

治疗特应性皮炎的新药“克立硼罗”

郭佳敏 谭献 常伟 张昕 王生^{通讯作者}

(华北理工大学附属唐山市工人医院 唐山 063000)

摘要: 特应性皮炎(atopic dermatitis,AD)是一种常见的慢性瘙痒性和炎症性皮肤病。其中大部分病情轻至中度,主要治疗方法为局部外用药物。克立硼罗软膏是一种磷酸二酯酶4(phosphodiesterase 4(PDE4))抑制剂,于2020年在我国获批用于轻中度特应性皮炎的局部外用治疗,临床疗效好,安全性高,不良反应少,患者可耐受。本文通过查阅相关国内外文献,对克立硼罗治疗AD的最新研究进展作一综述。

关键词: 特应性皮炎; 治疗; PDE4 抑制剂; 克立硼罗

AD是一种常见的慢性瘙痒性炎症性皮肤病,影响大约15%~30%的儿童和2%~10%的成人,其患病率正在增加^[1]。AD的发病机制较为复杂,至今尚未完全阐明。该病由皮肤屏障损害和以2型炎症增强为特征的异常免疫反应之间的相互作用介导所致^[2]。以往治疗方法包括局部外用糖皮质激素(topical corticosteroids,TCS)、局部外用钙调磷酸酶抑制剂(topical calcineurin inhibitors,TCI)等,不良反应较多。克立硼罗是美国辉瑞公司研发的药膏,具有调节免疫功能、抑制炎症细胞因子合成的作用。在我国、澳大利亚、加拿大、欧盟和以色列等多个地区批准用于≥2岁轻中度AD患者。在黎巴嫩和美国,被批准用于3个月大以上的患者^[3]。

药理学

PDE4在AD的发病过程中起着重要作用。Dong C等在细胞培养中,发现benzoxaborole PDE抑制剂抑制了TNF- α 、IL-23、IL-17、IFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-13和IL-22的释放,而这些细胞因子导致了AD患者皮肤结构和屏障功能的病理改变以及免疫调节失调^[4]。该发现证实了PDE4作为AD患者的治疗靶点,并证明了局部抑制PDE4可调节AD患者的关键免疫通路和表皮通路机制。

克立硼罗是一种PDE4抑制剂,通过抑制PDE4增加的cAMP来控制炎症^[5]。克立硼罗具有苯氧基苯并恶硼骨架,硼部分对pde4抑制活性很重要,事实上,将硼部分替换为碳部分(与氧或羟基结合)会导致有效的酶抑制作用丧失^[6]。

临床疗效

Joel等^[7]在美国进行了两项III期临床研究,这两项研究设计相同、多中心、随机、双盲、对照,纳入标准为AD病情轻至中度,患者年龄大于等于2岁,受累体表面积(BSA)大于等于5%等,其中试验AD-301纳入763例,试验AD-302纳入764例,均以2:1随机分配,每天两次涂抹外用药物,随访4周。结果显示,克立硼罗组获得成功的患者多于对照组,分别为克立硼罗组32.8%和31.4%,安慰剂组25.4%和18%。完全没有皮疹ISGA评分为1的患者的百分比结果为,克立硼罗组51.7%和48.5%,对照组40.6%和29.7%。治疗第8天的时候,克立硼罗可改善疾病严重程度,减少患者的症状和体征,减轻痒感。瘙痒严重影响患者的生活质量,并且瘙痒-搔抓循环会加重AD的症状和体征,因此缓解痒感对AD治疗来说非常重要。

在一项IV期开放标签研究中^[8],评估了克立硼罗在3个月至<24个月轻至中度AD婴儿中的有效性。该项研究的患者来自美国、加拿大和澳大利亚三个国家的30个研究地点,共纳入137名婴儿,平均年龄为13.6个月。这些婴儿每天两次接受克立硼罗治疗,持续28天。在这个研究人群中,20.0%的患者在第8天(基线后第一次评估)获得ISGA成功,30.2%的患者在第29天获得ISGA成功此外,40.7%的患者在第8天达到清晰或几乎清晰的ISGA,47.3%的患者在第29天达到清晰或几乎清晰的ISGA。研究结果表明克立硼罗对轻度至中度AD婴儿(3个月至<24个月)有效,并且疗效和2岁以上的类似。

最近在一项针对中国轻度至中度AD儿童的疗效观察中评估了克立硼罗治疗的疗效,相较于丁酸氢化考的松乳膏,克立硼罗治疗

成功率高,且达到治疗成功标准的时间短,治疗2周后,ISGA评分减少^[9]。以上结果表明,克立硼罗治疗儿童轻中度AD效果较好。另有一项研究表明轻至中度AD患者联合序贯使用0.05%地奈德乳膏与2%克立硼罗软膏临床疗效好,值得临床推广应用^[10]。遗憾的是,目前尚未查询到中国成人使用克立硼罗的相关文献报道。

安全性

一项meta分析^[11]纳入了2002年至2020年间,涵盖I期、II期、III期临床试验,使用2%克立硼罗的7739名2岁以上的患者,安全性结果显示,在对偏倚风险低且不清楚的研究的全球分析中,PDE4抑制剂局部治疗与载体治疗在全球治疗紧急不良事件中无差异(相对风险=0.99;95%CI,0.87-1.14;P=0.94)或出现严重紧急不良事件(相对风险=0.92;95%CI,0.39-2.20;P=0.86)。在低偏倚风险研究的亚分析中,与载体相比,PDE4抑制剂的特应性皮炎加重率降低(相对风险=0.62;95%CI,0.39-0.98;P=0.04),应用部位疼痛风险得到确认(相对风险=2.59;95%CI,1.27-5.28;P=0.01)。表明PDE4抑制剂治疗在紧急不良事件或严重紧急不良事件发生率方面与安慰剂治疗无差异。

在克立硼罗IV期临床试验中^[12],描述了克立硼罗在<2岁AD婴儿中的首次临床研究,在整个研究人群(N=137)中,报告了88例(64.2%)药物不良事件,其中98.9%被评为轻度或中度。报告了22例患者(16.1%)的治疗相关不良事件。最常报告(≥5%)的药物不良事件是“发热”(9.5%)、“上呼吸道感染”(7.3%)、“腹泻”(7.3%)、“特应性皮炎”(6.6%)、“皮炎尿布”(6.6%)和“咳嗽”(5.5%)。最常报告(≥2.5%)治疗相关治疗区域不良事件是“应用部位疼痛”(N=5;3.6%)、“应用部位不适”(N=4;2.9%)和“红斑”(N=4;2.9%)。以上说明克立硼罗耐受性良好,治疗相关不良事件发生率低。

克立硼罗 vs 其他药物

一项Meta分析^[13]配校正间接比较方法,比较了克立硼罗与TCI治疗轻至中度AD的疗效,结果表明在≥2岁的轻中度AD患者中,2%的克立硼罗比1%的吡美莫司或0.03%的他克莫司达到ISGA评分改善的概率更大。与0.1%他克莫司进行比较是不可行的,因为2%克立硼罗和0.1%他克莫司的随机对照试验之间的重叠有限。

Sharon Zhao和Austin Hwang等做了一项系统研究^[14],比较了用于治疗儿童特应性皮炎的各种局部药物的安全性和不良反应。该项研究纳入了截止2022年3月的实验数据,其中15845名儿科患者接受他克莫司治疗,12851例接受吡美莫司治疗,3539例接受TCS,700例接受克立硼罗治疗,202例接受迪高替尼治疗。他克莫司试验的安全性数据报道良好,最常报告的不良事件是烧灼感、瘙痒和皮肤感染。纳入了两项纵向队列研究,一项针对他克莫司,一项针对吡美莫司,发现儿童使用TCI没有显著增加恶性肿瘤的风险。在TCS试验中,皮肤萎缩被确定为不良事件,而其他药物则没有。药物的全身不良事件主要是常见的儿童疾病。该研究讨论的数据支持使用非类固醇药物(他克莫司、吡美莫司、克立硼罗、迪高替尼)作为治疗小儿AD的安全选择,不良事件最少,尽管与TCS研究相比,大量TCI研究报告了烧灼感和瘙痒。在治疗时应考虑幼儿对这些不良事件的耐受性。

克立硼罗是一种局部用药,治疗轻中度AD失败的原因,在很大程度上是由于依从性不高而导致的。一项来自以色列的真实世界研究发现^[15],虽然克立硼罗用于轻度至中度AD(ISGA评分2-3),但在其研究中观察到相对较高的患者比例(38.5%)在前5年的治疗模式提示中度至重度AD。此外,在开始使用克立硼罗的前一年,几乎1/3的患者使用了2个或更多的高效TCS,超过一半的患者至少被皮肤科医生看了两次。也许,作为一种新的治疗方式,该药物只有在熟悉的TCS/TCI治疗失败后才被医生考虑或者被患者接受。

结语:作为中国唯一批准可用于治疗儿童及以上年龄AD的外用药物,克立硼罗显示出良好的安全性及有效性。克立硼罗除治疗轻中度AD外,还可有效治疗外阴白斑,改善外阴皮肤的症状和病理变化^[16]。还可用于治疗银屑病,已有病例报告详细介绍了克立硼罗在面部和间擦性银屑病以及掌跖银屑病中的成功,在应用部位没有皮肤不良反应的报告^[17]。鉴于银屑病的皮肤屏障保持完整,在银屑病中使用克立硼罗可能会导致皮肤刺激率低于特应性皮炎。此外,还可用于脂溢性皮炎、斑秃、白癜风等皮肤科相关疾病。随着对克立硼罗研究深入,其或许在皮肤科会有更广泛的应用前景。

参考文献:

- [1]Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1109-1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X. Epub 2015 Sep 13. PMID: 26377142.
- [2]Brunner PM, Leung DYM, Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:34-41.
- [3]Pfizer Inc.; U.S. FDA Approves Supplemental New Drug Application sNDA for Expanded Indication of EUCRISA® Crisaborole Ointment, 2%, in Children as Young as 3 Months of Age With Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis[J]. *Medical Letter on the CDC & FDA*.2020.
- [4]Dong C, Virtucio C, Zemska O, Baltazar G, Zhou Y, Baia D, Jones-Iatauro S, Sexton H, Martin S, Dee J, Mak Y, Meewan M, Rock F, Akama T, Jarnagin K. Treatment of Skin Inflammation with Benzoxaborole Phosphodiesterase Inhibitors: Selectivity, Cellular Activity, and Effect on Cytokines Associated with Skin Inflammation and Skin Architecture Changes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016 Sep;358(3):413-22. doi: 10.1124/jpet.116.232819. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27353073.
- [5]Jarnagin K, Chanda S, Coronado D, Ciaravino V, Zane LT, Guttman-Yassky E, Leibold MG. Crisaborole Topical Ointment, 2%: A Nonsteroidal, Topical, Anti-Inflammatory Phosphodiesterase 4 Inhibitor in Clinical Development for the Treatment of Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2016 Apr;15(4):390-6. PMID: 27050693.
- [6]Magano Javier. Application of transition metal catalysis to a borylation step for the synthesis of crisaborole[J]. *ABSTRACTS OF PAPERS OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY*,2018,256.
- [7]Schlessinger J, Shepard JS, Gower R, Su JC, Lynde C, Cha A, Ports WC, Purohit V, Takiya L, Werth JL, Zang C, Vlahos B; CARE 1 Investigators. Safety, Effectiveness, and Pharmacokinetics of Crisaborole in Infants Aged 3 to < 24 Months with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: A Phase IV Open-Label Study (CrisADe CARE 1). *Am J Clin Dermatol*. 2020 Apr;21(2):275-284. doi: 10.1007/s40257-020-00510-6. PMID: 32212104; PMCID: PMC7125059.
- [8]Schlessinger J, Shepard JS, Gower R, Su JC, Lynde C, Cha A, Ports WC, Purohit V, Takiya L, Werth JL, Zang C, Vlahos B; CARE 1 Investigators. Safety, Effectiveness, and Pharmacokinetics of Crisaborole in Infants Aged 3 to < 24 Months with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: A Phase IV Open-Label Study (CrisADe CARE 1). *Am J Clin Dermatol*. 2020 Apr;21(2):275-284. doi: 10.1007/s40257-020-00510-6. PMID: 32212104; PMCID: PMC7125059.
- [9]林杨杨,廉佳,宫泽琨,卞亚伟,刘欣欣,毕田田,王莹,冯小燕,李钦峰.克立硼罗软膏治疗儿童轻中度特应性皮炎 65 例疗效观察[J]. *中国实用儿科杂志*,2021,36(09):693-696.DOI:10.19538/j.ek20210906012.
- [10]沈祺彦,朱越,何子莹,杨圣菊.序贯外用他克莫司乳膏与克立硼罗软膏治疗轻中度特应性皮炎的疗效和安全性[J]. *中国临床医学*,2023,30(01):111-115.
- [11]Martín-Santiago A, Puig S, Arumi D, Rebollo Laserna FJ. Safety Profile and Tolerability of Topical Phosphodiesterase 4 Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2022 Jun 23;96:100679. doi: 10.1016/j.curtheres.2022.100679. PMID: 35846836; PMCID: PMC9278032.
- [12]Thom H, Cheng V, Keeney E, Neary MP, Eccleston A, Zang C, Cappelleri JC, Cha A, Thyssen JP. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Crisaborole Ointment 2% vs. Topical Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Patients with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Jan;12(1):185-194. doi: 10.1007/s13555-021-00646-1. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34877623; PMCID: PMC8776944.
- [13]Zhao S, Hwang A, Miller C, Lio P. Safety of topical medications in the management of pediatric atopic dermatitis: an updated systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 Apr 19. doi: 10.1111/bcp.15751. Epub ahead of print. PMID: 37075252.
- [14]Weil C, Adiri R, Chodick G, Gersten M, Cohen Barak E. Characteristics of Atopic Dermatitis Patients Treated with Crisaborole: Real-World Data from a Large Healthcare Provider Database in Israel. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 Jun 30;15:1205-1211. doi: 10.2147/CCID.S359625. PMID: 35795722; PMCID: PMC9252191.
- [15]Li L. Clinical efficacy evaluation of crisaborole ointment in the treatment of vulvar leukoplakia. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2023 Feb 17;69(1):97-100. doi: 10.1590/1806-9282.20220801. PMID: 36820717; PMCID: PMC9937623.
- [16]Lee EB, Leibold MG, Wu JJ. Treatment of psoriasis with crisaborole. *J Dermatolog Treat*. 2019 Mar;30(2):156-157. doi: 10.1080/09546634.2018.1480747. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29812961.

作者简介:

通信作者: 王生(1978-)男,河北唐山人,主任医师,研究方向:银屑病及皮肤外科学

第一作者: 郭佳敏(1998-)女,四川眉山人,在读硕士,研究方向:皮肤病与性病