

Novinky v terapii atopické dermatitidy

doc. MUDr. Filip Rob, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Bulovka, Praha

Atopická dermatitida je chronické zánětlivé onemocnění s velmi komplexní patofyziologií, která je základem širokého spektra fenotypů tohoto onemocnění. I z tohoto důvodu jsme po dlouhou dobu neměli k dispozici pro podstatnou část pacientů s těžkým onemocněním dostatečně efektivní a současně bezpečnou terapii. V posledních několika letech se však situace výrazně změnila. S příchodem biologické terapie a recentně i nástupu JAK inhibitorů se výrazně rozšířily možnosti a také úspěšnost léčby hlavně těžkých forem onemocnění. V současnosti je v různých fázích klinického hodnocení více než 70 topických i systémových preparátů, určených pro léčbu atopické dermatitidy. V následujících letech tak lze očekávat další výrazné zlepšení terapeutických možností pro pacienty s tímto onemocněním.

Klíčová slova: atopická dermatitida, terapie, biologická léčba, dupilumab, JAK inhibitory.

New treatments for atopic dermatitis

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease with a very complex pathophysiology, which underlies the wide spectrum of phenotypes of this disease. Therefore for a long time we did not have available a sufficiently effective and at the same time safe therapy for a significant part of patients with severe disease. However, the situation has changed significantly in the last few years. With the advent of biological therapy and, more recently, the advent of JAK inhibitors, the possibilities and success of treatment, especially of severe forms of the disease, have significantly expanded. Currently, there are more than 70 topical and systemic preparations intended for the treatment of atopic dermatitis in various phases of clinical evaluation. In the following years, we can expect further significant improvements in therapeutic options for patients with this disease.

Key words: atopic dermatitis, treatment, biologic therapy, dupilumab, JAK inhibitors.

Současné cíle a strategie terapie atopické dermatitidy

Atopická dermatitida je onemocnění s širokým spektrem klinických fenotypů, které odráží velmi komplexní interakci různých faktorů, které onemocnění způsobují. Všechny tyto domény jsou potenciálními cíli jak preventivních, tak terapeutických intervencí. Mezi tyto hlavní faktory patří vliv prostředí (expozom), kožní mikrobiom, epidermální bariéra a imunitní zánětlivá reakce. V rámci imunitního systému jsou hlavním spouštěčem onemocnění Th2 lymfocyty, případně IgE, u některých chronických fenotypů však má velmi důležitou roli i Th17 a Th22 imunitní odpověď (1).

V závislosti na často velmi odlišném průběhu onemocnění u každého jednotlivého pacienta, má léčba atopické dermatitidy dva hlavní cíle: rychlou a účinnou terapii akutních vzplanutí a mnohem náročnější kontrolu nemoci v dlouhodobém horizontu. Kromě účinnosti je tedy klíčovým aspektem každého klinického vývoje nového léčiva i dlouhodobý bezpečnostní profil.

Obnova bariérové funkce kůže

Jedním z klinických příznaků atopické dermatitidy je suchá, citlivá a vysoce propustná kůže. Tato fenotypová charakteristika je způsobena poruchou funkce epidermální bariéry, která má zpravidla dvě

příčiny. Za prvé mutace v genech kódujících funkčně důležité struktury v kůži, například jako je filagrin. Za druhé imunologicky podmíněný zánět, v němž hraje klíčovou roli IL-13, který negativně ovlivňuje funkci epidermální bariéry (2). V terapii tak existují dva přístupy k obnově funkce epidermální bariéry. Ideálním řešením by byl vývoj produktů specificky zaměřených na biochemické poruchy kožní bariéry. Hlavní překážkou lepší účinnosti této terapie však představuje nedostatek pochopení funkční genetiky mnoha struktur zapojených do těchto poruch. Druhou možností je účinná kontrola kožní zánětlivé reakce, která však nemusí vést k úplné obnově bariérové funkce ků-



doc. MUDr. Filip Rob, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Bulovka, Praha
filip.rob@bulovka.cz

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(4):187-192

Článek přijat redakcí: 25. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 7. 11. 2023

že. Základem léčby atopické dermatitidy tak stále je péče o kožní bariéru s využitím emoliencií, která má zabránit ztrátě vody z kožního krytu. Pro tuto základní léčbu jsou dostatečné i základní indiferentní externa, jako je například i vaselinun album, která prokazatelně moduluje antimikrobiální a epidermální funkci (3).

Modulace mikrobiomu

Navzdory značnému zájmu o terapeutický potenciál modulace mikrobiomu a různé strategie snažící se o nápravu kožní i střevní dysbiózy, o které se předpokládá, že je jedním z klíčových procesů u atopické dermatitidy. Dosud však zůstává nejasné, zda výrazná kolonizace *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) trvale ovlivňuje imunitní systém, a tak i zánětlivou reakci. Cílem současného výzkumu je identifikace nejvhodnějšího období v životě pacientů pro intervenci, která může mít zásadní význam pro zlepšení onemocnění a potenciální obnovení optimální adaptivní imunitní reakce proti *S. aureus*. Předpokládá se, že může existovat okno příležitosti pro terapeutické zásahy, které se zaměřují na kožní mikrobiom, potenciálně v rané fázi onemocnění v kojeneckém věku (1, 4).

Modulace imunitní odpovědi

Imunitní pochody zapojené do patofyziologie atopické dermatitidy jsou velmi komplikované. V rámci vrozené imunitní odpovědi byly dosud spíše pozorovány omezené výsledky například s blokátory IL-33. Zbývá objasnit, které dráhy v rámci přirozené imunitní odpovědi jsou klíčové v počáteční fázi onemocnění, tedy hlavně v kojeneckém věku, a které naopak později v průběhu nemoci. I z toho důvodu jsou dosud úspěšné terapie atopické dermatitidy zaměřeny na ovlivnění adaptivní imunitní odpovědi. Kromě Th2 složky imunitního systému, tedy IgE, IL-4, IL-5 a IL-13 s jejich receptory jsou potenciálními cíli i řada dalších mediátorů, které taktéž mají svoji roli zvláště v chronické formě onemocnění (IL-17, IL-23, IL-36 nebo IL-22) (1).

Prezentace antigenu

Prezentace antigenu má zásadní roli při vytváření a udržování různých drah adaptivní imunitní odpovědi, která nakonec vede k zánětu. Strategie, které se zaměřují na modulaci odpovídajících T buněk, jsou atraktivní možností za předpokladu, že se vyvarují nežádoucí imunosuprese. Do této skupiny patří OX40, kostimulační molekula a člen rodiny receptorů tumor necrosis factoru (TNF). Po aktivaci je

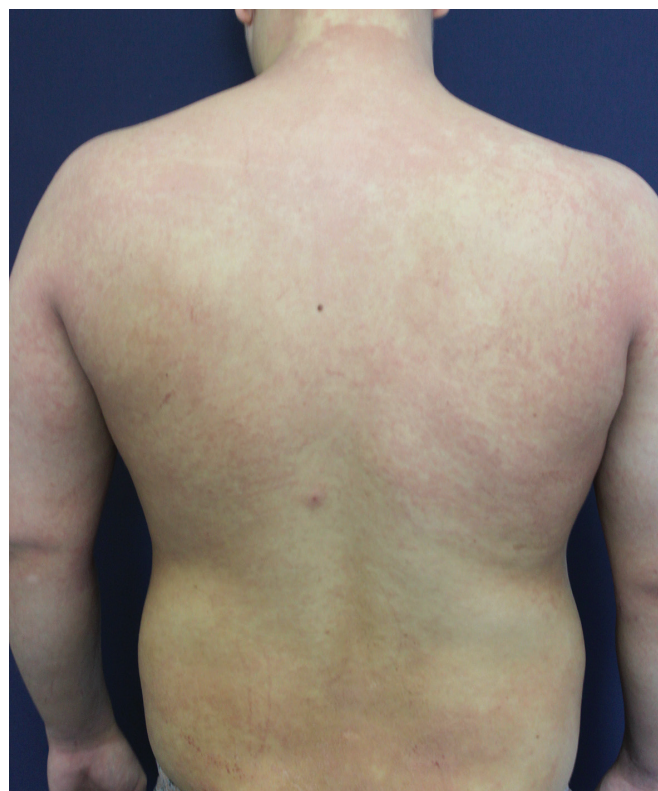
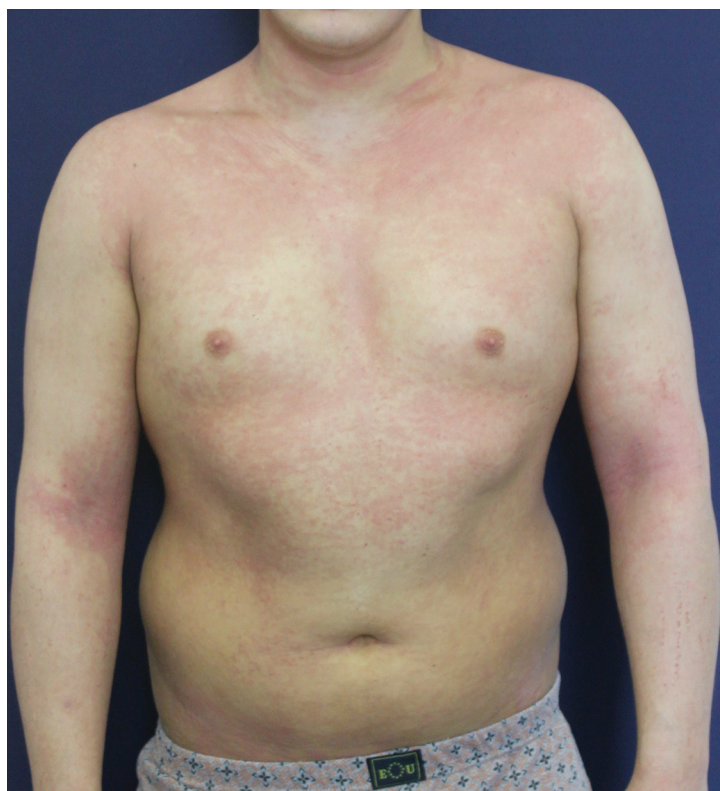
přechodně exprimován na T buňkách a přispívá ke klonální expanzi, přežití a tvorbě paměti. Počáteční studie s protilátkami namířenými proti OX40 nebo jeho ligandu OX40L exprimovaným na dendritických buňkách ukázaly slibné výsledky a v současnosti již probíhají i studie III. fáze klinického hodnocení (5).

Dupilumab

Th2 imunitní odpověď je považována za hlavní dráhu vedoucí ke kožnímu zánětu u atopické dermatitidy. IL-4, IL-13 a IL-5 nebo jejich příslušné receptory jsou středem pozornosti strategií vývoje mnohých léčiv, jejichž cílem je modulovat tuto patologickou odpověď (6). V této skupině existují v současnosti tři léčiva lebrikizumab, tralokinumab (oba anti-IL-13) a dupilumab (anti-IL-4 a IL-13), který je jediný dostupný v současnosti v České republice.

Dupilumab byl prvním schváleným cíleným lékem pro atopickou dermatitidu nejen dospělých, ale také dětských pacientů. V současnosti je ho možné využít u kojenců s ekzémem od 6 měsíců věku, ale také je indikován pro pacienty s astmatem, chronickou rinosinuitidou s polypy, eosinofilní ezofagitidou a prurigo nodularis. Dupilumab se váže na IL-4Ra a přerušuje signalizační kaskádu

Obr. 1 a 2. Trup pacienta před zahájením léčby atopické dermatitidy JAK inhibitorem



INZERCE

zprostředkovanou cytokiny IL-4 a IL-13, dochází tak k specifické bloádě Th2 řízené imunitní odpovědi (6).

Ve studiích 3. fáze klinického hodnocení (SOLO-1 a SOLO-2) provedených na 1 379 pacientech dosáhlo po 16 týdnech EASI-75 (bez současné lokální terapie kortikosteroidy) 51 % respektive 44 % pacientů na terapii dupilumabem a pouze 15 % respektive 12 % pacientů užívajících placebo (7). V kombinaci s topickými kortikoidy dosáhlo za stejné období účinnosti EASI-75 64 % pacientů na dupilumabu a 23 % pacientů na placebo (8). Obdobná účinnost dupilumabu byla pozorována i u pediatrických pacientů. V současnosti máme již více než 4letá data z klinických studií s dupilumabem u dospělých, která ukazují, že kolem 90 % pacientů v průběhu tohoto období udrželo odpověď EASI-75 a 75 % pacientů dokonce odpověď EASI-90 (8). Informace potvrzující velmi dobrou účinnost i bezpečnost dupilumabu jsou k dispozici i z četných registrů, včetně českého registru BIOREP. V průběhu prvního roku léčby (52 týdnů) dosáhlo 90 % pacientů odpovědi EASI-75 a 56 % odpovědi EASI-90 (9).

Dupilumab je velmi bezpečný lék, který nevyžaduje laboratorní vyšetření před zahájením ani v průběhu léčby. V klinických studiích i datech z klinických registrů se u pacientů užívajících dupilumab vyskytují běžné infekce horních cest dýchacích a herpetické infekce. Typickým nežádoucím účinkem terapie, který se vyskytuje až u třetiny pacientů v průběhu léčby, jsou konjunktivitidy. Většina těchto konjunktivitid je zvládnutelná lokální léčbou, jen vzácně vede k nutnosti ukončení léčby dupilumabem (6–9).

Baricitinib

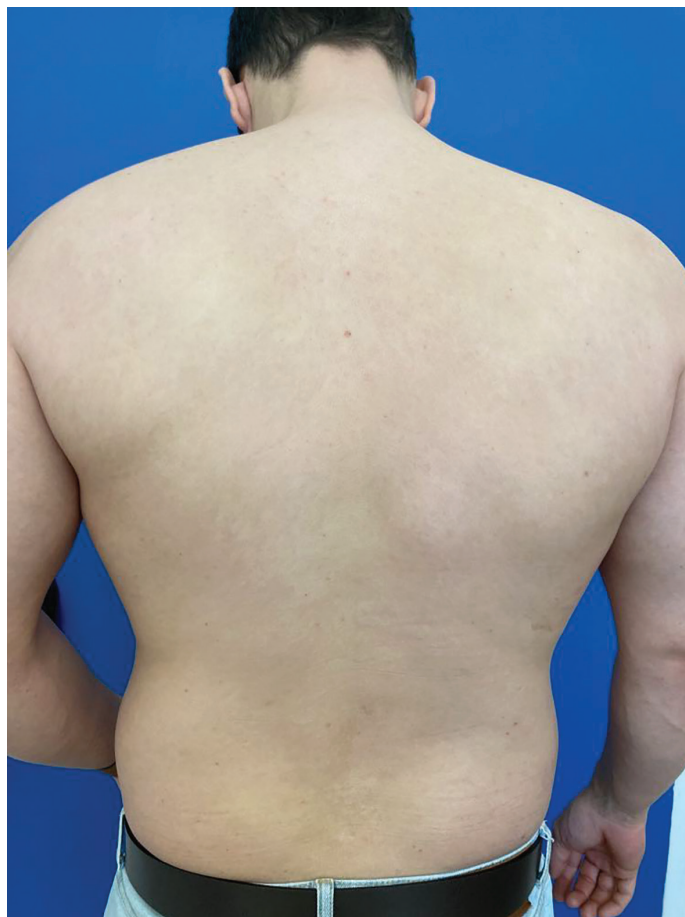
Baricitinib byl prvním perorálním JAK inhibitorem indikovaným k terapii středně závažné až závažné atopické dermatitidy dospělých. V brzké době však bude dostupný i pro většinu věkových skupin pediatrických pacientů. Baricitinib blokuje dráhy JAK1/JAK2 a kromě atopické dermatitidy je taktéž indikován k terapii revmatoidní artritidy a závažné alopecie areata (pro tuto diagnózu však zatím nemá úhradu). V současnosti je v České republice dostupný pouze ve formě 4 mg tablet, které jsou

však využívány u většiny pacientů. Baricitinib je kontraindikován pouze u těhotných a u pacientů přecitlivělých na léčivo samotné.

V klinickém programu pro atopickou dermatitidu máme k dispozici data od více než 2 636 pacientů s délkou expozice až 4 roky. Ve třech základních registračních studiích (BREEZE-AD1, -AD2 a -AD7) byla testována účinnost baricitinibu v 2 mg či 4 mg dávkování oproti placebo. Po 16 týdnech léčby, při kterých bylo možné užívat i topické kortikoidy, dosáhlo EASI-75 48 % pacientů na dávce 4 mg/den, 43 % pacientů na dávce 2 mg/den a 23 % pacientů na placebo. (10) Baricitinib obdobně jako ostatní JAK inhibitory vyniká velmi rychlou úlevou od svědění, kdy již 2. den od počátku léčby bylo statisticky signifikantní zlepšení pruritu oproti placebo, a to při obou dávkováních. Pacienti taktéž dosahovali v rámci jednotek týdnů výrazného zlepšení spánku a celkové kvality života (10).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby baricitinibem patří běžné infekce dýchacích cest, herpetické infekce (včetně eczema herpeticum), infekce močových cest či bolesti

Obr. 3 a 4. Trup pacienta 4 týdny od zahájení léčby atopické dermatitidy JAK inhibitorem



hlavy. V laboratorních kontrolách je nutné monitorovat hladiny lipidů a častá je také elevace kreatininy, obdobně jako u dalších JAK inhibitorů. Bezpečnostní výsledky dlouhodobých studií, ve kterých byli pacienti sledováni po více než 2 roky, neodhalily nové či kumulativní nežádoucí účinky terapie. V rámci sledování výskytu nežádoucích účinků zvláštního zájmu, které se objevily při terapii tofacitinibem (pan-JAK inhibitor) u pacientů s revmatoidní artritidou, byla provedena bezpečnostní analýza všech klinických studií s baricitinibem na atopickou dermatitidu. Tato rozsáhlá práce neprokázala zvýšené riziko závažných infekcí, závažných kardiovaskulárních událostí, tromboembolických příhod, nemelanomových kožních nádorů či jiných malignit (11). Baricitinib se tedy zdá být u pacientů s atopickým ekzémem bezpečnou léčbou, nicméně dle mezinárodních doporučení by se baricitinib a ostatní JAK inhibitory měly používat u pacientů nad 65 let věku, a/nebo u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebo jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů (jako je současné nebo bývalé dlouhodobé kouření, nebo anamnéza tromboembolické příhody) a/nebo pacientů s rizikovými faktory malignity až po vyčerpání všech vhodných alternativ léčby (12).

Abrocitinib

Abrocitinib je perorální selektivní inhibitor JAK1, který v rámci klinického hodnocení pro atopickou dermatitidu prošel programem, ve kterém bylo zařazeno více než 3 850 dospělých pacientů i adolescentů. Abrocitinib je dostupný v tabletách po 200 mg, 100 mg a 50 mg, což usnadňuje volbu správné dávky terapie. Doporučená zahajovací dávka abrocitinibu pro atopickou dermatitidu je 200 mg jednou denně u pacientů do 65 let věku a 100 mg jednou denně u starších pacientů, nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin. Abrocitinib nesmí být podáván pacientům se závažnými aktivními systémovými infekcemi (např. jako je tuberkulóza), při těžké poruše funkce jater, v těhotenství a při kojení.

V registračních studiích (JADE MONO-1 a MONO-2) byla zkoumána účinnost abrocitinibu v monoterapii (bez využití lokálních kortikosteroidů) oproti placebu u dospě-

lých a adolescentů nad 12 let věku. Zlepšení ekzému alespoň o 75 % (EASI-75) dosáhlo v obou studiích 62,7 %, respektive 61 % pacientů na terapii abrocitinibem 200 mg/den a 39,7 %, respektive 44,5 % pacientů užívajících abrocitinib 100 mg/den (13, 14). V rámci studie JADE COMPARE byla porovnávána účinnost abrocitinibu nejen oproti placebu, ale také dupilumabu u 837 dospělých pacientů, kteří současně směli užívat lokální kortikoidy. Primárního cíle zlepšení projevů atopického ekzému alespoň o 75 % (EASI-75) po 12 týdnech terapie dosáhlo 70,3 % pacientů na terapii abrocitinibem 200 mg/den, 58,7 % pacientů užívajících abrocitinib 100 mg/den, 58,1 % pacientů na léčbě dupilumabem a 27,1 % pacientů na placebu. Přísnějšího kritéria zlepšení o 90 % (EASI-90) po 12 týdnech léčby dosáhlo 46,1 % pacientů užívajících abrocitinib 200 mg/den, 36,6 % na dávce 100 mg/den, 34,9 % užívajících dupilumab a pouze 10,1 % pacientů na placebu. Sekundárním hodnotícím kritériem bylo zmírnění svědění alespoň o 4 body při hodnocení Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) po 2 týdnech léčby. Tohoto kritéria bylo dosaženo u 49,1 % pacientů na dávce abrocitinibu 200 mg/den, 31,8 % na dávce 100 mg/den, 26,4 % na terapii dupilumabem a 13,8 % na placebu. Signifikantní úleva svědění při léčbě nastává u většiny pacientů v rámci jednotek dnů (15).

V rámci klinických studií byla většina nežádoucích účinků jen mírné nebo střední závažnosti a jejich výskyt byl častější u pacientů na vyšší dávce abrocitinibu (200 mg/den). Mezi nejčastější nežádoucí účinky abrocitinibu patří nauzea (která však obvykle odezní v prvních dvou týdnech terapie), bolesti hlavy, akné, zvracení či závrať. Mezi frekventní infekční komplikace při terapii abrocitinibem patří běžné infekty horních cest dýchacích, ale také herpetické infekce, které se vyskytly u 4 % pacientů v klinických studiích. V laboratorních vyšetřeních je u pacientů s abrocitinibem vhodné monitorovat metabolismus lipidů, neboť u pacientů může docházet ke zvýšení cholesterolu o nízké hustotě (LDL). Při léčbě u některých pacientů taktéž dochází ke zvyšování kreatin fosfokinázy, zpravidla však bez klinických obtíží pacienta (13–15).

Upadacitinib

Upadacitinib je selektivním inhibitorem JAK1, který je v současnosti indikován v rámci atopické dermatitidy pro pacienty nad 12 let věku, využít ho však také lze v léčbě revmatických (např. psoriatická artritida či ankyluzující spondylitida) onemocnění a nespecifických střevních zánětů. Upadacitinib se podává v dávce 15 mg či 30 mg na den, v České republice jsou zatím dostupné jen 15 mg tablety.

Základem třetí fáze klinického hodnocení upadacitinibu byly studie Measure Up 1 a 2, ve kterých bylo zařazeno více než 1 650 pacientů (ve věku 12 let a více). V rámci integrované analýzy těchto studií dosáhlo účinnosti EASI-75 po 16 týdnech terapie 82,8 % pacientů na dávce 30 mg/den, 70,3 % pacientů na dávce 15 mg/den a pouze 22,6 % osob na placebu. Po roce terapie při obou dávkováních udrželo tuto odpověď více než 80 % pacientů. Přísnějšího kritéria EASI-90 po stejné době 16 týdnů dosáhlo 67,4 % pacientů na dávce 30 mg/den, 51,3 % na dávce 15 mg/den a pouze 9,1 % pacientů ve skupině s placebem. Po 52 týdnech terapie udrželo tuto odpověď 71,8 % pacientů na vyšší dávce a 62 % užívajících nižší dávku. Obdobně jako u dalších JAK inhibitorů vyniká upadacitinib velmi rychlým útlumem svědění, kdy signifikantní rozdíl oproti placebu je pozorován v řádech jednotek dní. Díky tomu dochází i k velmi rychlému zlepšování spánku i kvality života pacientů užívajících upadacitinib (16). Účinnost upadacitinibu byla taktéž v klinickém hodnocení porovnávána dupilumabem po dobu 16 týdnů (studie Heads Up). V této studii prokázal upadacitinib rychlejší nástup účinku na klinické zánětlivé projevy ekzému i svědění. Po 16 týdnech dosáhlo EASI-75 71 % osob užívajících upadacitinib a 61,1 % pacientů na léčbě dupilumabem. Obdobně EASI-90 za toto období dosáhlo 60,6 % pacientů na upadacitinibu a 38,8 % pacientů s dupilumabem (17). V rámci extenze této studie byli pacienti užívající dupilumab následně převedeni na upadacitinib, větší na pacientů dosáhla již po 4 týdnech změny léčby zlepšení atopické dermatitidy ve všech sledovaných parametrech (18).

Bezpečnostní data upadacitinibu u pacientů s atopickou dermatitidou jsou obdobná ostatním JAK inhibitorům, mezi nejčastější

nežádoucí účinky patří infekty horních cest dýchacích, bolesti hlavy či herpetické infekce. Nejčastějším specifickým nežádoucím účinkem upadacitinibu je rozvoj akné, která však nebývá závažná. V laboratorních hodnotách dochází u některých pacientů ke zvyšování kreatinkinázy, avšak bez klinických obtíží. Výskyt těchto nežádoucích účinků se význam-

ně neliší a ani nezvyšoval v průběhu času při dlouhodobé terapii (19).

Závěr

S příchodem biologické léčby a nyní i recentně JAK inhibitorů se výrazně rozšířily možnosti léčby těžkých forem atopické dermatitidy nejen u dospělých, ale také dět-

ských pacientů. Rozdílný mechanismus účinku a bezpečnostní profil těchto dvou skupin léčiv nám umožňuje vybírat vhodnou terapii pro každého jednotlivého pacienta. I přes tyto pokroky v léčbě můžeme i v následujících letech očekávat nová léčiva pro systémovou i topickou terapii atopické dermatitidy, která by dále měla zlepšit kvalitu života našich pacientů.

LITERATURA

1. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat. Rev Drug Dis.* 2022;21(1):21-40.
2. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. A key review paper on the current understanding of the pathophysiology of AD. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:1.
3. Czarnecki T, Malajian D, Khattri S, et al. Petrolatum: barrier repair and antimicrobial responses underlying this "inert" moisturizer. *J Allerg Clin Immunol.* 2016;137(4):1091-1102.
4. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Pavel AB, et al. ATx201 modulates biomarkers of skin barrier function and cutaneous inflammation in patients with moderate atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2020;140:S77.
5. 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 Allerg Clin Immunol.* 2019;4(2):482-493.
6. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allerg.* 2020;50(1):5-14.
7. Thač 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 Derm Sci.* 2019;94(2):266-275.
8. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, et al. Dupilumab provides acceptable safety and sustained efficacy for up to 4 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(3):393-408.
9. Kojanova M, Tanczosova M, Strosova D, et al. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis: real-world data from the Czech Republic BIOREP registry. *J Derm Treatm.* 2022;33(5):2578-2586.
10. Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1333-1343.
11. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):476-485.
12. Inhibitory Janus kináz – potvrzení závěrů pracovní skupiny PRAC [on-line]. Praha: Rada pro výzkum, vývoj a inovace; c2011. [cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://www.sukl.cz/inhibitory-janus-kinaz-potvrzeni-zaveru-vyboru-prac>
13. 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(10246):255-266.
14. Gooderham MJ, Chu CY, Rojo R, et al. Economic impact of abrocitinib monotherapy and combination therapy in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from JADE MONO-2 and JADE COMPARE. *JAAD Int.* 2021;4:46.
15. 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(3):434-443.
16. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021;397(10290):2151-2168.
17. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1047-1055.
18. Blauvelt A, Ladizinski B, Prajapati VH, et al. Efficacy and safety of switching from dupilumab to upadacitinib versus continuous upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension of the phase 3, randomized, controlled trial (Heads Up). *J Am Acad Dermatol.* 2023; epub ahead of print.
19. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the measure up 1 and measure up 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2020;158(4):404-413.