

**Univerzita Karlova**

**3. lékařská fakulta**



Autoreferát disertační práce

**Sledování účinnosti a bezpečnosti systémové terapie u  
atopického ekzému**

**MUDr. Milena Tánczosová**

**2022**

**Doktorské studijní programy v biomedicíně**

*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

**Obor:** Preventivní medicína a epidemiologie

**Předseda oborové rady:** doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.

**Školící pracoviště:** Dermatovenerologická klinika 3. Lékařské fakulty  
Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

**Autor:** MUDr. Milena Tánzosová

**Školitel:** doc. MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, Ph.D., MBA

**Oponenti:**

**Autoreferát byl rozeslán dne:**

**Obhajoba se koná dne..... v.....hod.**  
kde.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátu 3. lékařské fakulty Univerzity  
Karlovy

<b>Obsah</b>	<b>Strana</b>
1. Úvod	6
2. Hypotézy a cíle práce	8
3. Materiál a metodika	8
4. Výsledky	9
5. Diskuse	11
6. Závěry	16
7. Použitá literatura	17

## ABSTRAKT

Atopická dermatitida (AD), syn. atopický ekzém, je jedna z nejčastějších chronických zánětlivých dermatóz neinfekčního charakteru, která, i když není život ohrožující, značně negativně ovlivňuje kvalitu života pacienta. Léčba atopické dermatitidy byla dlouho velmi obtížná vzhledem k tomu, že dostupné preparáty nebyly vhodné k dlouhodobému podávání a jejich užívání doprovázely nežádoucí účinky a častá laboratorní vyšetření.

Cílem terapie je dosažení remise s minimální lékovou toxicitou a zlepšení kvality života pacienta. Možnosti lokální terapie jsou omezené na kortikosteroidy a lokální imunomodulátory. U pacientů s těžkou formou atopické dermatitidy je nezbytná systémová terapie včetně biologické léčby.

Na základě intenzivního výzkumu a díky lepšímu porozumění etiopatogeneze AD máme k dispozici nejen konvenční imunosupresivní systémovou terapii, ale nově i cílenou léčbu malými molekulami a cílenou biologickou terapii dupilumabem, který prokázal významné snížení klinické závažnosti s dobrým bezpečnostním profilem.

Cílem této práce bylo popsat dlouhodobou účinnost a bezpečnost terapie pacientů s těžkou formou atopické dermatitidy dupilumabem, který je plně lidskou monoklonální protilátkou proti  $\alpha$  řetězci receptoru interleukinu-4 a blokuje signální dráhy IL-4 a IL-13. Dlouhodobá bezpečná terapie je jediná účinná možnost prevence recidivy a exacerbace AD. Prospektivně jsme analyzovali všechny pacienty s těžkou atopickou dermatitidou, kteří mezi lety 2018 a 2022 byli léčeni dupilumabem v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Ačkoliv se jednalo o pacienty s těžkým atopickým ekzémem s průměrným Eczema Area and Severity Index (EASI) skóre 30,7, s průměrnou délkou trvání onemocnění 33,5 let, výsledky ukazují rychlý nástup účinku dupilumabu. Po třech měsících sledování bylo zlepšení skóre EASI o 75 % oproti původní hodnotě (EASI75) zaznamenáno u 73,6 % pacientů, ale i při dlouhodobém podávání, kdy se EASI75 po dvou letech udrželo na 92,3 % a EASI90 na 61,5 %. Během našeho sledování pouze jedna pacientka ukončila léčbu z důvodu nežádoucího účinku. Dupilumab byl dobře tolerován a vedl k významnému klinickému zlepšení v kombinaci se zlepšením kvality života.

## ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD), syn. atopic eczema, is one of the most common chronic inflammatory skin diseases of a non-infectious nature, which, although not life-threatening, has a significant negative impact on the patient's quality of life. The treatment of severe atopic dermatitis had long been very difficult due to the fact that the available treatment options were not suitable for long-term use and were associated with side effects and frequent laboratory examinations.

The goal of therapy is to achieve long-term remission with minimal side effects and to improve patients' quality of life. Options of topical therapy are limited to corticosteroids and topical immunomodulators. Systemic therapy, including biological therapy, is inevitable in patients with severe atopic dermatitis.

Based on intensive research and a better understanding of the etiopathogenesis of AD, we have at our disposal not only conventional immunosuppressive systemic therapy, but also newly targeted therapy with small molecules and also targeted biological therapy with dupilumab, which has shown a remarkable reduction in clinical severity with a good safety profile.

The aim of this study was to describe the efficacy and safety of dupilumab treatment for patients with severe atopic dermatitis. Dupilumab is a fully human monoclonal antibody against the  $\alpha$  chain of the interleukin (IL) 4 receptor, and blocks IL-4 and IL-13 signalling pathways. Long-term safe therapy is the only effective way to prevent recurrence and exacerbation of AD. We analysed all patients with severe atopic dermatitis who were treated with dupilumab between 2018 and 2022 in our centre for biologic therapy: Department of Dermatovenereology of the Královské Vinohrady University Hospital in Prague. Although the study involved only patients with severe atopic dermatitis with the mean Eczema Area and Severity Index (EASI) score of 30,7 with a mean duration of disease of 33,5 years, the results showed a rapid onset of dupilumab effect. The improvement in the EASI score by 75% compared to baseline (EASI75) was observed in 73.6% of patients after 3 months of treatment. Even after long term administration of dupilumab the treatment remained effective, when after 2 years 92,3% of patients reached the EASI75 and 61,5% of patients had EASI90. During our analysis, only 1 patient discontinued treatment due to an adverse effect. Dupilumab was well tolerated and resulted in significant clinical improvement combined with improved quality of life.

## 1. ÚVOD

Atopická dermatitida (AD), syn. atopický ekzém, je multifaktoriální, neinfekční, chronické nebo chronicky recidivující zánětlivé, svědivé onemocnění kůže, s prevalencí 1–3 % dospělých a 15–20 % dětí světové populace, které značně ovlivňuje kvalitu života pacienta (Bieber, 2010; Barbarot et al., 2018; Nutten et al., 2015). Ačkoli není atopický ekzém život ohrožující onemocnění, má nesporný vliv na fyzické, sociální a psychické aspekty života (Kanwar, 2016).

Klinický obraz atopické dermatitidy, ale i samotný průběh onemocnění je různorodý. Základní charakteristickou triádu tvoří úporný pruritus, dermatitida a xeróza. Pruritus je klíčovým a dominantním rysem AD (Martin et al., 2020). Generuje komorbiditu, jako je ztráta spánku a psychická úzkost, a vytváří tak nepřetržitou zátěž pro pacienty, rodiče a ostatní členy rodiny.

Ačkoli defekt kožní bariéry a imunitní dysregulace jsou přijímány jako klíčové komponenty, ve vývoji onemocnění zůstává patofyziologie nejasně definována.

Léčba atopického ekzému je komplikovaná a dlouhodobá a její cílem je zredukovat symptomy a rozsah onemocnění, omezit jejich závažnost, předcházet exacerbacím nebo je minimalizovat, omezit terapeutická rizika léčby samotné a v neposlední řadě zlepšit kvalitu života pacienta. Léčba je silně individuální a vyžaduje vzájemnou spolupráci lékaře a pacienta.

K základním principům terapie u pacientů s těžkou atopickou dermatitidou patří kombinovaná léčba. Podobně jako u psoriázy jsou pacienti s těžkou AD nedostatečně léčeni systémovou terapií.

Jediným schváleným konvenčním imunosupresivním lékem pro léčbu AD je cyklosporin. Další možností léčby je off-label použití methotrexátu, azathioprinu nebo mykofenolát mofetilu, eventuálně fyzikální terapie UVB 311 nm. Pacienti jsou často léčeni systémovými kortikosteroidy ke zvládnutí akutního vzplanutí. Ačkoli tyto tradiční imunosupresivní terapie mohou být u AD účinné, jejich rutinní použití je často omezeno nedostatečnou účinností, nežádoucími účinky a nevhodností dlouhodobého podávání (Wollenberg et al., 2018).

Vzhledem k vědeckému pokroku v porozumění patofyziologie atopické dermatitidy a neustálému výzkumu nových léčiv můžeme již použít i cílenou biologickou léčbu.

Tyto látky cíleně ovlivňují dysregulované zánětlivé reakce zodpovědné za vznik atopické dermatitidy.

První schválené biologikum pro léčbu AD je dupilumab, plně lidská monoklonální protilátka proti  $\alpha$  řetězci receptoru interleukinu (IL) IL-4, který blokuje signální dráhy IL-4 a IL-13 (SÚKL, 2022).

Dupilumab je indikován u pacientů se středně těžkou až těžkou AD, ale v ČR má úhradu jen pro těžkou formu. Klinické studie s dupilumabem prokázaly významné zlepšení kožních projevů atopické dermatitidy, snížení svědění a přijatelný bezpečnostní profil u

dětí od 6 let (Thaçi et al., 2016; Simpson et al., 2016; Blauvelt et al., 2017; de Bruin-Weller et al., 2018).

I když intervenční klinická hodnocení prokázala účinnost a bezpečnost dupilumabu, nemusí odpovídat přesně praxi z „reálného života“ vzhledem k tomu, že klinické studie probíhají v kontrolovaném prostředí, v dobře definované populaci a často v nich nejsou zařazeni pacienti s komorbiditami (např. dekompenzovaná arteriální hypertenze, těžké oční postižení, pacienti s onkologickým onemocněním), které vidíme běžně v klinické praxi.

Cílem této práce je posoudit účinnost a bezpečnost dupilumabu v běžné klinické praxi u pacientů s těžkou AD a vliv na kvalitu života. Účinnou prevencí recidivy projevů atopické dermatitidy je dlouhodobé tlumení systémového zánětu podáváním systémové léčby.

Kohorta pacientů, kteří splnili úhradová kritéria pro biologickou léčbu dupilumabem (Dupixent®) a kteří byli nasazeni na terapii dupilumabem v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (3. LF UK), byla monitorována v parametrech efektivity, bezpečnosti a v neposlední řadě také v rámci dlouhodobého přežití na léčbě.

## **2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE**

Cílem studie bylo posoudit účinnost a bezpečnost dupilumabu, plně humánní monoklonální protilátky působící proti podjednotce receptoru- $\alpha$  IL-4, v reálné klinické praxi na české kohortě pacientů s těžkou AD a vliv na změny v kvalitě života. Rovněž jsme sledovali perzistenci na terapii dupilumabem a prevenci recidivy AD u pacientů při dlouhodobém podávání dupilumabu.

Kohorta pacientů, kteří splnili indikační úhradová kritéria a kteří byli nasazeni na terapii dupilumabem v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (3. LF UK) a Fakultní nemocnice Kralovské Vinohrady (FNKV), byla prospektivně sledována v parametrech účinnosti, bezpečnosti a perzistence na biologické léčbě mezi lety 2018-2022.

Hypotézy:

1. Dupilumab je stejně účinný a bezpečný, při dlouhodobém podávání v reálné klinické praxi jako v klinických studiích
2. Atopická dermatitida je chronické recidivující kožní onemocnění a vyžaduje dlouhodobou léčbu. Pacienti na terapii dupilumabem mohou profitovat z prevence recidivy, zlepšení kvality života a zároveň z bezpečného profilu dané terapie.

### 3. MATERIÁL A METODIKA

V této observační prospektivní kohortové studii bylo analyzováno celkem 72 pacientů s těžkou atopickou dermatitidou, kteří mezi lety 2018 a 2022 byli léčeni dupilumabem v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (3. LF UK) a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV).

Podle úhradových kritérií stanovených Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) se jednalo o dospělé pacienty s těžkou atopickou dermatitidou, kteří mají skóre EASI více než 21,1 a bylo zároveň splněno alespoň jedno z následujících kritérií:

a) Nebylo možné použít jinou celkovou léčbu (cyklosporin, methotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil) nebo byla riskantní – z důvodů vzniklých nežádoucích účinků či toxicity, intolerance nebo kontraindikace.

b) Pacient nereagoval na standardní léčbu těžké atopické dermatitidy (cyklosporin, methotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil, kromě systémových kortikosteroidů) nebo by musela být zvýšena dávka nad bezpečné limity, eventuálně pokud v případě celkové terapie cyklosporinem byla dosažena maximální možná délka užívání dva roky.

Do sledování byl zařazen každý pacient, kterému byla aplikována alespoň jedna dávka dupilumabu. Pacienti byli léčeni dupilumabem podle schváleného schématu v SPC. Léčba je zahajována dávkou 600 mg aplikovanou subkutánně, následuje dávka 300 mg subkutánně každé 2 týdny u pacientů nad 60 kg, v případě, že pacient má méně než 60 kg, je léčba zahájena dávkou 400 mg subkutánně a poté následuje každé 2 týdny 200 mg subkutánně.

U každého pacienta byly před nasazením dupilumabu zaznamenány demografické údaje, včetně body mass indexu (BMI), komorbidity, forma AD, věk nástupu AD, předchozí léčby a datum zahájení léčby dupilumabem.

Zaznamenávali jsme dvě validovaná skóre: Eczema Area and Severity Index (EASI) a Dermatology Life Quality Index (DLQI) na začátku, v 16. týdnů, 24. týdnů a poté každých 6 měsíců. Pokud byla k dispozici, byla také analyzována celková hladina imunoglobulinu E (IgE) v séru před terapií a v průběhu terapie. Zaměřovali jsme se na snížení skóre EASI (účinnost terapie) a DLQI (zlepšení kvality života).

EASI je základním hodnotícím nástrojem, kterým v klinické praxi měříme objektivní závažnost klinických příznaků atopické dermatitidy a také odpověď na terapii. Skóre EASI nabývá hodnoty od 0 (zcela bez známek nemoci) až do maximální hodnoty 72 (Gooderham et al., 2018). Účinnost je vyhodnocována, ve srovnání s výchozí hodnotou, jako změna skóre EASI a může být vyjádřena v procentuálním formátu poklesu hodnoty jako EASI50, EASI75 nebo EASI90. EASI50 a obdobně i EASI75 a EASI90 značí procentuální pokles, v tomto případě 50%, 75% a 90% pokles hodnoty EASI ve srovnání s výchozí hodnotou. EASI100 znamená, že pacient je kompletně zhojen.

Na všech návštěvách byla také zjišťována bezpečnost a snášenlivost terapie dupilumabem.



V rámci studie byla provedena deskriptivní analýza dat pacientů.

Epidemiologická data (tj. demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění a anamnéza), závažnost onemocnění (EASI, DLQI), BMI, komorbidity, předchozí terapie a nežádoucí účinky byly analyzovány pomocí deskriptivních statistik. V případě kategoriálních proměnných byly výsledky vyjádřeny pomocí počtu dostupných hodnot a procenta. Spojité proměnné byly popsány pomocí počtu dostupných hodnot, průměru, směrodatné odchylky, mediánu, minima a maxima. Účinnost léčby byla hodnocena při zahájení biologické léčby, ve 3. měsíci (Month 3), 6. měsíci (Month 6) a poté každých 6 měsíců.

Účinnost léčby byla hodnocena z hlediska průměrné procentuální změny EASI oproti výchozí hodnotě a procenta pacientů se snížením EASI > 50 %, > 75 % a > 90 % oproti výchozí hodnotě (EASI50, EASI75, EASI90). Účinnost byla dále zjišťována i z kvality života pacientů (DLQI) a naměřených hodnot IgE.

Data byla zpracována pomocí softwaru R. K vyhodnocení rozdílů mezi výchozím stavem a sledováním byly použity Wilcoxonovy párové hodnocení nebo párové T testy. Rozdíly byly považovány za významné, pokud p-hodnota <0,05.

#### 4. VÝSLEDKY

Sledovanou kohortu této prospektivní analýzy tvořilo celkem 72 pacientů (42 mužů a 30 žen) s průměrným věkem 35,3 let, s těžkou atopickou dermatitidou, u kterých byla mezi lety 2018 a 2022 zahájena cílená biologická léčba dupilumabem v centru biologické léčby FNKV. Průměrná doba trvání AD byla 33,5 let ( $\pm$  standardní odchylka, SD 13,1 let) a průměrný věk nástupu AD byl 1,8 roku ( $\pm$ 4,7). Průměrné BMI pacientů bylo 23,4 ( $\pm$ 3,7). V době zahájení terapie dupilumabem měla naše kohorta vysokou aktivitu onemocnění se střední hodnotou EASI 30,7 ( $\pm$ 7,8), nejvyšší hodnota EASI byla 55,0. Negativní dopad AD na kvalitu života byl prokázán vysokým skóre DLQI s průměrnou hodnotou před zahájením terapie dupilumabem 19,4 ( $\pm$ 4,7).

Průměrný věk pacientů v době zahájení terapie dupilumabem byl 33,9 (SD  $\pm$ 11,4 let).

Při zahájení léčby dupilumabem mělo alergickou rýmu celkem 75,0 % pacientů, alergické astma 56,7 % a potravinové alergie 68,3 %. Vysoký počet očních komorbidit byl přitom zjištěn u 27,8 % pacientů, přičemž z nich nejčastější byla atopická konjunktivitida u 35,0 %, keratitida a keratokonus u 25,0 % pacientů.

Celkem 55,6 % pacientů mělo alespoň jednu další komorbiditu, přičemž nejčastější byly hypertenze (22,5 %) a/nebo deprese (25,0 %), hypotyreóza (15,0 %). Pozitivní rodinnou anamnézu na AD mělo 36,1 % pacientů.

Téměř všichni pacienti měli před zahájením léčby dupilumabem systémovou léčbu. Cyklosporinem bylo léčeno 88,9 % pacientů, fototerapie mělo 51,4 %, glukokortikoidy 38,9%, azathioprin 18,1 % a methotrexát 9,7 %.

Všichni pacienti, kteří byli zařazeni do analýzy, dostali alespoň jednu dávku dupilumabu. V době analýzy z celkového počtu 72 pacientů 49 pacientů užívalo dupilumab 3 měsíce, 44 šest měsíců, 34 dvanáct měsíců, 20 pacientů bylo na léčbě rok a půl, 13 pacientů dva roky, 9 pacientů dvacet čtyři měsíců a 4 pacienti užívali dupilumab tři roky. Průměrné ( $\pm$ SD) skóre EASI se signifikantně snížilo již při první návštěvě po třech měsících terapie z 30,7 ( $\pm$  7,8) na 5,3 ( $\pm$  4,0, p-hodnota<0.001) oproti výchozí hodnotě.

Další pokles průměrného skóre EASI byl pozorován po 6 měsících (3,5  $\pm$  2,3, p-hodnota<0.001) a EASI se udrželo v podobných hodnotách po celou dobu studie, kdy po třech letech terapie byla průměrná hodnota EASI 3,7  $\pm$  1,3.

Odpověď EASI50 po třech měsících léčby dupilumabem byla dosažena u 98 % pacientů. Odpovědi EASI75/90/100 byly pozorovány u 73,5 %, 40,8 % a 4,1 % ve 3. měsíci, po jednom roce léčby u 97,1 %, 55,9 % a 2,9 % pacientů v tomto pořadí. Ve druhém roce EASI75 dosáhlo 92,3 %, EASI90 61,5 % a EASI100 7,7 %. Ve třetím roce užívali dupilumab jen 4 pacienti, všichni dosáhli EASI75, 25,0 % z nich mělo EASI90 a nikdo nebyl úplně zhojen (EASI100).

Průměrné ( $\pm$ SD) skóre DLQI na začátku terapie bylo 19,4 ( $\pm$  4,7). Po třech měsících došlo k poklesu na 5,9 ( $\pm$  3,6, p-hodnota<0.001) po roce terapie dosáhlo hodnoty 4,0 ( $\pm$  2,7, p-hodnota<0.001) a udrželo se na nízké hodnotě po celou dobu, kdy po třech letech terapie dupilumabem bylo skóre 4,3  $\pm$  0,5. Dále jsme analyzovali souvislost mezi BMI a léčebnou odpovědí měřenou pomocí EASI75 a EASI90.

Výsledky ukázaly, že zlepšení skóre EASI o 75 % a 90 % nesouviselo s hodnotou BMI (všechny p-hodnoty > 0.05). Ve 3. měsíci terapie dosáhlo EASI75 72,2 % pacientů s BMI pod 25 a 76,9 % pacientů, kteří měli BMI nad 25. EASI90 dosáhlo 38,9 % pacientů s BMI pod 25 a 46,2 % pacientů s BMI nad 25. Podobné hodnoty byly i ve 12. měsíci terapie, kdy 96,2 % pacientů s BMI pod 25 a 100 % pacientů s BMI nad 25 dosáhlo EASI75. Po dvou letech terapie dupilumabem dosáhlo 90 % pacientů s BMI pod 25 EASI75 a 100 % pacientů, kteří měli BMI nad 25.

EASI90 dosáhlo 60 % pacientů s BMI pod 25 a 66,7 % pacientů s BMI nad 25.

Sérová hladina IgE byla dostupná u 49 ze 72 pacientů na začátku léčby, u 21 pacientů v 6. měsíci terapie, u 16 pacientů ve 12. měsíci terapie, u 6 pacientů po roce a půl a u 7 pacientů po 2 letech terapie. Při zahájení léčby byla průměrná hladina celkového IgE v séru 13 341 IU/ml (rozmezí 69–72 300) a byla výrazně snížena na 6861 IU/ml (rozmezí 85–42 100) po 6 měsících. Po 2 letech terapie průměrná hladina v séru IgE dále klesla na 3421 IU/ml (rozmezí 344–9190).

Průměrná délka ( $\pm$ SD) terapie u pacientů v naší kohortě byla 1,2  $\pm$  0,9 let, s maximem 3,6 let. Pouze jedna pacientka ukončila léčbu z důvodu alergické ezofagitidy, u které nebylo možné vyloučit souvislost s léčbou, jeden pacient ukončil léčbu z důvodu neúčinnosti terapie.

Dvě pacientky dočasně přerušily terapii z důvodu těhotenství. Nebyl zaznamenán žádný závažný nežádoucí účinek související s dupilumabem, kvůli kterému by pacient musel léčbu ukončit.

Dupilumab byl obecně dobře tolerován. Celkově bylo hlášeno 24 nežádoucích účinků (NÚ). Nejčastějšími NÚ během terapie dupilumabem byly infekce, přičemž nejvíce zastoupena byla infekce herpes simplex (6) a COVID-19 s mírným průběhem (5). Oční komplikace byly hlášeny pouze v 5 případech (konjunktivitida, keratokonjunktivitida a zhoršení konjunktivitidy). Ze 72 pacientů pouze 1 pacient zaznamenal zarudnutí obličeje. Dalšími hlášenými NÚ byla alopecia areata (3), artralgie po aplikaci dupilumabu (2), solární kopřivka (1). Závažný NÚ byl zaznamenán u pacientky, u níž se rozvinula alergická ezofagitida, u které souvislost s biologickou léčbou dupilumabem nebylo možné vyloučit, a po vysazení léčby došlo ke zlepšení.

Z důvodu výrazného zhoršení konjunktivitidy u jedné pacientky jsme prodloužili interval aplikace dupilumabu z 300 mg inj. s. c. à 2 týdny na à 4 týdny s odezněním konjunktivitidy, přičemž klinická odpověď na léčbu zůstala výborná. Během studie nedošlo k žádnému úmrtí.

## 5. DISKUSE

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby těžké atopické dermatitidy dupilumabem je založeno především na klinických studiích, které jsou nezbytné k registraci léčiva. Mnohem méně dat je k dispozici z reálné klinické praxe. Tato data jsou ale minimálně stejně důležitá, protože je řada pacientů, kteří by neprošli přes zařazovací kritéria do klinických studií

(onkologičtí pacienti, pacienti s předchozími infekcemi nebo pacienti, kteří mají jiné komorbidity, jako například pacienti s přidruženou nefrologickou diagnózou).

Případ takového pacienta jsme publikovali v časopise *Dermatologic Therapy*, pacient trpěl IgA nefropatií a léčba dupilumabem vedla nejen ke zlepšení atopické dermatitidy, ale i IgA nefropatie (Tánczosová et al., 2021). Tento pacient by se kvůli IgA nefropatii nemohl účastnit registrační klinické studie.

Tato prospektivní studie se zaměřuje na dlouhodobou účinnost a bezpečnost dupilumabu v běžné klinické praxi.

Analyzovali jsme data během tří let expozice dupilumabu, včetně období během pandemie COVID-19. Studijní populace (n = 72) sestávala z pacientů s těžkou atopickou dermatitidou, kteří splnili úhradová kritéria k zahájení biologické léčby dupilumabem.

Charakteristiky našich pacientů byly podobné jako u pacientů zařazených do klinických studií a studií v reálné praxi, pokud jde o věk a závažnost atopické dermatitidy v době zahájení léčby dupilumabem.

Naše kohorta se však lišila od pacientů zařazených do klinické studie CHRONOS a studií z běžné klinické praxe, zejména co se týče atopických komorbidit. Zaznamenali jsme vyšší procento alergické rýmy (75,0 %), alergického astmatu (56,7 %) a potravinových alergií

(68,3 %) než ve studii CHRONOS, kde pouze 48 % pacientů mělo alergickou rýmu, 41 % mělo astma a 35 % mělo potravinové alergie (Blauvelt et al., 2017).

Podobné rozdíly byly nalezeny i ve srovnání s výsledky studie z reálné klinické praxe, kde 46,8 % pacientů trpělo alergickou rýmou, 33,5 % astmatem a 15,5 % trpělo potravinovou alergií (Nettis et al., 2022). Vysvětlením by mohlo být, že 98,6 % našich pacientů mělo časnou atopickou dermatitidu, zatímco ve studii Nettise et al. byla atopická dermatitida s časným nástupem nalezena pouze u 67,5 %. Atopická dermatitida s časným nástupem je považována za rizikový faktor pro další atopická onemocnění (Carrascosa a Morillas-Lauherta, 2020).

To podporuje i studie z Francie, ale také naše multicentrická analýza z České republiky. Ve Francii byl popsán podobný výskyt alergické rýmy (57,1 %) a ještě vyšší výskyt astmatu (66,0 %) (Faiz et al., 2019). Podobně i v multicentrické analýze z registru BIOREP (registr českých pacientů na biologické terapii) mělo 53,9 % pacientů astma, 68,1 % pacientů trpělo alergickou (rhino)konjunktivitidou a/nebo atopickou (kerato)konjunktivitidou a 57,8 % pacientů mělo potravinové alergie (Kojanová et al., 2022). U obou těchto studií byl popsán vysoký výskyt časného nástupu atopické dermatitidy (Kojanová et al., 2022; Faiz et al., 2019).

Ačkoli je AD primárně kožním onemocněním, v posledních letech se stále více uznává, že atopický ekzém je spojen s řadou jiných onemocnění. Dlouho byla známá spojitost atopické dermatitidy se sennou rýmou nebo astmatem, ale nově se zjistilo, že pacienti s AD mají častěji oční komplikace, kardiovaskulární, psychiatrické a autoimunitní onemocnění (Narla a Silverberg, 2018).

Nejčastějšími komorbiditami v našem souboru byly oční komorbidity (27,8 %), deprese (25,0 %) a arteriální hypertenze (22,5 %). Ve studii Kreeshan et al. byly kromě alergických komorbidit nejčastější hypertenze (6,10 %), hyperlipidemie (3,05 %) a diabetes mellitus 2. typu (2,44 %) (Kreeshan et al., 2021).

Analýza účinnosti dupilumabu byla hodnocena ve 3. měsíci terapie jako EASI50, EASI75 a EASI90, kdy 98,0 % pacientů dosáhlo EASI50, 73,5 % EASI75 a 40,8 % pacientů EASI90. Tyto výsledky ukázaly vyšší účinnost než výsledky z klinických studií SOLO-1 po 16 týdnech léčby, kde pacienti dosáhli EASI50/75/90 v 68,8 %; 51,3 %; 35,7 %, v tomto pořadí (Simpson et al., 2016; SÚKL, 2022). U SOLO-2 po 16 týdnech dosáhlo EASI50 65,2 % pacientů, EASI75 44,2 % a EASI90 30 % pacientů.

Mohlo to být způsobeno tím, že ve studiích SOLO-1 a SOLO-2 pacienti nemohli použít k dupilumabu terapii lokálními kortikosteroidy. Ve srovnání s klinickou studií CHRONOS, kde byla povolena lokální léčba kortikosteroidy, bylo dosažení EASI50/75/90 u 80,2 %,

68,9 % a 39,6 % pacientů, což je blíž k našim výsledkům (Bauvelt et al., 2017).

Souběžná léčba lokálními protizánětlivými látkami, jako jsou lokální kortikosteroidy nebo inhibitory kalcineurinu, je v reálné dermatologické praxi standardem. Atopická dermatitida

je velmi obtížně léčitelné onemocnění a většina pacientů potřebuje lokální léčbu i k biologické terapii, zejména v prvních měsících, než nastoupí efekt biologické léčby. Naším cílem je co nejdříve vysadit lokální léčbu a pacienta ponechat jen na biologické terapii.

Po roce léčby byla účinnost dupilumabu v naší studii vyšší než v klinické studii CHRONOS. V naší populaci po 52 týdnech dosáhli všichni pacienti EASI50, 97,1 % mělo EASI75 a

55,9 % pacientů dosáhlo EASI90. V klinické studii CHRONOS EASI50/75/90 dosáhlo 78,7 %, 65,2 % a 50,9 % pacientů (Blauvelt et al., 2017). Srovnatelné výsledky s naší studií v dosažení EASI75 po jednom roce léčby byly popsány v multicentrické studii z českého registru pacientů na biologické terapii, tzv. BIOREP (Kojanová et al., 2022), a také ve studii Jang et al., kde 90,2 % pacientů dosáhlo zlepšení EASI75 po jednom roce terapie dupilumabem (Jang et al., 2021).

Po dvou letech terapie EASI50 udrželi všichni pacienti, 92,3 % dosáhlo EASI75 a 61,5 % dosáhlo EASI90. Po třech letech terapie byla dosažena klinická odpověď EASI50 i EASI75 u všech pacientů, EASI90 dosáhlo 25 % pacientů.

Průměrné BMI při zahájení terapie bylo 23,4 ( $\pm 3,7$ ). Porovnávali jsme skóre EASI75 a EASI90 s pacienty, kteří měli BMI nad a pod 25 a nezjistili jsme žádný statisticky signifikantní rozdíl, což znamená, že dupilumab je účinný nejen u pacientů, kteří mají normální hmotnost, ale také u pacientů s nadváhou.

I přes to, že atopická dermatitida není život ohrožující onemocnění, výrazně negativně ovlivňuje kvalitu života. Pacienti s těžkou atopickou dermatitidou mají vysoké skóre DLQI.

V naší studii terapie dupilumabem významně zlepšila kvalitu života pacientů.

Po třech měsících terapie došlo ke snížení DLQI o 13,4 bodu, po 6 měsících o 15,1, po roce o 15,4, po dvou letech o 14,9 a po třech letech o 15,1. Dlouhodobý pokles skóre DLQI ukazuje, že dupilumab nezlepšuje kvalitu života pacientovi jen v prvních měsících terapie, ale po celou dobu jeho užívání. To podporuje i naši teorii, že prevence recidivy ekzému je dlouhodobá účinná a bezpečná léčba.

Stejně jako u snížení skóre EASI dosáhli pacienti v naší studii a ve studiích z reálné klinické praxe lepších výsledků v DLQI ve srovnání s klinickými studiemi. Ve studiích SOLO-1, SOLO-2 a CHRONOS byla průměrná změna oproti výchozí hodnotě  $-9,3$ ,  $-9,3$  a  $-9,7$  bodu v týdnu 16, v tomto pořadí (Simpson et al., 2016; Blauvelt et al., 2017), na rozdíl od kohorty 541 pacientů v reálné praxi, kde pokles o  $-13,5$  bodu byl podobný jako pokles v naší studii (Nettis et al., 2022). Jedním vysvětlením by mohlo být, že pacienti, kteří jsou zařazeni do klinické studie, mají nadměrné očekávání od studijní medikace a také fakt, že do klinických studií nejsou zařazeni pacienti s komorbiditami, jako jsou pacienti v naší každodenní praxi.

Vzhledem k tomu, že dupilumab je nová molekula, není tolik údajů o perzistenci na léčbě. Délka trvání terapie dupilumabem v naší skupině byla v průměru ( $\pm$ SD) 1,2 roku  $\pm$  0,9 měsíce, s maximem 3,6 roku.

Z celkového počtu pacientů ( $n = 72$ ) permanentně ukončila terapii jedna pacientka z důvodu nežádoucího účinku – alergické ezofagitidy, jeden pacient z důvodu neúčinnosti léčby a dále dvě pacientky dočasně přerušily terapii z důvodu těhotenství.

V registru BioDay s 358 pacienty přerušilo během dvouletého sledování léčbu dupilumabem celkem 32 pacientů, nejčastějším důvodem byly nežádoucí účinky u 4 % pacientů, 2 % přerušila léčbu pro neúčinnost, 0,5 % kvůli kombinaci obou a 2 % pacientů přestala chodit na kontroly (Spekhorst et al., 2020).

Incidence nežádoucích účinků v klinických studiích byla 88 % ve studii CHRONOS (Blauvelt et al., 2017) a pohybovala se od 65 % do 73 % u SOLO-2 a -1 (Simpson et al., 2016), ale podobné procento bylo popsáno i ve skupině s placebem. Počet závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby byl však nízký a pohyboval se od 1 %

do 4 % (Simpson et al., 2016; Blauvelt et al., 2017). Navíc výsledky otevřené studie LIBERTY neprokázaly žádné klinicky významné změny průměrných laboratorních hodnot, což podporuje kontinuální dlouhodobé užívání dupilumabu bez nutnosti specifického pravidelného laboratorního sledování (Beck et al., 2021). Ve studiích v reálné praxi se počet nežádoucích účinků vyskytoval v širokém rozmezí, od 16,4 % do 71 % (Georgakopoulos et al., 2021; Wang et al., 2020; Fagnoli et al., 2021; Nettis et al., 2020; Bosma et al., 2020; Faiz et al., 2019).

Vyšší procento hlášených nežádoucích účinků v klinických studiích je způsobeno tím, že se musí hlásit jakákoli změna zdravotního stavu pacienta, která nastane během studie. V reálné klinické praxi evidujeme zejména nežádoucí účinky, které mohou mít souvislost s medikací.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během léčby dupilumabem byla konjunktivitida u 8,6–22,1 % pacientů s AD v 11 studiích z reálné klinické praxe (Akinlade et al., 2019). V metaanalýze studií z reálné klinické praxe byla konjunktivitida hlášena až u 40 % případů (Halling et al., 2021).

U našich pacientů nebyla konjunktivitida nejčastějším nežádoucím účinkem. Oční komplikace během léčby byly hlášeny u 20,8 % a byl to druhý nejčastější nežádoucí účinek.

V naší multicentrové analýze z registru BIOREP byly oční komplikace hlášeny v 2,5 % případů (Kojanová et al., 2022).

Tento rozdíl může být způsoben tím, že v našem centru v den zahájení terapie dupilumabem, ale i v průběhu terapie, posíláme pacienty pravidelně na oftalmologické kontroly.

V reálné klinické praxi je ale velmi obtížné rozlišit mezi zhoršující se konjunktivitidou spojenou s atopickou dermatitidou a nově vzniklou konjunktivitidou na podkladě terapie

dupilumabem. Vytvoření diagnostických nástrojů a doporučení pro léčbu z hlediska nově vzniklé konjunktivitidy při terapii dupilumabem je velmi potřebné. Patofyziologie a prediktory výskytu konjunktivitidy spojené s dupilumabem nejsou dobře známy a je třeba posoudit každý případ individuálně.

V naší studii byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky infekce. Nejčastěji hlášenou infekcí byla infekce herpes simplex, která i mimo terapii dupilumabem patří k častým infekcím při atopické dermatitidě.

Vzhledem k aktuální epidemiologické situaci byla druhou nejčastěji hlášenou infekcí COVID-19 u pěti pacientů, s mírným průběhem; nebylo nutné léčbu dupilumabem přerušit a infekce nevedla ke zhoršení AD, podobně jako ve studii italských kolegů z roku 2021 (Stingeni et al., 2021). Naše pozorování podporuje názor, že neexistují žádné důkazy o tom, že by dupilumab zvyšoval riziko infekce SARS-CoV-2 a léčba dupilumabem nemusí být přerušena při pozitivitě na COVID-19.

V reálné klinické praxi bylo pozorováno zarudnutí obličeje při terapii dupilumabem, které nebylo pozorováno v klinických studiích (Blauvelt et al., 2017; SÚKL, 2021; Waldman et al., 2020).

Na rozdíl od studie Waldmana et al., kde uváděli zarudnutí obličeje u 11 ze 111 pacientů (Waldman et al., 2020), v naší studii bylo zaznamenáno pouze u jednoho pacienta.

Byl také popsán rozvoj alopecia areata (AA) po zahájení léčby dupilumabem, a to ve studii Ständer et al. (Ständer et al., 2020). V naší kohortě jsme zaznamenali tři případy výskytu alopecia areata. Jednou z pravděpodobných hypotéz může být potlačení imunitní odpovědi 2. typu dupilumabem, které následně mohlo narušit rovnováhu Th1/Th2/Th17 s následnou relativní upregulací Th1 nebo Th17, což může vést k rozvoji AA (Kamata a Tada, 2021). V klinických studiích a studiích v reálné praxi se v malém počtu vyskytovaly další hlášené nežádoucí účinky, například virové infekce, bolesti hlavy, reakce v místě vpichu, artralgie a eozinofilie (Kamata a Tada, 2021; Blauvelt et al., 2017; SÚKL, 2021; Waldman et al., 2020; Simpson et al., 2016; Stingeni et al., 2021; Kojanová et al., 2022; Hoalling et al., 2021; Akinlade et al., 2019; Nettis et al., 2022; Faiz et al., 2019).

V naší kohortě se objevil jeden paradoxní případ alergické ezofagitidy, a to i přesto, že probíhají klinické studie s dupilumabem jako terapií (Hirano et al., 2020) s dobrými výsledky. Po přerušení terapie dupilumabem obtíže ustoupily.

Během naší studie nedošlo k žádnému úmrtí.

Léčba dupilumabem očekávaně snížila sérovou koncentraci celkového IgE. To je způsobeno tím, že dupilumab blokuje IL-4 a IL-13, o kterých je známo, že zvyšují produkci IgE (Punnonen et al., 1997). V roce 2021 jsme publikovali v impaktovaném časopise kazuistiku pacienta s progredující IgA nefropatií (IgAN) dlouhodobě na terapii prednisonem a s těžkou formou atopické dermatitidy, u něhož selhala celková léčba

methotrexátem, systémová léčba cyklosporinem byla kontraindikována a z toho důvodu jsme zahájili terapii dupilumabem (Tánczosová et al., 2021). Při nasazení měl pacient sérovou hladinu IgE 12 500 IU/ml s postupným poklesem a po 11 měsících terapie byla sérová hladina 3490 IU/ml (Tánczosová et al., 2021).

Lee et al. prokázali, že patogeneze a progresse IgAN je také spojena s hladinou IgE v séru (Lee et al., 2016). Terapie dupilumabem progresivně a významně snižuje celkovou koncentraci IgE v séru, což jsme také zaznamenali u našeho pacienta. To by mohlo být vysvětlení, proč se po léčbě dupilumabem zlepšila nejen kůže, ale i funkce ledvin (Tánczosová et al., 2021). IgE se typicky váže nejen na žírné buňky a bazofily, ale také na receptory s nízkou afinitou na zánětlivých buňkách a destičkách, přičemž uvolňují zánětlivé mediátory a chemotaktické faktory, o nichž se předpokládá, že způsobují glomerulonefritidu (Tánczosová et al., 2021). Dalším vysvětlením může být potlačení systémového zánětu. Přestože byl náš pacient dva roky na kortikosteroidech, účinek na atopickou dermatitidu a proteinurii nebyl uspokojivý. Dva měsíce po zahájení léčby dupilumabem dosáhl zlepšení EASI75, jeho hladina IgE poklesla o 63 % a proteinurie se zotavila (Tánczosová et al., 2021). Nyní je pacient na terapii přes dva roky, renální funkce jsou stabilní i po vysazení kortikosteroidů, dosahuje EASI90 a hladina IgE pořád klesá.

## 6. ZÁVĚRY

V této observační prospektivní kohortové studii jsme analyzovali účinnost a bezpečnost biologické léčby dupilumabem u pacientů s těžkou formou atopické dermatitidy v každodenní klinické praxi v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky 3. LF UK a FNKV.

Výsledky naší práce byly v souladu s našimi hypotézami, že dupilumab je účinná a bezpečná terapie v reálné klinické praxi a dlouhodobé podávání terapie snižuje riziko recidivy onemocnění. Lze tedy shrnout, že atopická dermatitida je chronické recidivující kožní onemocnění vyžadující dlouhodobou terapii a pacienti na terapii dupilumabem z ní mohou profitovat stran prevence recidivy onemocnění, zlepšení kvality života a v neposlední řadě i z bezpečného profilu dané terapie.



## 7. POUŽITÁ LITERATURA

Akinlade B, Guttman-Yassky E, Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019;181:459–473.

Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018;73:1284–1293.

Beck LA, Thaęi D, Deleuran M, et al. Laboratory safety of dupilumab for up to 3 years in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension study. *J Dermatol Treat*. 2021;1–9.

Bieber T. Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010;22:125.

Bosma AL, de Wijs LEM, Hof MH, et al. Long-term effectiveness and safety of treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: Results of the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1375–1384.

de Bruin-Weller M, Thaęi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical t. *Br J Dermatol*. 2018;178:1083–1101.

Carrascosa JM, Morillas-Lahuerta V. Comorbidities in Atopic Dermatitis: An Update and Review of Controversies. *Comorbilidades en dermatitis atópica: actualización y controversias. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(6):481-486.

Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:143–151.

Fargnoli MC, Esposito M, Ferrucci S, et al. Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat*. 2021;32:507–513.

Georgakopoulos JR, Felfeli T, Drucker AM, et al. Two-year efficacy, safety, and drug survival of dupilumab for atopic dermatitis: A real-world Canadian multicenter retrospective study. *JAAD Int*. 2021;4:67–69.

Halling A-S, Loft N, Silverberg JI, et al. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:139–147.

Hartz A, Marsh, J.L. Methodologic Issues in Observational Studies. *Clin. Orthop.* 2003;413: 33–42.

Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158(1):111-122.e10.

Jang DH, Heo SJ, Kook HD, et al. A 52 weeks dupilumab treatment for moderate to severe atopic dermatitis in Korea: long-term efficacy and safety in real world. *Sci Rep.* 2021;11(1):23539.

Kamata M, Tada Y. A Literature Review of Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab for Atopic Dermatitis. *JID Innov.* 2021;1(3):100042.

Kanwar A. Adult-onset atopic dermatitis. *Indian J Dermatol.* 2016;61:662.

Katoh N, Saeki H, Kataoka Y, et al. Atopic dermatitis disease registry in Japanese adult patients with moderate to severe atopic dermatitis ( ADDRESS -J): Baseline characteristics, treatment history and disease burden. *J Dermatol.* 2019;46:290–300.

Kojanová M, Tánčzosová M., Štrosová D, et al. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis: Realworld data from the Czech Republic BIOREP registry. *Journal of Dermatological Treatment,* 2022; 1-9.

Kreeshan FC, Al-Janabi A, Warren RB, et al. Real-World Experience and Laboratory Monitoring of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis in a Tertiary Centre. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(1):149-160.

Lee JH, Lee SY, Kim JS et al. Elevated serum immunoglobulin E level as a marker for progression of immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Research and Clinical Practice* 2016; **35**: 147–151.

Martin S, Brown T, Fehnel S, et al. The atopic dermatitis itch scale: development of a new measure to assess pruritus in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2020; 31(5):484-490.

Narla S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan, and systemic infections in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120(1): 66-72.

Nettis E, Ferrucci SM, Ortoncelli M, et al. Use of Dupilumab in 543 Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multicenter, Retrospective Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022;32(2):124-132.

Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66:8–16.

Punnonen J, Yssel H, de Vries J. The relative contribution of IL-4 and IL-13 to human IgE synthesis induced by activated CD4+ or CD8+ T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(6):792-801.

Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335–2348.

Spekhorst LS, Ariëns LFM, Schaft J, et al. Two-year drug survival of dupilumab in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients compared to cyclosporine A and methotrexate: Results from the BioDay registry. *Allergy.* 2020;75:2376–2379

Ständer S., Trense Y., Thaçi D., et al. Alopecia areata development in atopic dermatitis patients treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e612–e613.

Stingeni L, Hansel K, Antonelli E, et al. Atopic dermatitis in adolescents: Effectiveness and safety of dupilumab in a 16-week real-life experience during the COVID-19 pandemic in Italy. *Dermatol Ther.* 2021;34(5):e15035.

Tánczosová M. Závažné formy atopické dermatitidy - aktuální stav, možnosti a perspektivy terapie v České republice. *Farmakoterapeutická revue.* 2020;5(3):256-262.

Tánczosová M, Arenberger P, Rychlík I, et al. Improvement of atopic dermatitis and IgA nephropathy in a patient treated by dupilumab. *Dermatologic Therapy.* 2021; 34.

Tánczosová M, Kojanová M, Arenbergerová M, et al. Real-life experience in the effectiveness, impact on quality of life and safety of dupilumab treatment in patients with moderate to severe atopic dermatitis in the Czech Republic. *Central European Journal of Public Health.* 2022; 30: 46-50.

Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. 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. *The Lancet*. 2016;387:40–52.

Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, et al. Characterizing dupilumab facial redness: A multi-institution retrospective medical record review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:230–232.

Wang C, Kraus CN, Patel KG, et al. Real-world experience of dupilumab treatment for atopic dermatitis in adults: a retrospective analysis of patients' records. *Int J Dermatol*. 2020;59:253–256.

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:850–878.

### **E-zdroje**

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o lécích, Dupixent, 2022

<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222566&tab=texts>

## SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA

### I. Publikace související s dizertační prací, v časopisech s IF

**Tánczosová M**, Arenberger P, Rychlík I, et al. Improvement of atopic dermatitis and IgA nephropathy in a patient treated by dupilumab. *Dermatologic Therapy*. 2021; 34.  
**(IF 2.851)**

**Tánczosová M**, Kojanová M, Arenbergerová M, et al. Real-life experience in the effectiveness, impact on quality of life and safety of dupilumab treatment in patients with moderate to severe atopic dermatitis in the Czech Republic. *Central European Journal of Public Health*. 2022; 30: 46-50.  
**(IF 1.163)**

Kojanová M, **Tánczosová M.**, Štrosová D, et al. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis: Realworld data from the Czech Republic BIOREP registry. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022; 1-9.  
**(IF 3.359)**

### II. Publikace související s dizertační prací, v časopisech bez IF

Gkalpakiotis S, **Tánczosová M**. Těžká forma atopické dermatitidy - kandidát na léčbu dupilumabem. *Dermatologie pro praxi*. 2019; 13:80-82.

Gkalpakiotis S, **Tánczosová M.**, Skalická P. Oční komorbidity u atopické dermatitidy a kazuistika pacienta se závažnými očními komplikacemi léčeného dupilumabem. *Remedia*. 2020;30: 361-364.

**Tánczosová M**. Závažné formy atopické dermatitidy - aktuální stav, možnosti a perspektivy terapie v České republice. *Farmakoterapeutická revue*. 2020;5(3):256-262.

**Tánczosová M.**, Gkalpakiotis S. Upadacitinib-nová perorální terapie v léčbě atopické dermatitidy. *Remedia*. 2022; 32: 1-3.

### III. Spoluautorství kapitoly v knize

**Tánczosová M**, Rychlík I, Gkalpakiotis S. Zlepšení atopické dermatitidy a IgA nefropatie u pacienta léčeného dupilumabem. In: GKALPAKIOTIS S. A KOL. *Kazuistiky z dermatologie*. Praha: Maxdorf, 2021;33-35.

### IV. Publikace nesouvisející s dizertační prací, v časopisech bez IF

Gkalpakiotis S, **Tánczosová M**. Guselkumab - první inhibitor IL-23 v léčbě psoriázy. *Acta Medicinæ*. 2019; 8: 28-30.

**Tánczosová M**. Současné možnosti a nová naděje v terapii vitiliga. Referátový výběr z dermatovenerologie. 2019; 61(1): 22-26.

**Tánczosová M**, Gkalpakiotis S. Závažné formy psoriázy - možnosti, perspektivy a aktuální stav léčby v ČR. *Farmakoterapeutická revue*. 2019; 5(4):586-591.

Marques E, **Tánczosová M**, Arenbergerová M. Alopecie - přehled, příčiny a současné možnosti léčby. *Dermatologie pro praxi*. 2020; 14: 124-132.