

## Interleukin 13

Interleukin 13 (IL-13) je klíčovým cytokinem v patofyziologii atopické dermatitidy. Sehrává zásadní roli nejen v zánětlivých procesech v kůži, ale také významně přispívá ke vzniku svědění. IL-13 je prozánětlivý cytokin, jehož zvýšené hladiny byly prokázány nejen v aktivních kožních lézích, ale i v nepostižené kůži pacientů s atopickou dermatitidou. Má přímý vliv na signalizaci svědění a jeho koncentrace v kůži i krvi koreluje se závažností onemocnění napříč věkovými skupinami – od dětí až po dospělé.

Nadměrná exprese IL-13 snižuje hladinu filaggrinu, narušuje kožní bariéru, podporuje ztluštění kůže a zvyšuje náchylnost ke svědění. To následně vede ke škrábání, které dále poškozuje epidermis, způsobuje uvolnění alarminů a dále stimuluje produkci IL-13, čímž vzniká začarovaný cyklus zánětu a svědění.

Lebrikizumab je nové biologické léčivo, které selektivně cílí právě na IL-13. Navazuje se přímo na molekulu interleukinu 13, nikoli na jeho receptor, čímž blokuje další přenos signálu do buňky. Důležité je, že neinterferuje se signalizací zprostředkovanou interleukinem 4 (IL-4) ani neovlivňuje fyziologickou regulaci IL-13 přes receptor typu alfa 2.

## ADVOCATE 1 a 2 studie

Účinnost a bezpečnost lebrikizumabu v monoterapii u dospělých a dospívajících pacientů se středně těžkou až těžkou formou atopické dermatitidy byla hodnocena v klinických studiích Advocate 1 a 2, což byly randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studie, které hodnotily účinnost a bezpečnost lebrikizumabu v monoterapii u dospělých a dospívajících pacientů se středně těžkou až těžkou formou atopické dermatitidy.

Celkem bylo do studií zahrnuto přes 400 osob ve věku od 12 let výše, přičemž většina účastníků byli dospělí. Zastoupení mužů a žen bylo vyvážené. Průměrná doba trvání onemocnění přesahovala 20 let a průměrné skóre EASI (Eczema Area and Severity Index) se pohybovalo mezi 28/30 až 30/30 body, což odpovídá těžké formě nemoci.

Po vstupním screeningu byli pacienti randomizováni do dvou skupin – jedna skupina dostávala lebrikizumab v dávce 250 mg každé

dva týdny, druhá skupina placebo. Tato fáze trvala 16 týdnů.

Pacienti, kteří na léčbu **odpověděli** (respondenti), byli dále zařazeni do udržovací fáze s rozdělením do tří skupin:

- pokračování v dávce 250 mg každé dva týdny,
- dávkování 250 mg každé čtyři týdny,
- nebo přechod na placebo.

U pacientů, kteří v úvodní fázi **nedosáhli odpovědi**, se pokračovalo v podávání lebrikizumabu 250 mg každé dva týdny.

## Hlavní sledované parametry EASI 75, pruritus sledované skóre EASI 75 (zlepšení skóre o 75 %)

Sledovaným parametrem bylo skóre EASI 75 v 16. týdnu:

- ve studii ADVOCATE 1 tohoto cíle dosáhlo 58,8 % pacientů,
- ve studii ADVOCATE 2 to bylo 52,1 %,
- zatímco ve skupině s placebem jen 15,8 %.

Svědění je pro pacienty s atopickou dermatidou klíčovým a velmi zatěžujícím příznakem. Hodnocení probíhalo pomocí numerické škály pruritu (NRS), kde pacienti hodnotí intenzitu svědění od 0 do 10.

Za klinicky významné bylo považováno zlepšení o  $\geq 4$  body.

V 16. týdnu dosáhlo tohoto zlepšení: 45,9 % pacientů ve studii ADVOCATE 1, 39,9 % ve studii ADVOCATE 2.

Svědění postihuje až 91 % pacientů s atopickou dermatidou, přičemž 40 % z nich pociťuje svědění více než 10x denně. Během akutních fází dosahuje průměrná intenzita svědění 8,2/10, což výrazně zhoršuje kvalitu života: 88 % pacientů uvádí omezení způsobené svěděním a bolestí kůže, 81 % trpí poruchami spánku v důsledku pruritu. Svědění při atopické dermatidě je většinou nehistaminergní, což znamená, že klasická antihistaminika nejsou často účinná. Nové cílené terapie, jako jsou biologické léky nebo inhibitory JAK, přitom nabízejí účinnější možnosti léčby.

Účinek lebrikizumabu je dlouhodobě stabilní, jak se ukázalo u pacientů, kteří pokračovali ve studii ADJOIN, která navazovala

na původní ADVOCATE studii. Tito pacienti udávali minimální až žádné svědění.

## ADJOIN studie

V rámci tříleté studie byl sledován dlouhodobý bezpečnostní profil lebrikizumabu. Výsledky ukázaly, že lék je dobře tolerován, s nízkým výskytem nežádoucích účinků. Nejčastěji se vyskytly: konjunktivitidy (podobně jako u dupilumabu), herpetické infekce, vzácně parazitární infekce. Nebyly zaznamenány žádné malignity a hypersenzitivní reakce se vyskytla pouze jednou. Celkově zůstával bezpečnostní profil konzistentní po celé tři roky sledování.

## Ebglyss

Ebglyss (lebrikizumab) je indikován k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospívajících (od 12 let věku s hmotností alespoň 40 kg) a dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu a u kterých došlo k selhání konvenční terapie.

Úhrada ze zdravotního pojištění je vázána na specifická kritéria. U dospělých je léčba hrazena v případě těžké formy atopické dermatitidy po selhání alespoň jedné konvenční systémové imunosupresivní léčby (například cyklosporin A), nebo pokud je tato léčba kontraindikována či netolerována. U dospívajících od 12 do 18 let je lebrikizumab hrazen v případech, kdy intenzivní lokální léčba, fototerapie nebo balneoterapie nevedly k dostatečné kontrole onemocnění.

Účinnost léčby se u adolescentů od 12 let a dospělých hodnotí v 16. a 24. týdnu a poté minimálně každých 24 týdnů. Terapie se ukončuje, pokud pacient v 16. týdnu nedosáhne zlepšení skóre EASI alespoň o 50 %, nebo pokud ve 24. týdnu nedosáhne EASI 75. Léčba je rovněž ukončena při výskytu závažných nežádoucích účinků, při nedostatečné adherenci, nebo pokud účinnost léčby poklesne pod hranici EASI 50 při dvou po sobě jdoucích kontrolách.

Speciální situace platí pro adolescenty, kteří zahájí léčbu před dosažením 18 let – pokud splní indikační podmínky (např. po selhání fototerapie), mohou po dosažení plnoletosti pokračovat v léčbě bez nutnosti absolvování konvenční systémové terapie.

Léčebný přípravek je dostupný ve formě předplněných injekčních stříkaček nebo