



Atopik Dermatit Tedavisinde Biyolojik Ajanlar

Dr. Özlem SU KÜÇÜK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Sunum Planı

- ▶ Biyolojik ve küçük moleküllerin özellikleri
- ▶ Atopik dermattitte hangi biyolojikler?
- ▶ Dupilumab
- ▶ Tralokinumab
- ▶ Lebrikizumab
- ▶ Nemolizumab
- ▶ Tezepelumab
- ▶ OX40L aks inhibitörleri; ISB 830 (daha önce GBR 830)
- ▶ Fezakinumab
- ▶ Etokimab
- ▶ Diğer biyolojikler (Anti-IL17 inhibitörleri, Omalizumab, Ligelizumab)

Biyolojikler/Küçük moleküller:Özellikleri

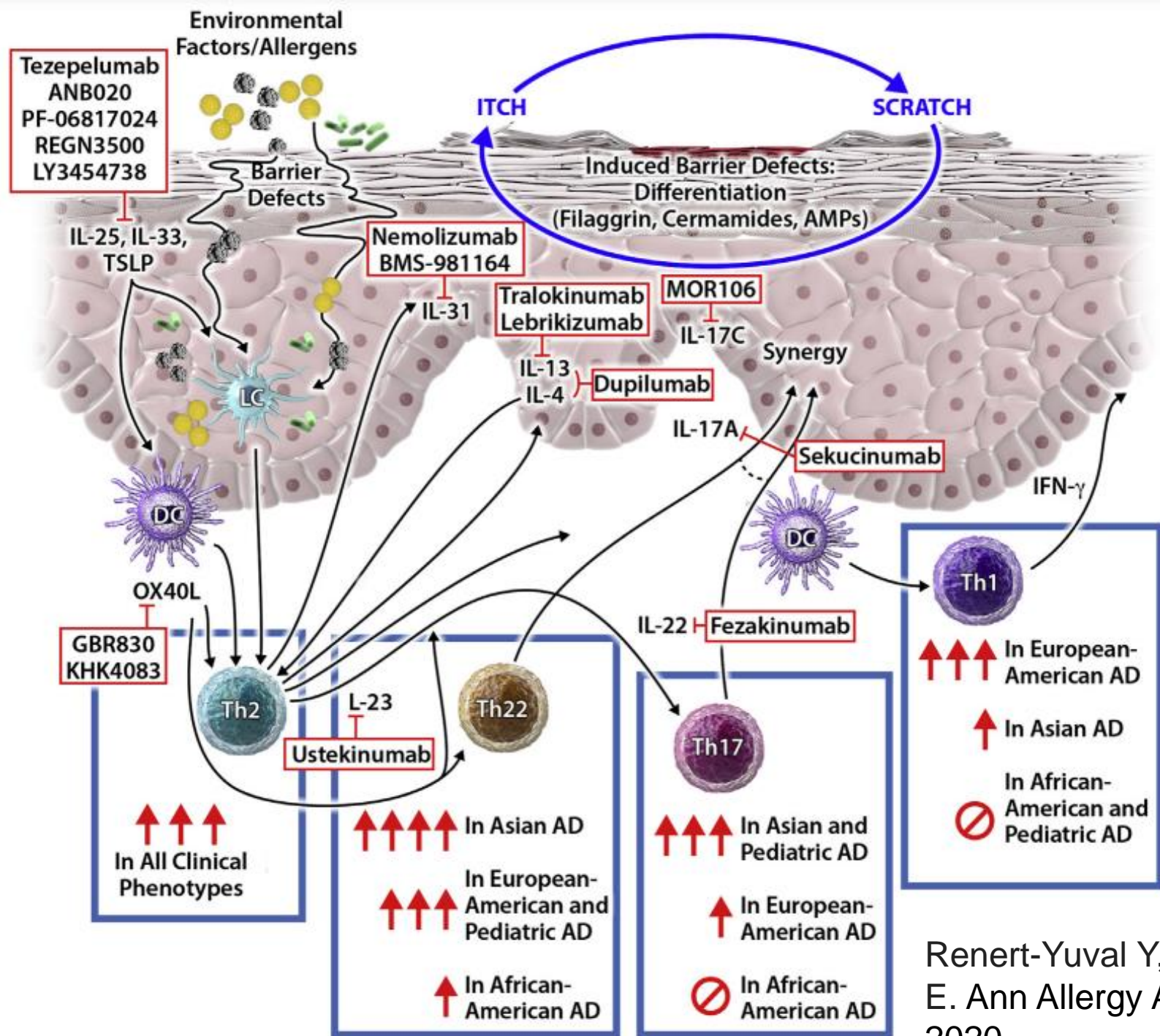
	Biyolojikler	Küçük moleküller
Molekül ağırlığı	> 1kDa	< 700 Da
Kimyasal yapısı	Monoklonal antikor veya füzyon proteini	Organik küçük moleküller
Uygulama yolu	Parenteral	Oral/topikal
Yarı ömrü	Uzun	Kısa
Hedef	Ekstrasellüler	İntrasellüler
Etki mekanizması	Blokaj, azaltma	Enzim inhibisyonu
Spesitivitesi	Yüksek	Düşük /değişken
Üretim maliyeti	Yüksek	Düşük /değişken
Degradasyon	Katabolizm(RES)	Metabolizm(renal , hepatik)
Generikleri	Biobenzer	İdentik
Stabilite	Proteaz ve ısıya duyarlı	Çoğunlukla stabil
İmmünojenite	+	-

Biyolojiklerin avantajı başlangıç etkileri güçlü ve güvenlik profilleri iyi

Biyolojiklerin dezavantajı parenteral uygulanmaları,saklama koşulları , potansiyel ilaç toleransları

Costello C,et al. J Drugs Dermatol. 2018


Atopik Dermatitte Biyolojik Tedaviler

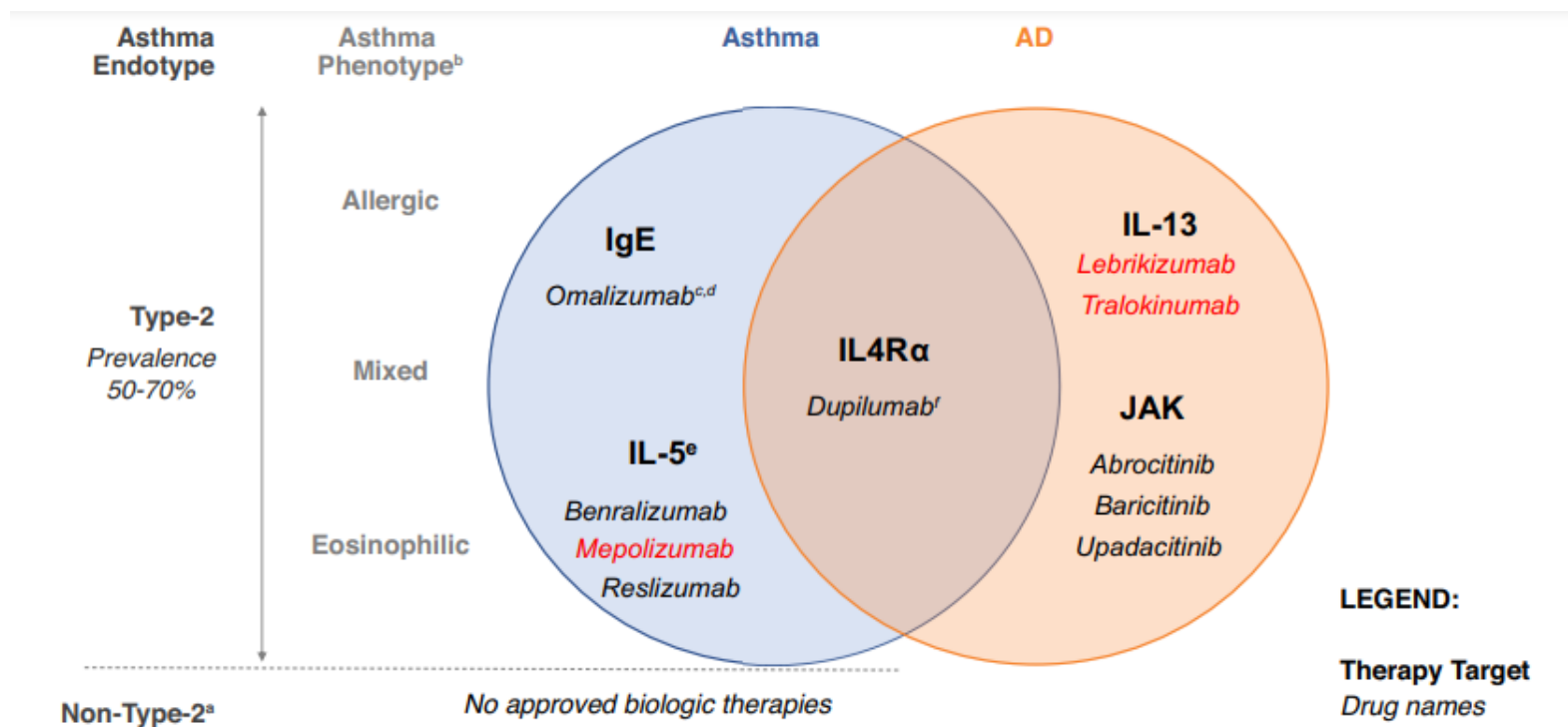


Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020

REVIEW ARTICLE

Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations








D. N. Adam^{1,2,3} | M. J. Gooderham^{3,4} | J. R. Beecker^{3,5,6,7} | C. H. Hong^{3,8,9} |
 C. S. Jack^{10,11} | V. Jain^{3,12} | P. Lansang^{1,13,14} | C. W. Lynde^{1,3,15} | K. A. Papp^{3,16}  |
 V. H. Prajapati^{3,17,18,19,20,21} | I. Turchin^{3,22,23} | J. Yeung^{1,3,13,14}



Red text agents have been studied in phase 3 clinical trials for the opposite indication but have no proven efficacy.

GUIDELINE

European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy

A. Wollenberg,^{1,2,*}  M. Kinberger,³ B. Arents,⁴ N. Aszodi,¹ G. Avila Valle,³ S. Barbarot,⁵  T. Bieber,⁶ H.A. Brough,^{7,8} P. Calzavara Pinton,⁹ S. Christen-Zäch,¹⁰  M. Deleuran,¹¹ M. Dittmann,³ C. Dressler,³  A.H. Fink-Wagner,¹² N. Fosse,¹³ K. Gáspár,¹⁴ L. Gerbens,¹⁵ U. Gieler,¹⁶ G. Girolomoni,¹⁷  S. Gregoriou,¹⁸  C.G. Mortz,¹⁹ A. Nast,³  U. Nygaard,²⁰ M. Redding,²¹ E.M. Rehbinder,²² J. Rina,²³ M. Rossi,²⁴ E. Serra-Baldrich,²⁵ D. Simon,²⁶ Z.Z. Szalai.²⁷

Abstract

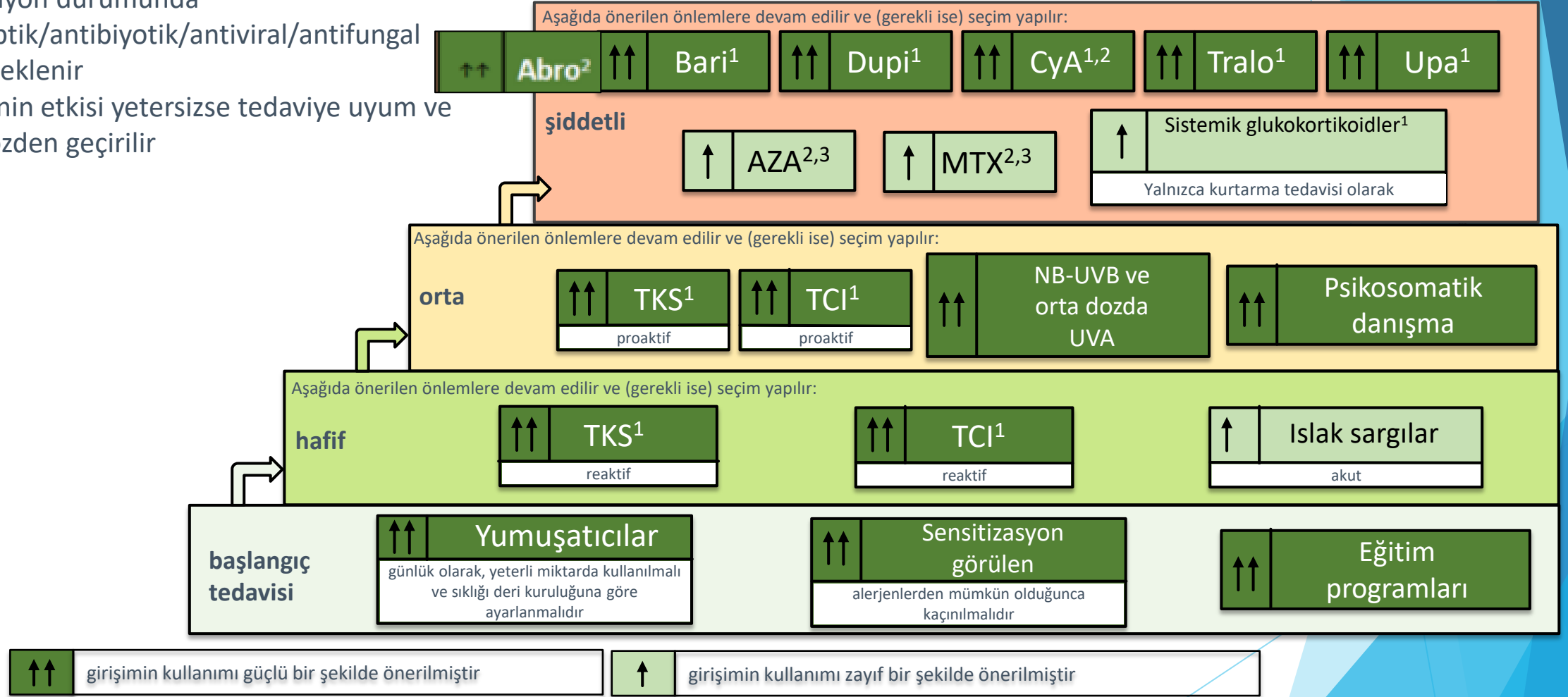
The evidence- and consensus-based guideline on atopic eczema was developed in accordance with the EuroGuiDerm Guideline and Consensus Statement Development Manual. Four consensus conferences were held between December 2020 and July 2021. Twenty-nine experts (including clinicians and patient representatives) from 12 European countries participated. This first part of the guideline includes general information on its scope and purpose, the health questions covered, target users and a methods section. It also provides guidance on which patients should be treated with systemic therapies, as well as recommendations and detailed information on each systemic drug. The systemic treatment options discussed in the guideline comprise conventional immunosuppressive drugs (azathioprine, ciclosporin, glucocorticosteroids, methotrexate and mycophenolate mofetil), biologics (dupilumab, lebrikizumab, nemolizumab, omalizumab and tralokinumab) and janus kinase inhibitors (abrocitinib, baricitinib and upadacitinib). Part two of the guideline will address avoidance of provocation factors, dietary interventions, immunotherapy, complementary medicine, educational interventions, occupational and psychodermatological aspects, patient perspective and considerations for paediatric, adolescent, pregnant and breastfeeding patients.

Received: 17 February 2022; Accepted: 29 April 2022

- ✓ Dupilumab
- ✓ Lebrikizumab
- ✓ Nemolizumab
- ✓ Omalizumab
- ✓ Tralokinumab

EuroGuiDerm 2022 Kılavuzları: Yetişkin Atopik Dermatit

- Enfeksiyon durumunda antiseptik/antibiyotik/antiviral/antifungal tedavi eklenir
- Tedavinin etkisi yetersizse tedaviye uyum ve tanı gözden geçirilir

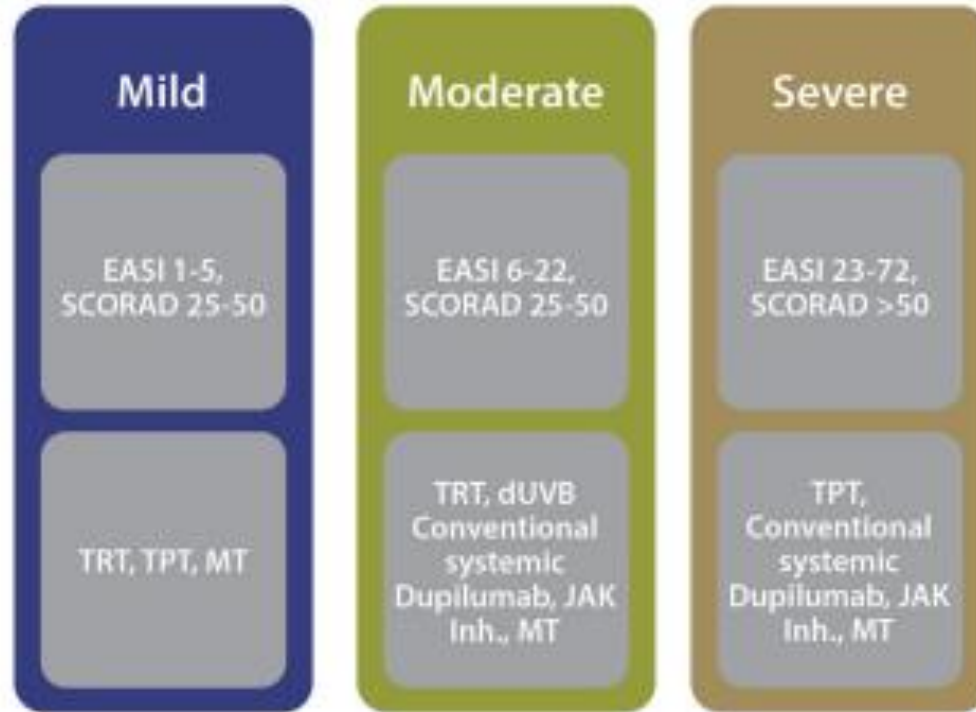


Atopic dermatitis diagnosis and treatment consensus report

Atopik dermatit tanı ve tedavi uzlaşısı raporu

© Nilgün Atakan, © Başak Yalçın, © Esen Özkaya*, © Özlem Su Küçük**,
© Serap Öztürkcan***, © Andaç Salman****, © Murat Borlu*****, © Nilgün Şentürk*****,
© Ayşe Akman-Karakaş*****, © Server Serdaroğlu*****

Dermatology Private Practice, Ankara, Turkey



Topical reactive therapies (TRT) and topical proactive therapies (TPT) refer to the topical use of corticosteroids and calcineurin inhibitors.
The mainstay of treatment (MT) includes training the patient and relatives and adequate moisturizing, avoidance from triggering factors, and infection treatment if any.

Figure 9. Treatment algorithm by severity

Turkderm - Turk Arch Dermatol Venereol
2022;56(Suppl 2):86-121

European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations

A. Wollenberg,^{1,2,*} M. Kinberger,³ B. Arents,⁴ N. Aszodi,¹ G. Avila Valle,³ S. Barbarot,⁵ T. Bieber,⁶ H.A. Brough,⁷ P. Calzavara Pinton,⁸ S. Christen-Zäch,⁹ M. Deleuran,¹⁰ M. Dittmann,³ C. Dressler,³ A.H. Fink-Wagner,¹¹ N. Fosse,¹² K. Gáspár,¹³ L. Gerbens,¹⁴ U. Gieler,¹⁵ G. Girolomoni,¹⁶ S. Gregoriou,¹⁷ C.G. Mortz,³ A. Nast,³ U. Nygaard,¹⁹ M. Redding,²⁰ E.M. Rehbinder,²¹ J. Ring,²² M. Rossi,²³ E. Serra-Baldrich,²⁴ D. Simon,²⁵ Z.Z. Szalai,²⁶ J.C. Szepietowski,²⁷ A. Torrelo,²⁸ T. Werfel,²⁹ C. Flohr^{30,31,*}

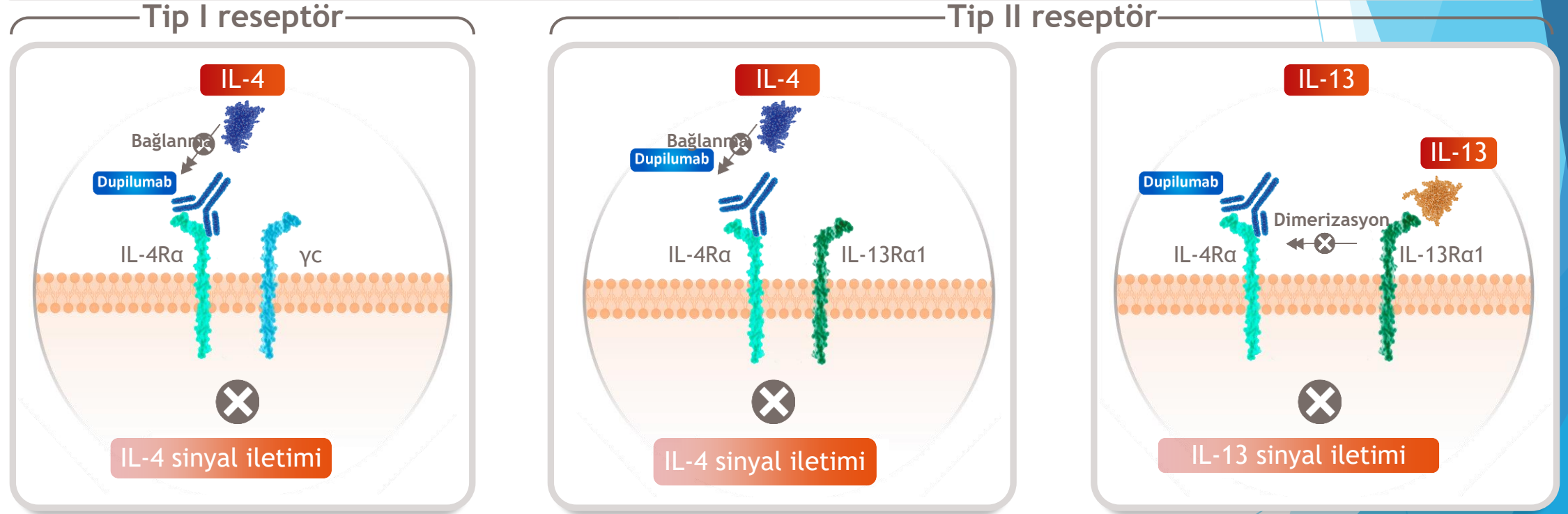
	Conventional systemic treatments			Biologics	Tralokinumab	JAK-inhibitors		Rescue therapy
	Ciclosporin	Methotrexate	Azathioprine	Dupilumab		Baricitinib	Upadacitinib	Systemic corticosteroids
Children and adolescents with AE who are candidates for systemic treatment	††	†	†	††			††	
Dose for children	licensed for ≥ 16 years commonly used dosage children: 2.5-5 mg/kg per day in two single doses	off-label; commonly used dosage children: 0.3–0.4 mg/kg per week	off label; commonly used dosage children: 1-3 mg/ kg per day	licensed for ≥ 6 years; age 6-11: from 15kg <60kg, initially 300 mg s.c. day 1 & 15 followed by 300 mg Q4W, when ≥60 kg, initially 600 mg s.c. day 1 followed by 300 mg Q2W age 12-17: <60 kg: initially 400 mg s.c. day 1 followed by 200 mg Q2W, when ≥60 kg: initially 600 mg s.c. day 1 followed by 300 mg Q2W	off-label	off-label	licensed for ≥ 12 years; age 12-17 (≥ 30 kg bw): 15 mg per day	general unspecific licence for children for steroid responsive skin disease dosage maximum: 1 mg/kg per day
Pregnancy (in candidates for systemic treatment)	†	‡‡	†	0		‡‡	‡‡	† prednisolone (0.5mg/ kg/d) <i>only</i> as rescue therapy for acute flares
Breastfeeding	↓	↓	↓	0		↓	↓	† prednisolone (0.5mg/ kg/d) <i>only</i> as rescue therapy for acute flares

† SmPC; Q2W - once every 2 weeks

Dupilumab

Th2 aracılı inflamasyonda anahtar sitokinler olan IL-4 ve IL-13 için ortak bir reseptörü; IL-4 reseptörünü (IL-4Ra) bloke eden bir insan IgG4κ monoklonal antikoru

IL-4Rα'ya bağlanan dupilumab, tip I reseptör aracılığıyla IL-4 sinyal iletimini ve tip II reseptör yoluyla IL-4 ve IL-13 sinyal iletimini inhibe etmektedir



Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016

Le Floc'h A, et al. Allergy. 2020

Dupilumab Onayları



FDA¹

Topikal tedavilerle yeterli kontrol sağlanamayan veya topikal tedavilerin önerilemediği;
6 aydan itibaren üzeri pediatrik ve yetişkin orta-şiddetli atopik dermatit hastalarının tedavisinde onaylı



EMA²

Yetişkin ve Adölesanlar

Sistemik tedaviye aday olan orta ila şiddetli atopik dermatitli **yetişkin ve 12 yaş ve üzeri adolesan** hastaların tedavisinde endike

6 ay-11 Yaşındaki Çocuklar

Sistemik tedaviye aday olan şiddetli ato **yaşındaki** ç tedavisinde



Türkiye³

Sistemik tedaviye aday olan orta ila şiddetli atopik dermatitli **yetişkin ve 12 yaş ve üzeri adolesan** hastaların tedavisinde endike

1. Dupixent US Prescribing Information Oct 2022
2. Dupixent EMA Summary of Product Characteristics 2023
3. Dupixent Kısa Ürün Bilgisi TITCK, Kasım 2021

Ülkemizde ilaca Türk İlaç Eczacılar Birliği aracılığı ile yurt dışı ilaç temini yoluyla erişilebilmektedir. Yetişkin AD'de endike olup 12 yaş ve üzerindeki adolesanlarda endikasyon dışı başvurusu ile kullanılabilir.

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi

Dupilumab subkutan injeksiyon olarak uygulanır

Yetişkinler



Başlangıç doz ilk gün

300mg
+
300mg

Uygulama sıklığı

iki haftada
bir

Takip eden dozlar

300mg



Adolesanlar



≥60kg

Başlangıç doz ilk gün

300mg
+
300mg

Uygulama sıklığı

iki haftada
bir

Takip eden dozlar

300mg

<60 kg

200mg
+
200mg

Uygulama sıklığı

iki haftada
bir

200mg

mg: miligram, kg: kilogram

Referans: DUPIXENT® (dupilumab). Kısa Ürün Bilgisi, Kasım 2021. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.

Erişim: https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/kubKtAttachments/TTCKDUPIXENTUYGUNKB_5fadb695-593b-4beb-9ec2-8887caad8e48.pdf

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler:



Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması **gerekmemektedir**
Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir

Gebelik ve lohusalık dönemi:

Gebelik kategorisi; B

Gebelik dönemine ait sınırlı veri bulunmaktadır

Gebelik sırasında potansiyel yararın sadece fetüse karşı potansiyel riski almaya değer olduğunda kullanılmalıdır, insan sütüne geçip geçmediği veya yutulduğunda sistemik olarak absorbe edilip edilmediği bilinmemektedir

Vücut Ağırlığı

Atopik dermatitli yetişkin hastalar için vücut ağırlığına göre doz ayarlaması önerilmemektedir.

Atopik dermatitli 12 ila 17 yaş arasındaki hastalar için, önerilen doz; iki haftada bir 300 mg, ≥ 60 kg, iki haftada bir 200 mg
>60kg

Dupilumab Etkililik Çalışmaları

Faz 3 çalışmalara 2900'den fazla ve açık etiketli uzatmalarda 2500'den fazla hasta alınmıştır

FAZ 3

SOLO 1 (n=671)

16 haftalık monoterapi

SOLO 2 (n=708)

16 haftalık monoterapi

CHRONOS (n=740)

52 hafta, eş zamanlı TKS

CAFÉ (n=325)

16 hafta, eş zamanlı TKS,
yetersiz/intoleransı olan/CI
CsA

OLE (n=2677)

Açık etiketli uzatma dönemi

Simpson EL ,et
al. N Engl J
Med. 2016

Blauvelt A ,et
al.Lancet. 2017

Worm M. et al.
JAMA Dermatol.
2019

de Bruin-
Weller,et al.
Br J Dermatol. 2018

Beck LA, et al
Am J Clin
Dermatol. 2020

Faz 4 çalışmaları, 2000'den fazla hastayı içermektedir

FAZ 4

PROSE

Uzun süreli, gözlemsel
klinik çalışma

GLOBOSTAD

Uzun süreli,
gözlemsel, klinik
çalışma

NCT04033367

12 haftalık uyku
çalışması

NCT04173442

Gebe ve infant dönem
sonuçları

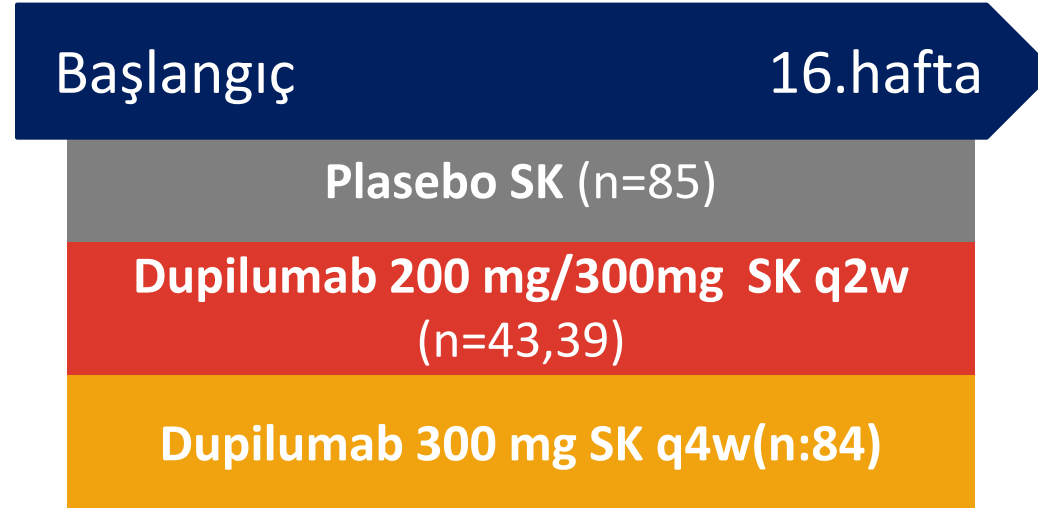
Clinicaltrials.gov.
NCT03428646 (PROSE).
Accessed Mar 2021

Clinicaltrials.gov.
NCT03992417
(GLOBOSTAD).
Accessed Mar 2021

Clinicaltrials.gov.
NCT04033367.
Accessed Mar 2021.

Clinicaltrials.gov.
NCT04173442.
Accessed Mar 2021

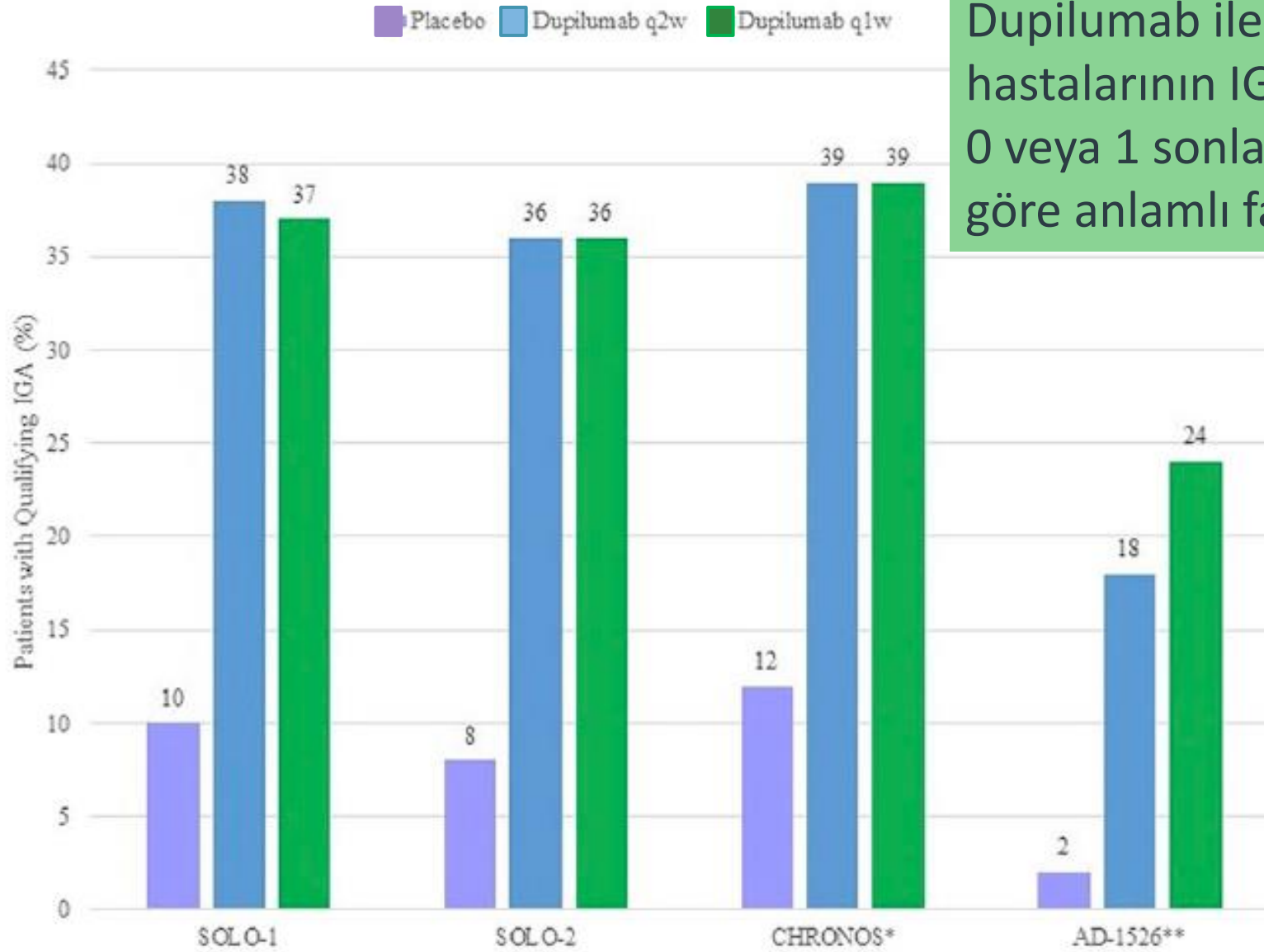
Adolesanlarda(12-18) Orta Dereceli-Şiddetli Atopik Dermatitte Dupilumab Faz 3 Çalışma (AD-1526)



Primer sonlanım noktaları

IGA:0/1
EASI 75

IGA Yanıt Oranları

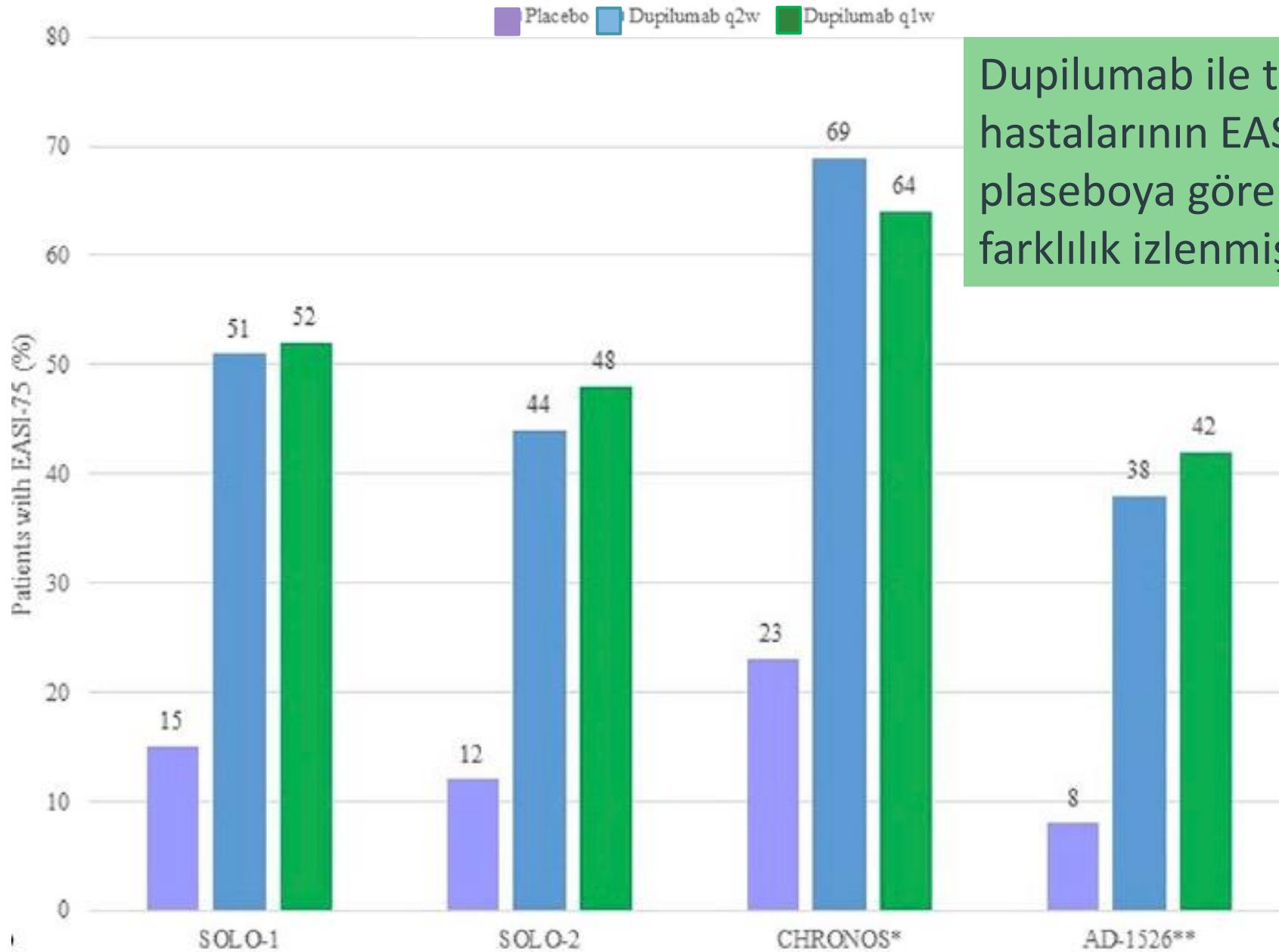


Dupilumab ile tedavi edilen AD hastalarının IGA yanıt oranlarında (IGA 0 veya 1 sonlanım noktası) plaseboya göre anlamlı farklılık izlenmiştir

CHRONOS* 52 haftalık çalışma

AD1526** çalışmasında yeşil kolon 2 haftada bir, mavi kolon 4 haftada bir enjeksiyonu göstermekte

EASI-75 Yanıt Oranları

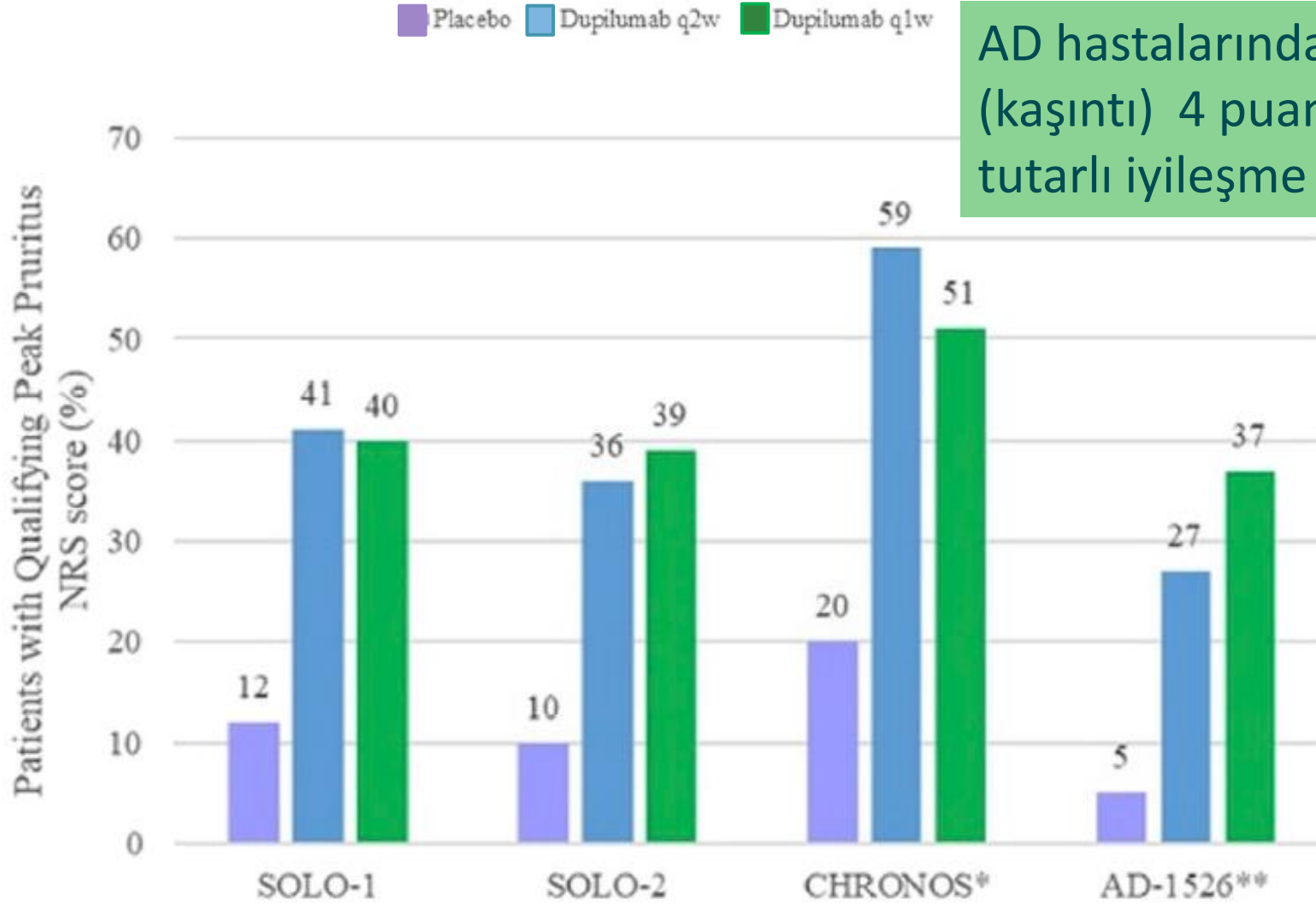


Dupilumab ile tedavi edilen AD hastalarının EASI-75 yanıt oranlarında plaseboya göre anlamlı ve tutarlı farklılık izlenmiştir

CHRONOS* 52.haftalık çalışma

AD1526** çalışmasında yeşil kolun 2 haftada bir, mavi kolun 4 haftada bir enjeksiyonu göstermekte

Pik Pruritus (NRS)skoru yanıt oranları



AD hastalarında pik pruritus NRS'de (kaşıntı) 4 puan ve üzerinde kaydedilen tutarlı iyileşme izlenmiştir

CHRONOS* 52.haftalık çalışma

AD1526** çalışmasında yeşil kolon 2 haftada bir, mavi kolon 4 haftada bir enjeksiyonu göstermekte

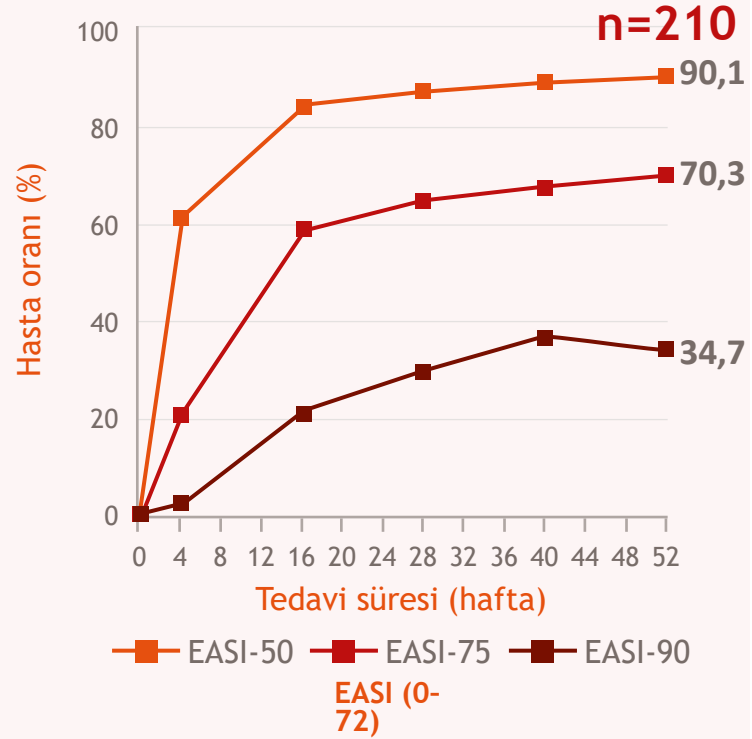
Dupilumab

- ▶ LIBERTY AD SOLO-CONTINUE alışmasında,
- SOLO'da dupilumab tedavisine yüksek yanıtlı hastalar, haftalık ,2 haftada, 4 haftada veya 8 haftada bir 300mg SK devam etmek üzere yeniden randomize edildi ,36 hafta boyunca izlenmiş
- Özellikle 12. haftadan sonra 4 haftada veya 8 haftada bir tedavi alanlarda EASI 75 yanıtlarında azalma olurken(ADA oluşumu minimal) , **haftalık veya 2 haftalık tedavi alanlarda EASI ve NRS yanıtlarında değişiklik olmamıştır**
- Herhangi bir güvenlik sinyali alınmamıştır

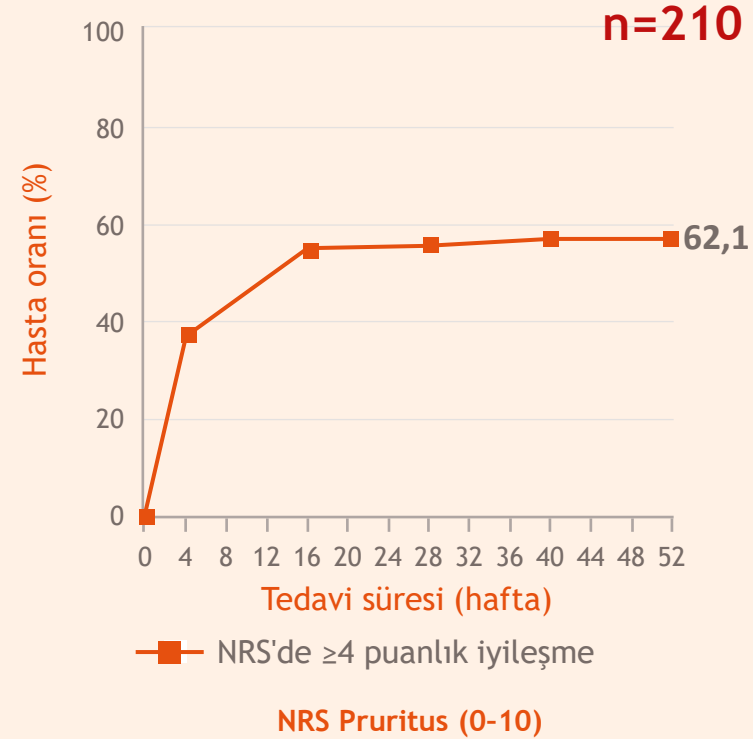
Ratchataswan T, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021

BioDay: Günlük Klinik Pratikte 52. Haftaya Kadar Yetişkinlerde AD Belirti ve Semptomlarındaki İyileşme

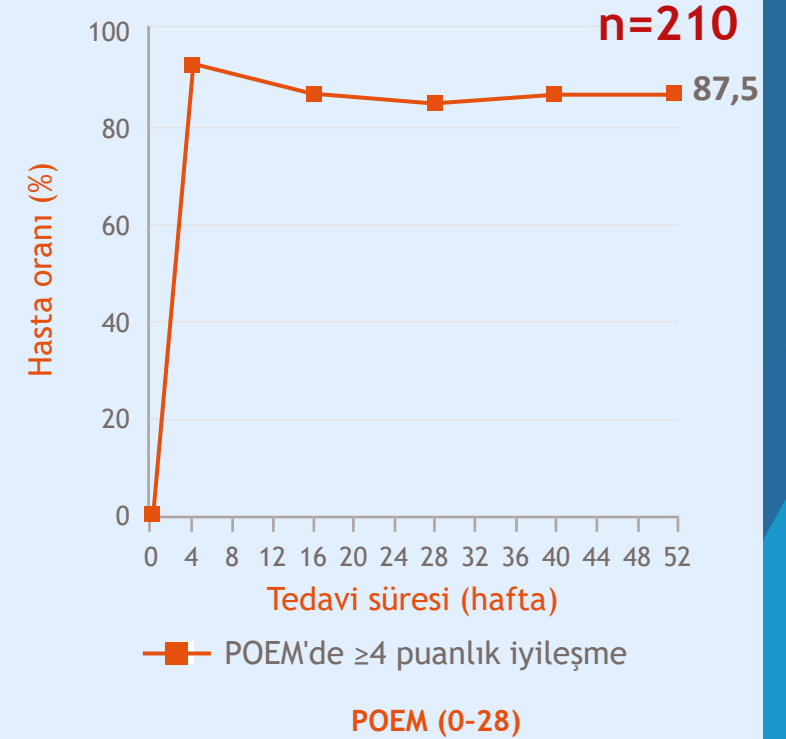
EASI-50, -75, -90 yanıtları¹



Pruritus NRS'de ≥ 4 puanlık iyileşme¹



POEM'de ≥ 4 puanlık iyileşme¹

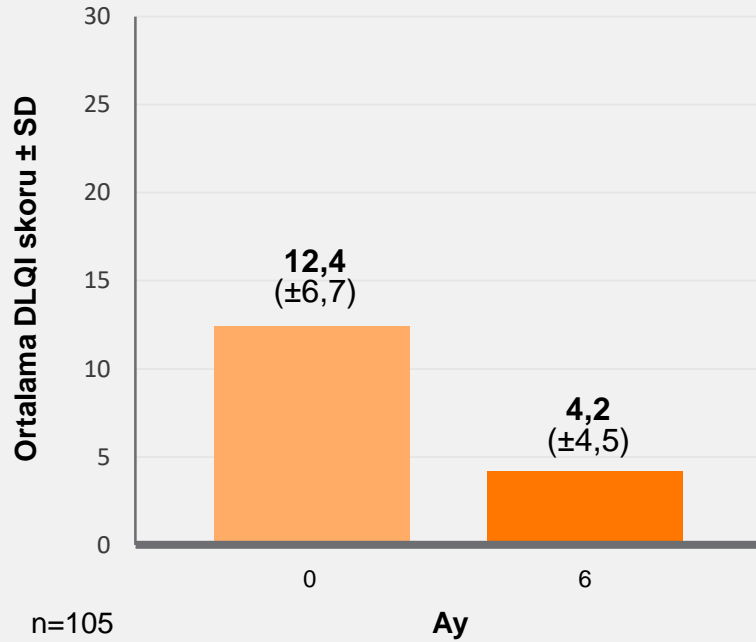


Tüm hastalara subkütanöz yoldan dupilumab 600 mg yükleme dozu ve takiben iki haftada bir dupilumab 300 mg uygulanmıştır.

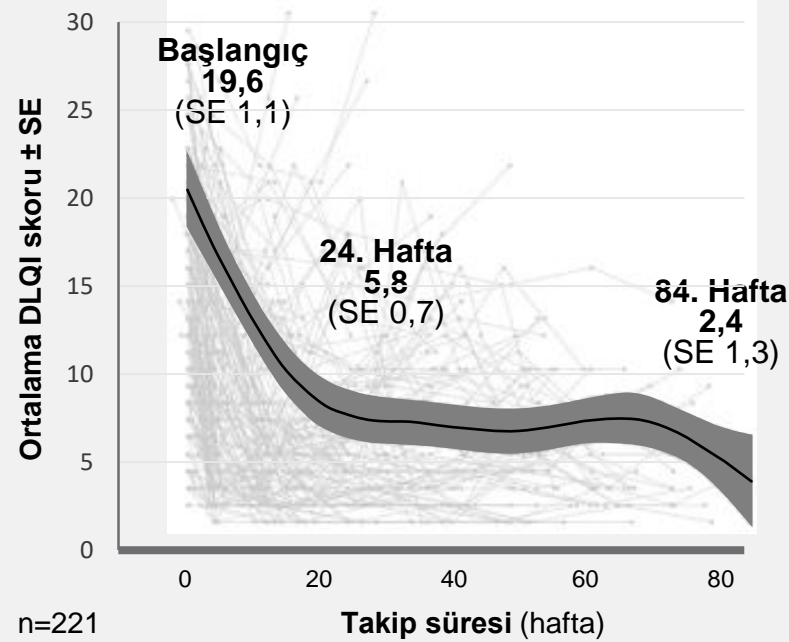
*Veriler, Wilcoxon eşli çiftler işaretli sıra testi. Takip sırasında dupilumab tedavisini bırakan hastalardaki eksik verilere, son gözlemin ileriye taşınması (LOCF) yöntemiyle impütasyon uygulanmıştır.

Gerçek Yaşam Verisi: Erişkinlerde DLQI'da (Yaşam Kalitesi) Kaydedilen İyileşme¹⁻³

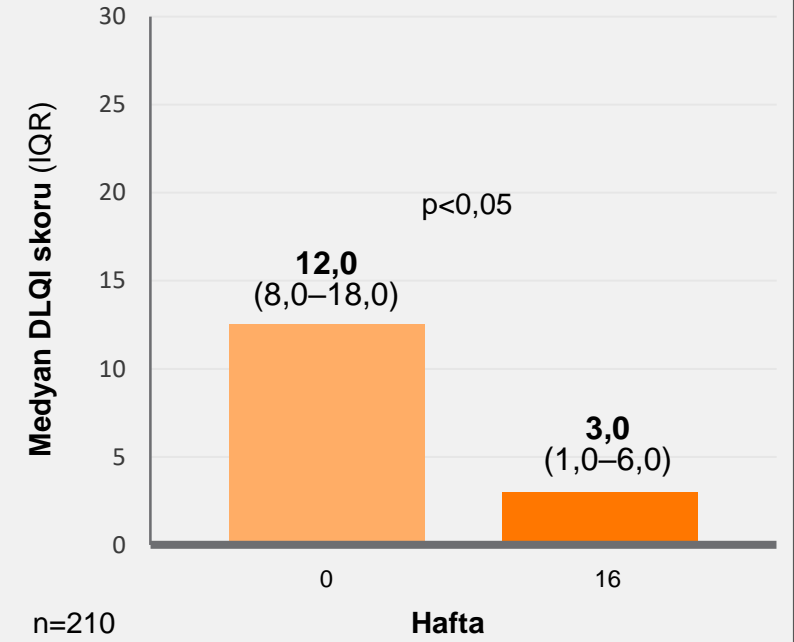
TREATgermany¹



TREATNL²



BioDay³



Atopik Egzama Tedavisi (TREATment of ATopic eczema - TREAT) Kayıt Sistemi Çalışma Grubu, AD'de sistemik immünomodülatör tedavilerle elde edilen tedavi sonuçlarına ilişkin uzun dönemli prospektif gözlem çalışmalarına olanak sağlamaktadır. TREATgermany ve TREATNL gibi ulusal TREAT kayıt sistemlerinden, önceden tanımlanmış temel veri seti kullanılarak aynı veriler toplanmaktadır.²

BIODAY, günlük uygulamada orta dereceli-şiddetli AD olan erişkin hastalarının kaydedildiği, araştırmacı tarafından başlatılan ve akademi tarafından yönetilen bir kayıt sistemidir. AD hastalarındaki yeni sistemik tedavi seçeneklerinin etkisine ve güvenliliğine ve diğer atopik komorbiditeler üzerindeki etkisine ilişkin günlük uygulama verilerine duyulan gereksinimin çok merkezli koşullarda ele alınması amaçlanmaktadır. Dupilumab hastalarda, 600 mg/lık ilk yüklenme dozundan sonra 300 mg q2w şeklinde kullanılmıştır.³

AD: Atopik dermatit; **DLQI:** Dermatoloji yaşam kalitesi indeksi; **SE:** Standart hata. **IQR:** Çeyrekler arası aralık

1. Abraham S, et al. Br J Dermatol. 2020;183(2):382-384. **2.** Bosma AL, et al. J Am Acad Dermatol. 2020;83(5):1375-1384. **3.** Ariëns LF, et al. J Am Acad Dermatol. 2020;S0190-9622(20)32618-9

Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry

Lieneke F M Ariëns¹, Jorien van der Schaft¹, Daphne S Bakker¹, Deepak Balak¹, Margreet L E Romeijn², Tessa Kouwenhoven³, Marijke Kamsteeg³, Barbara Giovannone¹, Julia Drylewicz⁴, Cynthia Catalina Aurora van Amerongen², Evelien M Delemarre⁴, Edward F Knol^{1,4}, Femke van Wijk⁴, Stefan Nierkens⁴, Judith L Thijs¹, Marie L A Schuttelaar³, Marjolein S de Bruin-Weller¹

- **138 hasta** çalışmaya alınmış
- 16. Haftada **EASI skorundaki değişiklik %73**
- 16.Haftalık tedaviden sonra **EASI-50 and EASI-75 %86 ve %62**
- **Konjuktivit** en sık yan etki **%34**
- Dupilumab tedavisi sırasında hastalık şiddeti ile ilişkili serum biyobelirteçleri (**TARC, PARC, periostin, IL-22**), ve eozinofil ilişkili belirteçler **eotaksin-1, eotaksin-3** belirgin olarak azalmış

Dupilumab for atopic dermatitis treatment: A single-center retrospective study

Atopik dermatit tedavisinde dupilumab: Tek merkezli retrospektif çalışma

© Gülbin Yaşar, © Aslı Bilgiç, © Ertan Yılmaz

Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Antalya, Turkey

- ▶ **21 hasta** (13 erkek, 8 kadın), ortalama yaş **40,57±15,21** yıl, ortalama **dupilumab tedavi süresi 6,59±5,88** ay
- ▶ EAŞİ skoru **15,35±8,03** iken, tedavi sonrası ortalama EAŞİ skoru **4,6±2,9** olarak saptandı
- ▶ **Hastaların yaklaşık %75'inde %70-100 aralığında bir iyileşme saptandı**
- ▶ Tedavinin kesilmesini veya doz değişikliğini gerektiren hiçbir yan etki gözlenmedi

Real-life effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis

Andac Salman¹ | Özlem Apti Sengun¹ | Meryem Aktas¹ | Oktay Taşkapan²

- **20 hasta**, ortalama yaş **43,95**
- **Hastalar yükleme dozunu takiben en az 3 ay dupilumab ile tedavi edilmiş**
- Hastaların EASI-50, **EASI-75**, EASI-90 yanıtları sırasıyla **%93,3**, **%80**, **%46,6** olarak bulunmuştur
- PGA-0/1 hastaların **%77,2**'sinde elde edilmiştir
- En yaygın yan etki konjunktivit (**%40.9**) fasiyal eritem (**%9.1**), HSV enfeksiyonu (**%4.5**) ve folikülit (**%4.5**)



ORIGINAL ARTICLE

J Cosmet Dermatol.

Is dupilumab effective in adult-onset atopic dermatitis: Real-life
experience of 16 patients

Ece Erbağcı MD ✉, Neslihan Demirel Öğüt MD, Sema Koç Yıldırım MD, Fatma Aslı Hapa MD

- Çalışmaya **16 hasta** dahil edilmiştir
- Hastalar yükleme dozunu takiben en az üç ay dupilumab tedavisi almışlardır
- **3, 6 ve 12 aylık tedaviler sonucunda hastaların tamamı EASI-50 yanıtına ulaşmıştır**
- **3. ay sonunda %87,5 olan EASI-75 yanıtları, 6. ay sonunda %93,8, 12. ay sonunda ise hastaların tamamı EASI-75 yanıtına ulaşmıştır**
- Bir hastada dupilumab tedavisi sırasında **akut vestibüler nörit** gelişmiştir
- Diğer hastalarda (%93,8) herhangi bir yan etki gözlenmemiştir

The evaluation of dupilumab treatment response
in atopic dermatitis patients

Özge Askin, Sera Nur Yucesoy, Server Serdaroglu

14 hastanın 3 aylık tedavi sonucunda

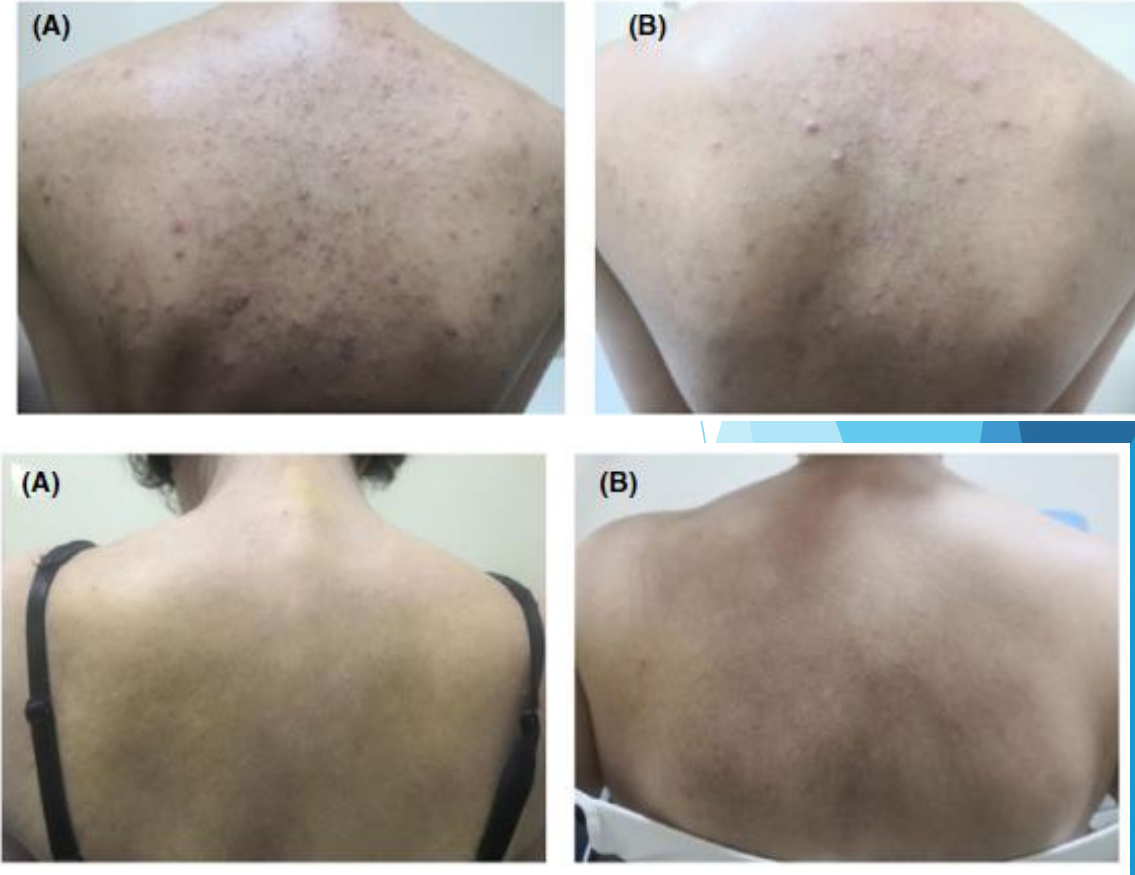
- Ortalama SCORAD skoru 50.9'dan 20.56'ya,
- Ortalama VAS kaşıntı skoru 8.07'den 2.64'e,
- Serum total IgE ise 3577.8'den 774.4'e gerilemiştir



Evaluation of adult patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A single-center real-life experience

Özlem Su Küçük MD ✉, Begüm Güneş MD, Nazan Taşlıdere MD, Bengisu Güçkan Işık MD, Tahsin Çağdaş Akaslan MD, Fatma Pelin Özgen MD, Anıl Gülsel Bahali MD

- Çalışmaya **13 hasta** dahil edilmiştir
- Dupilumab tedavisi **öncesinde ortalama 44,06 olan SCORAD skoru;**
 - **1 aylık tedavi sonrasında 27,42'ye,**
 - **3 aylık tedavi sonrasında ise 24,52'ye** gerilemiştir
- Bir kür dupilumab enjeksiyonundan sonra tüm hastalar tedaviye yanıt vermiştir
- Ayrıca hastaların **ortalama CRP ve LDH seviyeleri** düşmüştür
- Güvenlilik verilerine bakıldığında, 13 hastanın **3'ünde konjunktivit** gözlenmiştir



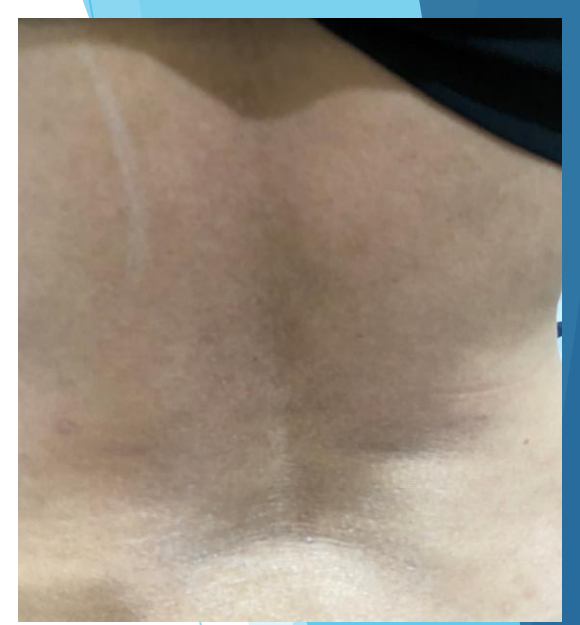
Şekil A: Dupilumab tedavisi öncesi görselleridir
Şekil B: Bir kür dupilumab tedavisi sonrası görselleridir



Dupilumab
öncesi

SCORAD:49.45
NRS:8





Dupilumab tedavisi

3.ay

SCORAD:17.7

NRS:1



A Review of Dupilumab-Induced Adverse Events to Dermatologists and the Potential Pathogenesis in the Treatment of Atopic Dermatitis


Jun-Hong Tsai ¹, Tsen-Fang Tsai ²

Abstract

Dupilumab, a monoclonal antibody targeting interleukin-4 antibody, is approved for use in many type 2 inflammatory diseases, including atopic dermatitis. It is generally well tolerated with no need of routine laboratory monitoring. However, several adverse events have been reported during real-world practice and in pivotal trials. We conducted a systematic literature research of the PubMed, Medline, and Embase databases to identify articles recording the clinical manifestation and potential pathogenesis of these adverse events with interests (AEIs) to dermatologists. In total, 547 cases from 134 studies have developed 39 AEIs 1 day to 2.5 years after dupilumab treatment. The most common AEIs are facial and neck dermatitis (299 cases), psoriasis (70 cases), arthralgia (56 cases), alopecia (21 cases), cutaneous T cell lymphoma (19 cases), severe ocular diseases (19 cases), and drug eruption (6 cases). Most of the AEIs recorded in this review resolved or improved after dupilumab discontinuation or the addition of another treatment, whereas 3 of the cases died of severe AEI. The potential pathogenesis included T help type 1 (Th1)/T help type 2 (Th2) imbalance, Th2/T help type 17 (Th17) imbalance, immune reconstitution, hypersensitivity reaction, transient hypereosinophilia related, and Th1 suppression. Clinicians should be alert of these AEIs for timely diagnosis and appropriate treatment.

- 134 çalışma, 547 olguda 39 yan etki
- Baş –boyun dermatiti:299 olgu
 - Psoriasis:70 olgu
 - Artralji:56 olgu
 - Alopesi 21 olgu
 - KTHL :19 olgu
 - Ciddi oküler hastalık 19 olgu
 - İlaç reaksiyonu:3 olgu
- Ölüm :3 olgu**
(intihar,silahlı ölüm,astım atağı)

Dupilumab Facial Redness/Dupilumab Facial Dermatitis: A Guide for Clinicians

Sonal Muzumdar¹ · Lauren Skudalski^{2,3} · Kelley Sharp⁴ · Reid A. Waldman² 

Key Points

Dupilumab facial redness (DFR), the development of an eczematous rash of the face and neck with dupilumab use, impacts between 4 and 43.8% of dupilumab users.

There is a broad differential to consider when encountering DFR, which may indicate the consideration of multiple diagnostics steps, including skin scraping, serologies, biopsy, and patch testing.

Although most patients continue the use of dupilumab despite the development of DFR, various management options include allergen avoidance, corticosteroids, anti-fungals, antibiotics, and drug discontinuation.

- Dupilumab kullanırken yüz ve boyunda raş Sıklık :% 4-43,8
- Tanıda;deri kazıntısı, seroloji , biyopsi , yama testi
- Tedavi seçenekleri:Alerjenden uzaklaşma TKS, antifungal, antibiyotik ve ilacın kesilmesi

Review

Cutaneous T-cell lymphoma following dupilumab use: a systematic review

Ariel Park¹, BS, Lulu Wong¹, MD, Annalise Lang¹, BS, Christina Kraus², MD,
Nancy Anderson¹, MD and Ashley Elsensohn¹, MD, MPH

Pubmed ve Embase verileri 12 çalışma /27 hasta

- Dupilumab ile ilişkili KTHL , dupilumab tedavi başlangıcından ortalama **7,8 ay** sonra teşhis edildi
- Tanıdan önce **VYA>%50** üzerinde hastaların çoğu hastalığın III(4/18) ve IV(6/18) evresinde tanı aldı
- Dupilumab sonrası **biyopsilerde**, dupilumab öncesine göre **daha fazla hücre yoğunluğu** ve **baskın bir likenoid patern** mevcuttu
- TCR gen yeniden düzenleme çalışmalarının çoğu, şüpheli (%20) veya negatifti (%60)

Dupilumab ile düzelmeyen, ilerleyen veya morfolojik değişikliklere sahip hastalarda **tedavi başlamasından 3-4 ay sonra alınacak erken biyopsilerin**, KTHL hastalarının daha erken tanınması için yardımcı olabileceğini düşünüyoruz

Dupilumab-associated ocular surface disease: presentation, management and long-term sequelae

Magdalena Z Popiela^{1 2}, Ramez Barbara¹, Andrew M J Turnbull^{1 3}, Emma Corden¹, Beatriz Suarez Martinez-Falero¹, Daniel O'Driscoll¹, Michael R Arden-Jones^{1 4}, Parwez N Hossain^{5 6}

- Dupilumab ile ilişkili konjunktivitinin etiyolojisi ?
- Atopik blefarokonjunktivit(AKK) ve alerjik göz hastalığı ile bazı özellikleri ortak
- Etiyoloji: **Goblet hücrelerinde azalma**, artmış OX40 ligand aktivitesi, **eozinofili** ve oküler yüzey ortamındaki değişikliklere bağlı olarak artan **Demodex istilası** ...
- Alerjik blefarokeratokonjunktivit AD'de sık (%32-56)
- AKK öyküsü ve dupilumab başlangıcından şiddetli AD, risk faktörleri

- Kendini sınırlayan konjunktivit-perioküler dermatit=**oküler yüzey hast.**
- **Topikal steroidler ve siklosporin tedavinin** temeli, takrolimus , pimekrelimus kull.
- **Konjunktival sikatrizasyon ve madarosis** yol açabilir
- Akut ataktan sonra **uzun süreli damla kullanımı** gerekli
- Konjunktiviti olan veya öyküsü olanlarda tedavi öncesi **oftalmolog görüşü alınmalı**

Tralokinumab

- ▶ Avrupa ve ABD (2021) onaylı
- ▶ Başlangıç dozu 600 mg , takiben 2 haftada bir 300 mg SK
- ▶ **IL-13'ü nötralize eden** ve IL-13Ra1'in ve daha az ölçüde IL-13Ra2 reseptör alt birimlerinin aktivasyonunu engelleyen insan **immünoglobulin G4 monoklonal antikor**
- ▶ **ECZTRA 1 ve 2** çalışmalarında, erişkinlerde 52 hafta boyunca tralokinumab monoterapisi kullanıldı
- ▶ **Tedavinin ilk 16. haftasında plaseboda üstün bulunmuş** ;IGA 0/ 1 (%15.8 vs % 7.1 ve % 22.2% vs %10.9, sırasıyla and EASI75 (% 25.0 vs %12.7 ve % 33.2 vs %11.4, sırasıyla) ve 1. haftadan itibaren kaşıntı ve uyku skorlarında iyileşme görülmüştür

Ratchataswan T, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021

Blair HA. Clin Drug Investig. 2022

Butala S,et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023

Tralokinumab

- ▶ **ECZTRA 1 ve 2** çalışmalarının ikinci fazında, tedaviye iyi yanıt veren hastalar 2 haftada bir, 4 haftada bir tralokinumab veya plasebo koluna randomize edildi
- ▶ **52. haftada**, 2 haftada bir tralokinumab alan hastaların %51 ila %60'inde, 4 haftada bir tedavi edilen hastaların %39 ila %51'inde ve plasebo alan hastaların %21 ila %47'sinde **kalıcı yanıtlar görüldü**
- ▶ Açık etiketli bir uzatma çalışmasında, tralokinumab uzun vadede (2 yıla kadar) tutarlı semptom kontrolü sağlamıştır
- ▶ **Bir network meta-analizi, tralokinumab'ın etkinliğini doğruladı, ancak etkinlik 16. haftada dupilumabtan biraz daha düşük bulundu**

Drucker AM,et al. JAMA Dermatol. 2022

Blair HA. Clin Drug Investig. 2022

Tralokinumab

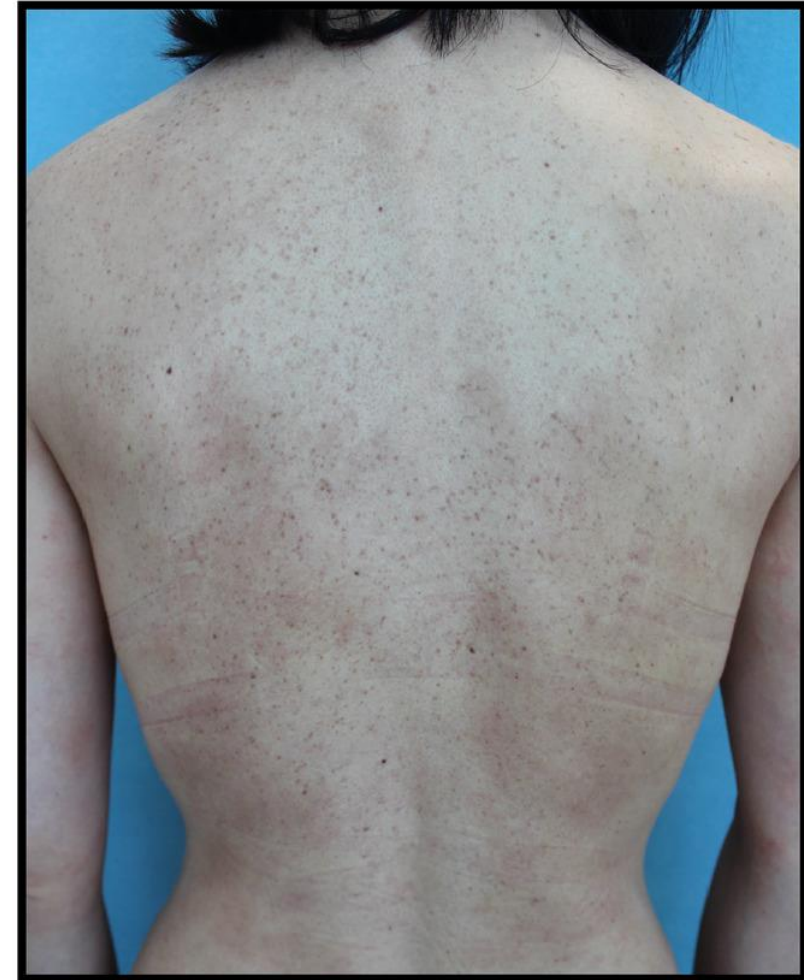
Wollenberg A, et al.
Br J Dermatol. 2021



Week 0
IGA score of 4
EASI score of 31.9
Worst daily pruritus NRS score of 8



Week 8
IGA score of 1
EASI score of 4.3
Worst daily pruritus NRS score of 3



Week 16
IGA score of 2
EASI score of 3.6
Worst daily pruritus NRS score of 3

Tralokinumab

- ▶ Adolesan çalışması(**ECZTRA 6**) mevcut, etkili ve güvenilir(52 haftalık)
- ▶ Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve konjunktivit(%13.1-%7.5) olmak üzere advers olayların çoğu hafif ila orta şiddette bulunmuştur
- ▶ Hipersensitivitesi olan hastalarda kontrendike
- ▶ Pediyatrik popülasyonda , gebelik ve lohusalıkta ve 65 yaş üzerinde kullanımına ilişkin yeterli veri yok

Ratchataswan T, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021

Blair HA. Clin Drug Investig. 2022

Butala S,et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023

Paller AS et al. JAMA Dermatol. 2023



Lebrikizumab

- ▶ IL-13'ü hedefleyerek IL13Ra1/IL-4Ra kompleksinin oluşumunu ve sinyal iletimini bloke eden hümanize bir IgG4 monoklonal antikordur
- ▶ IL-13, epidermal bariyerin oluşumunda ve korunmasında bütünleyici bir protein olan filagrin ekspresyonunu da azaltır
- ▶ Yükleme dozu 500 mg, ardından her 2 haftada bir 250 mg SK önerilmekle birlikte net bir pozoloji yok

Ratchataswan T, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021
Butala S, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023



Epub 2023 Mar 15.

Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate–Severe Atopic Dermatitis

Jonathan I Silverberg¹, Emma Guttman-Yassky¹, Diamant Thaçi¹, Alan D Irvine¹, Linda Stein Gold¹, Andrew Blauvelt¹, Eric L Simpson¹, Chia-Yu Chu¹, Zhuqing Liu¹, Renata Gontijo Lima¹, Sreekumar G Pillai¹, Julien Seneschal¹; ADvocate1 and ADvocate2 Investigators

2 faz 3 çalışmasında, 2 haftada bir 250 mg lebrikizumab, IGA 0/1 (%33-%43) ve EASI-75 (%51-%59) , plaseboya kıyasla (%16-18) ve (%11-%13) yanıtları elde ederek 16. haftada etkililik gösterdi

Results: In trial 1, the primary outcome was met in **43.1%** of 283 patients in the lebrikizumab group and in 12.7% of 141 patients in the placebo group ($P < 0.001$); an **EASI-75 response** occurred in **58.8%** and 16.2%, respectively ($P < 0.001$). In trial 2, the primary outcome was met in **33.2%** of 281 patients in the lebrikizumab group and in 10.8% of 146 patients in the placebo group ($P < 0.001$); an **EASI-75 response** occurred in **52.1%** and 18.1%, respectively ($P < 0.001$). Measures of itch and itch interference with sleep indicated improvement with lebrikizumab therapy. The incidence of conjunctivitis was higher among patients who received lebrikizumab than among those who received placebo. Most adverse events during the induction period were mild or moderate in severity and did not lead to trial discontinuation.

Conclusions: In the induction period of two phase 3 trials, **16 weeks of treatment with lebrikizumab was effective in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis.** (Funded by Dermira; ADvocate1 and ADvocate2 ClinicalTrials.gov numbers, [NCT04146363](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04146363) and [NCT04178967](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04178967), respectively.).

Research

JAMA Dermatology | Original Investigation

**Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination
With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults
With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis
A Randomized Clinical Trial (ADhere)**

Eric L. Simpson, MD; Melinda Gooderham, MD; Andreas Wollenberg, MD; Stephan Weidinger, MD, PhD;
April Armstrong, MD, MPH; Jennifer Soung, MD; Silvia Ferrucci, MD; Renata Gontijo Lima, MD;
Michael M. Witte, PhD; Wen Xu, PhD; Hany ElMaraghy, MD; Chitra R. Natalie, MD; Evangeline Pierce, PhD;
Andrew Blauvelt, MD, MBA; for the ADhere Investigators

TKS ile 16 haftalık ikili terapi çalışmasında, IGA ve EASI75'te önemli iyileşme bildirildi

At week 16, IGA (0,1) was achieved by 145 (**41.2%**) patients in the LEB+TCS group vs 66 (**22.1%**) receiving PBO+TCS (P =0 .01); corresponding proportions of patients achieving **EASI-75** were **69.5%** vs **42.2%** (P < .001)

The TEAEs frequently reported in the LEB+TCS group included **conjunctivitis** (7 [**4.8%**]), **headache** (7 [**4.8%**]), **hypertension** (4 [**2.8%**]), **injection site reactions** (4 [**2.8%**]), and **herpes infection** (5 [**3.4%**]) vs 1.5% or less patient-reported frequencies in the PBO+TCS group.

Lebrikizumab

- ▶ Çalışmalarda kaşıntı , uykusuzluk ve yaşam kalite skorlarında düzelme görüldü
- ▶ Lebrikizumab'ın güvenlik profili, faz 3 çalışmasında **%7,5'e varan konjunktivit** insidansı ile tralokinumaba benzer

Butala S,et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023

Nemolizumab

- ▶ Nemolizumab, IgG2 anti-IL31 reseptörü α (IL31Ra) insan monoklonal antikoru
- ▶ IL-31, duyu sinirlerinde IL-31 reseptörlerinin aşırı ekspresyonu yoluyla kaşıntıya aracılık etmede, inflamasyon, keratinosit farklılaşması ve fibroblast aktivasyonunununda önemli bir rol oynayan proinflamatuvar, nöroimmün bir sitokindir
- ▶ Mitchga[®], 28 Mart 2022'de Japonya'da yetişkinlerde ve 13 yaşın üzerindeki çocuklarda AD ile ilişkili kaşıntı tedavisi için kullanım için onaylanmıştır (yalnız mevcut tedavi yeterince etkili olmadığında).
- ▶ 60 mg 4 haftada bir SK

Nemolizumab

- ▶ Faz 3 çalışmada
- ▶ 60 mg nemolizumab 4 haftada bir + TKS/topikal kalsinörin inhibitörü kullanan Japon hastalarda, 16 haftada plasebo alan hastalarda kıyasla VAS ile kaşıntıda %43 azalma (plasebo oranı %21)
- ▶ Başlangıca göre EASI skorundaki iyileşme yüzdesi, nemolizumab grubunda %46'ya karşı plaseboda %33'tür
- ▶ Enjeksiyon yeri reaksiyonları (%8) ve kreatin fosfokinaz (CPK)yüksekliği (%3) görüldü

Tezepelumab

- ▶ Kutanöz duyu nöronlarını aktive ederek AD'de kaşıntıya katkıda bulunan tip 2 sitokinlerin üretimini indüklemek için dendritik hücreleri aktive eden **timik stromal lenfopoiyetini (TSLP) bağlayan** IgG2 insan monoklonal antikoru
- ▶ Akut veya kronik AD'li hastalarda keratinositlerde aşırı TSLP ekspresyonu bulunmuştur
- ▶ ABD 'de 12 yaş üzeri çocuklarda 2021 tarihinde astımda onaylanmıştır

Tezepelumab

- ▶ Simpson ve ark. 113 orta-şiddetli AD hastasının TKS ile 280 mg tezepelumab veya plasebo 2 haftada bir SK karşılaştırmalı 1:1 oranında randomize edildiği bir faz 2a çalışması gerçekleştirmişlerdir
- ▶ Sonuç olarak, **tezepelumab + TKS ile tedavi edilen hastalar**,12.haftada plasebo + TKS grubuna kıyasla **daha yüksek bir EASI-50 sağlamış**, 16. haftada daha fazla iyileşme görülmüş

Zhou S, et al. Dermatology. 2021

ISB 830 (GBR 830)

- ▶ IgG1 anti-OX40 insan monoklonal antikoru
- ▶ Faz 2 çalışmada ,61 orta ila şiddetli AD hastası, 3:1 ila 10 mg/kg GBR830 intravenöz veya plasebo olarak 1. gün ve 29. günde randomize edildi
- ▶ 71. günde, GBR830 tedavisi ile plaseboya göre EASI'de daha fazla iyileşme görüldü
- ▶ IL-31, CCL11, CCL17 ve S100 gibi sitokinlerin mRNA'sında önemli azalmalar gösterildi
- ▶ Kalınlık, keratin 16 ve Ki67 hiperplazi ölçümlerinde, GBR830 ile daha anlamlı azalmalar saptandı

Fezakinumab

- ▶ Fezakinumab (ILV-094) bir IL-22 antagonistidir
- ▶ Faz 2 çalışmasında, 60 orta ila şiddetli AD hastasına, 0. günde 600 mg yükleme dozu ve ardından 300 mg 2 haftada bir ile intravenöz fezakinumab veya plasebo (2:1) verildi (Toplam 10 hafta)
- ▶ 12. haftada, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla fezakinumab grubunda IGA skorlarında anlamlı bir iyileşme görüldü ve ilerleyen iyileşmeler 20. haftaya kadar sürdü.
- ▶ En sık görülen yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonları yer aldı
- ▶ Bu çalışmanın örneklem büyüklüğü ve EASI ve kaşıntı v.b. değerlendirme eksikliği vardı

Etokimab

- ▶ IgG1/kappa **anti-IL-33 insan monoklonal antikorudur**
- ▶ Etokimab ile bir faz 2a çalışması, **12 orta-şiddetli yetişkin AD** hastası ile gerçekleştirilmiştir
- ▶ Etokimab intravenöz olarak **300 mg tek doz** olarak verildi
- ▶ On iki hasta 140 gün boyunca gözlendi
- ▶ **12 hastanın tümü, en az EASI-50'ye ulaştı ve 3 hasta IGA 0/1'i sağladı**

Anti-IL-17 Tedavisi

- ▶ Fare ve insan IgG1 anti-IL-17C mAb olan MOR106, bir faz 1 çalışmasında umut vaat eden sonuçlar verdi
- ▶ MOR106'nın orta ila şiddetli AD'si olan hastalarda güvenliğini, etkililiğini ve tolere edilebilirliğini test eden iki faz 2 çalışmaları birincil sonlanım noktalarını karşılamadıkları için sonlandırıldı (NCT03568071, NCT03864627)
- ▶ Anti-IL-17A olan Sekukinumab, faz 2 çalışmasını (NCT02594098) yakın zamanda tamamlamıştır ve EASI veya IGA skorlarında önemli bir değişiklik olmamıştır

Omalizumab

- ▶ Bir rekombinant IgG1k anti-IgE monoklonal antikoru
- ▶ AD'de kullanılmıştır, sonuçlar değişkendir
- ▶ AD'de sistematik bir inceleme ve meta-analizinde, bu ajan ile tedavi edilen hastaların %50'sinden daha azının önemli bir klinik iyileşme (SCORAD-50, EASI-75 veya IGA 0 veya 2 puan azalma olarak tanımlanır) bulunmuştur
- ▶ Son zamanlarda, **şiddetli AD'li çocuklarda yapılan bir faz 4 çalışması omalizumabın hastalık şiddetini ve topikal steroid kullanımını önemli ölçüde azalttığını gösterdi**

Wang HH, et al. J Allergy Clin Immunol. 2016

Chan S, et al. The ADAPT Randomized Clinical Trial. JAMA pediatrics. 2019

Ligelizumab

- ▶ IgE'ye omalizumabtan daha fazla afiniteye sahip bir monoklonal antikor olan **ligelizumabın (QGE031) faz 2 çalışması 2013 yılında tamamlandı ve hiçbir sonuç yayınlanmadı, bu da AD'de etkisiz olduğunu düşündürmekte ?(NCT01552629)**

Akılda ne kalmalı?

- ▶ Biyolojikler AD'nin patogeneğinde merkezi olduđu kabul edilen spesifik sitokinleri veya reseptörleri hedef alarak tedavi seçenekleri sunan ajanlar
- ▶ **Dupilumabın** FDA ve EMA onayı ile AD'de sistemik immünsüpresanlardan daha güvenli ve hedefe yönelik tedavilerin kullanımını sağlandı
- ▶ **Tralokinumab ve lebrikizumab**(onaylı değil) **dupilumaba alternatif biyolojikler**
- ▶ **Nemolizumab** kaşıntıyı hedefleyen **ikinci basamak biyolojik ajan**
- ▶ Biyolojikler her 2 haftada bir veya daha az sıklıkta SK uygulanır

Akılda ne kalmalı?

- ▶ Şu anda mevcut olan IL4R ve IL-13 hedefli biyolojik ilaçlara göre daha büyük etkinlik ve/veya daha az sıklıkta uygulaması mümkün olan ajanların geliştirilmesi olası
- ▶ Dupilumab gibi bir biyolojik maddenin metotreksat veya bir JAKi gibi daha geniş bir sistemik ajanla birleştirilmesi, tek başına veya alevlenmeler sırasında tek bir ajanla düzelmeyen hastalarda AD'yi kontrol edebilir
- ▶ Belirli biyolojilere ve JAKi'ye yanıtı öngören biyobelirteçlerin gelecekteki keşfi, hastaya özel tedavi seçimini optimize edebilir



Teşekkür ederim