

## **Atopik Dermatit de Biyolojik Ajan Kullanımı Ne Kadar Başarılı**

**Prof. Dr. Nevin Uzuner**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmunolojisi ve Allerji Hastalıkları BD**

Atopik dermatit (AD) genel olarak, % 70-84 oranında hafif bulgularla seyrederken, olguların yaklaşık % 20 si ağır bir tablo ile karşımıza çıkar. Ağır AD tanısı ile takip edilen olguların da % 5 i tüm tedavilere dirençlidir. Klasik tedavi yaklaşımları ile yanıt alınamayan AD'li hastalarda ancak biyolojik ajanlar denenebilir.

Omalizumab, dolaşımdaki serbest IgE'lere bağlanarak bunların mast hücre yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli FcεRIgE kompleksine bağlanmasını engeller. Ayrıca serbest dolaşımdaki IgE düzeyini azaltarak mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptör azaltır. Omalizumab alerjik astım ve kronik ürtikerde etkili bir ilaçtır. Ancak AD tedavisinde omalizumab etkinliğini değerlendirmek için sınırlı sayıda çalışma vardır. Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada AD erişkin hastalarda omalizumab etkinliği araştırılmış, hastalarda tespit edilen yüksek serbest IgE düzeyleri azalmasına rağmen, klinik olarak iyileşme görülmemiştir. Omalizumab filagrin mutasyonu olmayan hastalarda daha etkilidir. Değişik olgularda Omalizumab 150- 600 mg/ 2 haftada bir doz aralığında uygulanmıştır. AD'de omalizumabın etkinliğini belirleyen faktörlerden birisi de tedavi süresidir. Bazı çalışmalarda etkinliğin 7-10 ay gibi uzun bir süre de ortaya çıktığı gösterilmiştir. Omalizumab AD'de kullanılan standart tedavilerden birisi olmamakla birlikte bir grup hastada etkin bir tedavi yöntemi olabilir. İleri çalışmalarla ilacın kullanılabileceği hasta alt tipinin ve ilacın kullanım dozunun belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Dupilumab, IL-4 ve IL-13 reseptörlerinde ortak olarak bulunan IL4 reseptörü alfa subünitesine bağlanarak onu bloke eden insan kaynaklı monoklonal bir antikordur. AD patogenezinde önemli yer tutan Th2 inflamatuvar yanıtın baskılanmasına yol açar . Dupilumabın AD'de kullanımı ile ilgili faz 1, 2 ve 3 çalışmalar yapılmış olup, Mart 2017 tarihinde FDA tarafından "topikal tedavilerin başarısız olduğu ya da kullanımının önerilmediği orta ve şiddetli erişkin AD'de" kullanılmak üzere onaylanmıştır. İki faz 3 çalışmada SOLO1 ve 2'de AD lezyon şiddet endeksinde %75 iyileşmeyi hastaların yarısında (%50 ve 48) elde ettiği görülmüştür. Yan etkileri arasında konjunktivit ve lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları dışında ciddi bir durum gözlenmemiştir. Şiddetli ve dirençli AD tedavisinde diğer ajanların etkili olmadığı veya yan etki nedeniyle kullanılamadığı durumlarda tavsiye edilmektedir. Ülkemizde henüz ruhsatlanmamıştır. İlacın çocuklarda kullanımı ile ilgili bir çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda etkinlik açısından en etkin dozlar 300 mg/hafta ve 300 mg/2 hafta olması ve bu ikisi arasında da anlamlı bir fark olmaması nedeniyle kullanım dozu olarak 300 mg/2 hafta belirlenmiştir .Hastalığın çocuklarda daha sık görülmesi nedeniyle bu hastalardaki kullanımı, etkinliği ve güvenirliliği ile ilgili klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ustekinumab Ustekinumab IL- 12/23'ün p40 subünitesini hedefleyen insan kökenli monoklonal bir antikordur. Ustekinumabın AD'de ne şekilde etki ettiği kesin olarak bilinmemektedir. Ancak IL-23'ün inhibe edilmesi ile yardımcı T17 ve yardımcı T22 hücrelerin bloke edildiği düşünülür. Bu hücrelerin rol oynadığı yollar AD patogeneğinde önemlidir .

Ustekinumab dermatolojide yalnızca psoriasiste endike olan bir ajandır ve AD'deki kullanımı endikasyon dışıdır. Bu ajanın AD kullanımı ile ilgili veriler son derece kısıtlıdır ve ilacın hangi hastalarda, hangi dozda ve ne süre ile kullanılacağı henüz bilinmemektedir. Mevcut çalışmalar ve olgu sunumlarında ustekinumab yalnızca diğer tedavilere dirençli ve şiddetli AD hastalarında kullanılmıştır. Bazı hastalarda hem klinik hem de laboratuvar olarak iyi sonuçlar alınırken, bir kısım hastada laboratuvarındaki düzelmeye rağmen klinik olarak yeterli yanıt alınamamıştır. Ustekinumab 12 yaş üstü çocuklarda ve erişkin AD'de kullanılmıştır .

Rituksimab, Anti CD-20 antikorudur. B hücre çoğalması ve farklılaşmasını önler. Lenfomalar otoimmün hastalıklar ve pemfigus grubu hastalıklarda başarı ile kullanılmaktadır. AD'de ilk 5-6 olguda etkili bulunmuş etkisinin 5 aya kadar sürdüğü belirtilmiştir. Ancak daha sonraki yayınlarda etkisinin az olduğu gösterilmişti

Anti-tümör nekroz faktör ajanlar Akut enflamasyon ve kaşıntı skorlarında belirgin azalma kaydedilmiş ancak uzun süreli etkileri yeterli bulunmamıştır. Bazı olgularda da semptom ve kaşıntıda akut alevlenme ve şiddetlenme bildirilmesi nedeniyle de önemlerini yitirmişlerdir.

Diğer tedaviler JAK inhibitörü tofacitinib az sayıda hastada etkili bulunmuştur. Anti IL-6 monoklonal antikor Tocilizumab'da az sayıda olguda etkili bulunmuştur.

İntravenöz immünoglobülin tedavisi birkaç olguda etkili bulunmuş, ancak daha sonra kullanılan hastaların çoğunda etkili bulunmamıştır.

## **Kaynaklar**

1-Andres C, Belloni B, Mempel M, Ring J: Omalizumab for patients with severe and therapy- refractory atopic eczema? CurrAllergy Astma Rep 2008; 8: 179-80. 138.

2-Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. South Med J 2010; 103: 554-558. 139.

3-Hotze M, Baurecht H, Rodriguez E, ve ark. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. Allergy 2014; 69: 132–135.

4-Thaçi D, Simpson EL, Beck LA: Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate- to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Lancet 2015; 387: 40-52. 150.

5-Han Y, Chen Y, Liu X, ve ark. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2017; 140: 888-891. 155.

6-McGregor S, Farhangian M, Feldman SR: Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis: A clinical trial review. Expert Opin. Biol. Ther 2015; 15: 1-4. 156.

7-Mennini M, Dahdah L, Fiocchi A: Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2017; 376: 1090. 157.

8-Kraft M, Worm M: Dupilumab in the treatment of moderate-to- severe atopic dermatitis. Exp Rev Clin Immunol 2017; 13: 301-310.

9-Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, ve ark. Efficacy and Safety of Ustekinumab in Japanese Patients with Severe Atopic Dermatitis: A Randomised, Double-Blind, PlaceboControlled, Phase 2 Study. Br J Dermatol 2017; 177: 419-427. 161.

10-Agusti-Mejias A, Messeguer M, García R, Febrer I: Severe Refractory Atopic Dermatitis in an Adolescent Patient Successfully Treated with Ustekinumab. Ann Dermatol 2013; 3: 368-370. 163.

11-Wlodek C, Hewitt H, Kennedy CT: Use of ustekinumab for severe refractory atopic dermatitis in a young teenager. Clin Exp Dermatol 2016; 41: 625-627. 164.