdravotnického zařízení na nezbytné minimum. I v době pandemie je potřeba k pacientům s těžkou formou AE přistupovat individuálně. Rozsáhlý výzkum viru SARS-CoV-2 stále probíhá a jistě budou brzy k dispozici podrobnější doporučení založená na větším množství zkušeností z praxe.

LITERATURA

1. BRODSKA, P., PANZNER, P., SEDLACEK, D., TERL, M., CETKOVSKA, P. Use of dupilumab in a patient with atopic dermatitis, severe asthma, and HIV infection. *Dermatol Ther*, 2020, 33(6), p. 14159.
2. COLOMBO, D., CHIMENTI, S., GROSSI, P. et al. Prevalence of past and reactivated viral infections and efficacy of cyclosporine as monotherapy or in combination in patients with psoriatic arthritis – synergy study: a longitudinal observation study. *Biomed Res Int*, 2014, 941767.
3. D'ERME, A. M., ROMANELLI, M., CHIRICOZZI, A. Spotlight on dupilumab in the treatment of atopic dermatitis: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des, Devel Ther*, 2017, 11, p. 1473–1480.
4. EICHENFIELD, L. F., BIEBER, T., BECK, L. A. et al. Infections in Dupilumab Clinical Trials in Atopic Dermatitis: A Comprehensive Pooled Analysis. *Am J Clin Dermatol*, 2019, 20, p. 443–456.
5. FENG, Y., LING, Y., BAI, T. et al. COVID-19 with different severities: A multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201, p. 1380–1388.
6. CHEN, G., WU, D., GUO, W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*, 2020, 130, p. 2620–2629.
7. MARKO, M., PAWLICZAK, R. Can we safely use systemic treatment in atopic dermatitis during the covid-19 pandemic? Overview of selected conventional and biologic systemic therapies. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021, 24, p. 1–9.
8. ORDONEZ-RUBIANO, M. F., RUBIANO-MOJICA, P. C., CASAS, M. Young HIV-positive male patient with severe atopic dermatitis on dupilumab and SARS-CoV-2 infection, a pioneer hypothesis. *Int J Dermatol*, 2021, 60, p. 514.
9. PATRUNO, C., STINGENI, L., FABBROCINI, G. et al. Dupilumab and COVID-19: What should we expect? *Dermatol Ther*, 2020, 33, p. 13502.
10. RICARDO, J. W., LIPNER, S. R. Considerations for safety in the use of systemic medications for psoriasis and atopic dermatitis during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther*, 2020, 33, p. 13687.
11. ROSSI, M., ROVATI, C., ARISI, M. et al. Management of adult patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab during COVID-19 pandemic. A single-center real-life experience. *Dermatol Ther*, 2020, 33, p. 13765.
12. SHELLEY, K., UPPAL, B. S., DONOVAN, G. et al. Management of Atopic Dermatitis During the COVID-19 Pandemic. *Practical Dermatology*, 2020, p. 48–64.
13. SIMPSON, E. L., BIEBER, T., GUTTMAN-YASSKY E. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2016, 375, p. 2335–2348.

Do redakce došlo dne 2. 6. 2021.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Petra Brodská, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika FN Plzeň
Edvarda Beneše 1128/13
305 99 Plzeň-Bory
e-mail: brodskap@fnplzen.cz

EDIČNÍ PLÁN

Česko-slovenská dermatologie, 96. ročník, rok 2021

Číslo 5: Aktinické keratózy

Číslo 6: Podologie

Česko-slovenská dermatologie, 97. ročník, rok 2022

Číslo 1: Anální karcinom

Číslo 2: Lymfomy

Číslo 3: Kaposiho sarkom

Číslo 4: Bulózní dermatózy