

# 난치 아토피피부염 전신 치료에 관한 전문가 의견서 업데이트

성명순,<sup>1</sup> 고영일,<sup>2</sup> 김미애,<sup>3</sup> 김현정,<sup>4</sup> 나정임,<sup>5</sup> 남동호,<sup>6</sup> 민택기,<sup>7</sup> 박 양,<sup>8</sup> 이동훈,<sup>9</sup> 이미희,<sup>10</sup> 이소연,<sup>11</sup> 이영수,<sup>6</sup> 원종훈,<sup>12</sup> 염혜영,<sup>13</sup> 최마라,<sup>14</sup> 최응호,<sup>15</sup> 김우경<sup>16</sup>; 난치성아토피피부염 연구팀

<sup>1</sup>순천향대학교 구미병원 소아청소년과, <sup>2</sup>전남대학교 의과대학 내과학교실, <sup>3</sup>차의과학대학교 분당차병원 호흡기알레르기내과, <sup>4</sup>충남대학교 의과대학 세종충남대학교병원 피부과, <sup>5</sup>보통서울대학교병원 피부과, <sup>6</sup>서울대학교 의과대학 피부과학교실, <sup>7</sup>아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실, <sup>8</sup>순천향대학교 서울병원 소아청소년과, <sup>9</sup>원광대학교 의과대학 장흥통합의료병원 소아청소년과, <sup>10</sup>가톨릭대학교 성빈센트병원 소아청소년과, <sup>11</sup>파이디지탈헬스케어, <sup>12</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 피부과, <sup>13</sup>서울의료원 소아청소년과, <sup>14</sup>인제대학교 의과대학 일산백병원 피부과, <sup>15</sup>연세대학교 원주의과대학 피부과학교실, <sup>16</sup>인제대학교 의과대학 서울백병원 소아청소년과

## Update of systemic treatments in severe/recalcitrant atopic dermatitis: Consensus document of the KAAACI working group on atopic dermatitis

Myongsoon Sung,<sup>1</sup> Young-Il Koh,<sup>2</sup> Mi-Ae Kim,<sup>3</sup> Hyunjung Kim,<sup>4</sup> Jung Im Na,<sup>5</sup> Dong-Ho Nahm,<sup>6</sup> Taek Ki Min,<sup>7</sup> Yang Park,<sup>8</sup> Dong Hun Lee,<sup>9</sup> Mi-Hee Lee,<sup>10</sup> So-Yeon Lee,<sup>11</sup> Youngsoo Lee,<sup>6</sup> Chong Hyun Won,<sup>12</sup> Hye Yung Yum,<sup>13</sup> Mira Choi,<sup>14</sup> Eung Ho Choi,<sup>15</sup> Woo Kyung Kim<sup>16</sup>; for the KAAACI Work Group Report on the Treatment of Severe/Recalcitrant Atopic Dermatitis

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Gumi Hospital, Gumi; <sup>2</sup>Division of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju; <sup>3</sup>Department of Pulmonology, Allergy and Critical Care Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam; <sup>4</sup>Department of Dermatology, Chungnam National University Sejong Hospital, Chungnam National University College of Medicine, Sejong; <sup>5</sup>Department of Dermatology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; <sup>6</sup>Department of Dermatology, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>7</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon; <sup>8</sup>Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Seoul; <sup>9</sup>Department of Pediatrics, Jangheung Integrative Medical Hospital, Wonkwang University School of Medicine, Jangheung; <sup>10</sup>Department of Pediatrics, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon; <sup>11</sup>PHI Digital Healthcare, Seoul; <sup>12</sup>Department of Dermatology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; <sup>13</sup>Department of Pediatrics, Seoul Medical Center, Seoul; <sup>14</sup>Department of Dermatology, Inje University Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang; <sup>15</sup>Department of Dermatology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; <sup>16</sup>Department of Pediatrics, Inje University Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Atopic dermatitis (AD) is the most prevalent inflammatory skin condition, with approximately 80% of cases originating in childhood and some emerging in adulthood. In South Korea, the estimated prevalence of AD ranges between 10% and 20% in children and 1% and 3% in adults. Severe/recalcitrant AD manifests as a chronic, relapsing skin disorder, persisting with uncontrolled symptoms even after topical steroid treatment. Corticosteroids and systemic immunosuppression, conventionally the standard care for difficult-to-treat diseases, cause numerous undesirable side effects. When AD persists despite topical steroid application, systemic therapies like cyclosporine or systemic steroids become the second treatment strategy. The desire for targeted treatments, along with an enhanced understanding of AD's pathophysiology, has spurred novel therapeutic development. Recent advances introduce novel systemic options, such as biological agents and small-molecule therapy, tailored to treat severe or recalcitrant AD. Notably, dupilumab, a monoclonal antibody inhibiting interleukin 4 and 13, marked a transformative breakthrough upon gaining approval from the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 2017, leading to a paradigm shift in the systemic treatment of AD. Furthermore, both dupilumab and Janus kinase inhibitors, including baricitinib, abrocitinib, and tofacitinib, now approved by the Korean FDA, have established their applicability in clinical practice. These innovative therapeutic agents have demonstrated favorable clinical outcomes, effectively addressing moderate to severe AD with fewer side reactions than those associated with previous systemic immunosuppressants. This review summarizes the latest advancements and evidence regarding systemic treatments for AD, including newly approved drugs in Korea. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2024;12:58-71)

**Keywords:** Atopic dermatitis, Severe atopic dermatitis, Recalcitrant atopic dermatitis, Systemic immunosuppressants, Biological agents

### 난치 아토피피부염의 정의

아토피피부염은 전 세계적으로 소아의 경우 1.0%–22.6%, 성인에서는 1.2%–17.2%의 다양한 유병률을 나타내는 만성 재발성 피부염이다.<sup>1</sup> 우리나라 소아에서는 국민건강보험공단 자료에 의하면 24개월 이하에서는 15.1%, 18세 이하 소아 전체로는 4.5%의 유병률을 보였고,<sup>2</sup> 성인의 경우 설문조사에서는 7.1%, 의사 진찰에 의해서는 2.6%의 유병률을 나타내었으며, 30세 이하 젊은 성인에서 유병률이 높았고 나이가 들면서 감소하였다.<sup>3</sup>

아토피피부염에서 일차 치료는 손상된 피부 장벽 개선을 위한 보습제와 국소스테로이드제 치료가 우선되며 일반적으로 아토피피부염 환자는 일차 치료에 잘 반응한다.<sup>4</sup> 그러나 약 10%는 중증 아토피피부염 환자이거나 일차 치료에 내성을 나타내어 전신 면역억제제와 같은 추가적인 치료를 고려해야 하는 경우도 있다.<sup>5</sup> 사이클로스포린(cyclosporine), 메토틀렉세이트(methotrexate)와 같은 전신 면역조절제는 장기간 사용해야 하는 경우가 많고 이에 따른 약물 부작용이 의사와 환자 모두에게 부담이 될 수 있다. 또한 아토피피부염 중증도는 대부분 단일 시점에서 병변 점수에 의해서 결정이 되는데 좀 더 장기적인 관점에서 본다면 한 시점에서 중증 아토피피부염 환자라고 하더라도 일차 치료인 보습제나 국소 스테로이드제 치료로 조절이 잘 되어 면역억제제와 같은 전신 치료가 필요하지 않는 경우도 있다. 반면에 한 시점에서 아토피피부염 증상 점수에서는 중증이 아니더라도 일차 치료에 잘 반응하지 않아 국소적인 병변이 지속되어 전신면역억제제 치료가 필요한 경우도 있다.<sup>6</sup> 이외에도 얼굴이나 두피, 목의 심한 아토피피부염은 일차 치료에 잘 반응하지 않거나 국소스테로이드제를 부작용 때문에 계속 사용하기가 어려워 환자의 고통이 심하지만 중증도 평가에서 범위가 넓지 않아 중증 아토피피부염의 범주에 속하지 않는 경우도 있다.

따라서 본문에서는 난치 아토피피부염을 단일 시점에서의 중증 아토피피부염 개념으로 정의하기보다는 좀 더 포괄적으로 보습제와 국소 스테로이드제 치료, 국소 칼시뉴린 억제제(topical calcineurin inhibitor) 등과 같은 아토피피부염의 일차 치료에 잘 반응하지 않아 3개월 동안 전신면역조절제 치료를 하여도 아토피피부염의 중증도가 50% 이상 감소되지 않거나 중증도 점수가 중증 이상 이 아니더라도 잘 조절되지 않는 두경부 아토피피부염과 같은 국소적으로 심한 아토피피부염을 포함하여 정의하고자 한다.

### 아토피피부염 중증도 평가

아토피피부염의 중증도에 대한 평가는 여러 방법이 있으나 1993년 European Task Force on Atopic Dermatitis에서 제안한 SCORing of Atopic Dermatitis (SCORAD) index<sup>7</sup>와 객관적 피부병변의 평가에 많이 이용되는 Eczema Area and Severity Index (EASI)<sup>8</sup>가 대표

적이다. 2018년 발표된 유럽 피부과학회 진료지침에서는 중등증 아토피피부염은 SCORAD 25–50점, 중증 아토피피부염은 SCORAD 50점 초과로 정의하고 있다. SCORAD에 대한 평가 방법은 지난 전문가 의견서<sup>9</sup>에서 언급하여 이를 참고하기 바란다. 현재 국내에서 대부분의 생물학적 제제나 Janus kinase inhibitor (JAK) 억제제의 투약 기준이 EASI 점수를 기반으로 적용되고 있어 본문에서는 EASI 점수에 대해 기술하고자 한다. EASI는 가장 널리 이용되고 있는 아토피피부염 중증도 평가방법 중 하나이며 병변의 범위와 객관적 피부 소견을 평가하여 최고 72점까지 계산한다. EASI 점수는 8세 이상과 8세 미만을 기준으로 적용되는 지수가 다르다. 8세 미만에서는 두경부 면적 비중이 0.2이고 하지 면적 비중이 0.3인 것에 반해, 8세 이상에서는 두경부 면적 비중이 0.1이고 하지 면적 비중이 0.4이다. EASI 점수는 전신 신체 각 부위별 병변의 범위와 객관적 피부 소견을 합산하여 계산한다.

아토피피부염이 존재하는 면적(area of involvement)은 신체를 두경부(head and neck), 몸통(trunk), 상지(upper extremities), 하지(lower extremities) 네 군데로 나누어 계산한다. 각 해당 부위 중 아토피피부염이 존재하는 면적이 9% 미만인 경우 부위 점수(region score)를 1점으로 계산하고 90%–100%인 경우 6점으로 부여한다. 단, 엉덩이 부위는 하지에 포함되며 하지의 10%로 계산한다. 아토피피부염 징후의 중증도(severity of signs)는 대표 징후인 홍반(erythema), 부종/구진(edema/papulation), 찰상(줄가짐, excoriation), 태선화(lichenification)를 점수로 매긴다. 징후가 없으면 0점, 경미하면 1점, 중등도인 경우 2점, 중증일 경우 3점으로 계산하고 각 단계의 중간인 경우 1.5점, 2.5점을 부여하여 점수를 산정하게 된다. 단, 0.5점은 부여하지 않는다. 각 징후별 점수 기준은 Table 1과

**Table 1.** Eczema area and severity index

홍반	없음(0점) 경미하게 인지됨/핑크빛(1점) 분명히 구분되는 붉은빛(dull red, 2점) 질은 암적색/불꽃과 같은 적색(3점)
부종/구진	없음(0점) 경미하게 융기된 병변(1점) 주변부와 분명히 구분되는 융기 병변(2점) 현저한(상당한) 융기(3점)
찰상	없음(0점) 드문드문 존재하는 얇은 붉은 자국(1점) 많은 수의 얇은 붉은 자국 또는 일부 깊은 찰상(2점) 미만성의 광범위한 얇은 붉은 자국 또는 많은 수의 깊은 찰상(3점)
태선화	없음(0점) 경미하게 두꺼워진 피부와 다소 과장된 피부 주름선(1점) 명확히 두꺼워진 피부와 과장된 피부 주름선(또는 다소간의 가려움 결절이 존재, 2점) 현저히 두꺼워진 피부와 과장된 피부 주름선으로 인한 깊은 고랑이 존재(또는 많은 수의 가려움 결절이 존재할 수 있음, 3점)

같다. 평가자는 동일한 기준으로 점수를 매기도록 훈련이 되어야 한다.

EASI 점수로 중증도를 판정할 때는 7점 미만을 경증, 7-20점을 중등증, 21점 이상을 중증으로 판정한다.<sup>10</sup> 하지만 대한 아토피피부염학회에서는 EASI 점수의 중증도를 달리 정의하고 있는데, 6점 미만을 경증, 6-23점 미만을 중등증, 23점 이상을 중증으로 분류하고 있으며<sup>11,12</sup> 두필루맵(dupilumab)과 같은 생물학적 제제의 보험 급여와 산전 특례 기준에도 이 기준을 적용하고 있다.

### 전신면역조절제

전신면역조절제는 국소 스테로이드로 아토피피부염이 조절되지 않을 경우 또는 전신 스테로이드 사용 중 감량 시 악화가 반복되는 경우 고려할 수 있다. 그 이외에 전신에 고강도의 국소 스테로이드제를 도포하여 그 양이 상당할 경우에도 총 사용되는 국소 스테로이드를 감량하기 위해 고려해 볼 수 있다.<sup>13-15</sup> 국내에서 사용되는 전신면역조절제는 전신 스테로이드, 사이클로스포린(cyclosporine), 메토티렉세이트(methotrexate), 아자티오프린(azathioprine), 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil) 등이 있다. 전신 스테로이드와 사이클로스포린은 효과가 빨리 나타나고 메토티렉세이트, 아자티오프린, 마이코페놀레이트 모페틸은 천천히 효과가 나타난다. 따라서 전신 스테로이드제와 사이클로스포린은 아토피피부염의 급성 악화를 치료하거나 메토티렉세이트, 아자티오프린, 마이코페놀레이트 모페틸과 같은 면역조절제 사용을 고려할 경우 가교 역할을 기대할 수 있다.<sup>13</sup>

#### 1. 전신 스테로이드

전신 스테로이드는 대부분의 진료지침이나 문헌고찰에서 장기간 사용을 권장하지 않는다. 이는 내당능 장애, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 위염, 위궤양, 체중 증가, 골다공증, 시상하부 뇌하수체 부신축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis) 억제, 감정 변화, 혈액 저류, 기회 감염 등의 부작용을 우려해서이다.<sup>9,13-15</sup> 하지만 전신 스테로이드의 단기간 사용은 대개 안전한 것으로 알려져 있으며 급성 중증 아토피피부염 악화 시 1-2주간 경구 프레드니솔론을 0.5 mg/kg/day로 사용하고 1개월에 걸쳐 감량(tapering)하는 것을 권고한다.<sup>13</sup> 중증 아토피피부염에서는 전신 스테로이드 감량 시 오히려 악화되는 경우가 있어 다른 면역억제제를 병용 투여하면서 스테로이드는 감량하여 중단하는 것을 고려해 볼 수도 있다.<sup>13-15</sup>

#### 2. 사이클로스포린

사이클로스포린은 성인과 소아청소년 중등증-중증 아토피피부염 환자에서 사용이 권고된다. 사이클로스포린은 1년 이상 장기간 사용 시에는 부작용 우려가 있지만, 단기간 사용 시에는 비교적 안

정하다고 보고되었다. 사이클로스포린 사용 후 아토피피부염 개선은 53%-95% 정도로 보고된 바 있으며,<sup>14</sup> 다른 전신면역조절제들보다 치료 효과가 우수하다고 보고되어 가장 자주 사용되는 전신면역억제제 중 하나이며, 약제의 효과, 부작용, 치료방법 등에 대한 자료가 충분하므로 참고할 수 있다. 일반적으로 사이클로스포린 치료 중단 후 수 주 내에 아토피피부염이 재발한다고 알려져 있으나 전신 스테로이드와 같은 반동 현상은 없는 것으로 알려져 있다. 가장 흔한 부작용은 고혈압과 신장 독성이다. 그 이외에도 다모증, 복통, 간기능 이상, 감염 등의 부작용이 발생할 수 있다.<sup>13-15</sup> 처방 용량은 3-5 mg/kg/day이며 아침/저녁으로 나누어 복용한다. 처방 기간은 대개 3개월에서 1년 정도이지만 저용량으로 좀 더 길게 유지할 수도 있다. 일반적으로 5 mg/kg/day로 시작하여 아토피피부염 증상이 호전된 후(대개 4-6주 후부터) 2.5-3 mg/kg/day로 투여 용량을 감소시켜 유지하고 약 2주마다 1 mg/kg/day씩 감량을 고려할 수 있다.<sup>13</sup> 처음 12개월간은 매 2주마다 혈압 측정, 신장기능 검사, 일반혈액검사, 간기능검사를 시행하고 이후부터는 한 달 간격으로 한다. 고령의 환자는 특히 고혈압과 신기능 장애 발생에 주의가 필요하다. 약 2주마다 1 mg/kg/day씩 감량하려면 실제로는(대부분 50 kg 전, 후로 가정하고) 2주마다 50 mg씩 용량을 줄여 나간다. 이때 치료 반응에 따라 감량하는 기간은 의사의 판단에 따른다. 소아의 경우에는 100 mg/mL 시럽 제제를 사용할 수 있다. 만 2세 이상의 소아 아토피피부염 환자들을 대상으로 초기에 3-5 mg/kg/day의 용량을 투여하기 시작하여, 4주 이후에 환자의 임상 증상의 호전 정도와 신장기능 장애 발생에 따라 1.25-2.5 mg/kg/day로 감량하여 약 1년 이상 지속적으로 투여한 결과, 부작용이 최소화된 상태로 효과적으로 증상 조절이 가능하였다고 보고된 바 있다.

#### 3. 메토티렉세이트

메토티렉세이트는 중등증-중증 아토피피부염 환자에서 선택적 사용이 권고되나 사이클로스포린에 비해 연구 결과는 많지 않다. 메토티렉세이트 사용 후 아토피피부염 개선은 40%-60% 정도로 보고된 바 있고 사이클로스포린이나 아자티오프린과 유사한 효과를 보인다고 알려져 있다.<sup>14</sup> 메토티렉세이트는 중등증-중증 아토피피부염에서 사이클로스포린 치료에 반응이 없을 경우 다음 단계 치료로 고려해 볼 수 있다. 권장되는 처방 용량은 성인에서 10-25 mg 주 1회(예, 5 mg을 12시간 간격으로 3회), 소아에서는 0.2-0.5 mg/kg 주 1회(최대 용량 25 mg/주 1회)이다. 최대 치료 효과는 투약 8-12주 뒤 나타나며 아자티오프린과 유사하게 장기간 사용 시 효과가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>13</sup> 감염, 위장 장애, 간독성, 태아기형 등의 부작용이 나타날 수 있으므로 가임기 여성이 사용 시 피임이 필요하며 드물지만 골수독성(myelotoxicity)이 동반될 수 있다. 메토티렉세이트 치료 시 엽산(folic acid) 보충이 이루어져야 한다.

#### 4. 아자티오프린

아자티오프린은 중등증-중증 아토피피부염 환자에서 선택적 사용이 권고되며, 사이클로스포린에 비해 임상 연구 결과는 많지 않다. 아자티오프린은 대조군과 비교 시 아토피피부염 중증도 점수를 26%–36%가량 낮춘다는 보고가 있고 메토티렉세이트와 유사하게 장기간 사용 시 안전하고 효과적인 치료로 알려져 있다.<sup>14</sup> 최대 치료 효과는 투약 8–12주 뒤 나타나며 위장 장애나 간 독성, 골수 억제 등의 부작용이 동반될 수 있다. 처음 시작 용량은 1.5 mg/kg/day로 1–2주간 사용하며 부작용이 없으면 2.5 mg/kg/day까지 증량할 수 있다. Thiopurine methyltransferase activity가 낮을 경우 아자티오프린의 골수 독성 발생 확률이 증가하는 것으로 알려져 있어 아자티오프린 치료 전 TMT activity 스크리닝이 도움이 된다. 그러나 이러한 검사가 어려울 경우 처음 처방 시 반으로 감량하여 투약하며 이상반응을 모니터링 해 볼 수 있다. 염증성장질환 환자에서 아자티오프린 사용은 피부암이나 림프종 발생 위험이 높아질 수 있다고 알려져 있다. 아자티오프린은 소아에서 사용 가능하지만 임신한 여성의 경우 엄격한 주의가 필요하다.<sup>3,13</sup>

#### 5. 마이코페놀레이트 모페틸

마이코페놀레이트 모페틸은 림프구의 증식을 강력히 억제하는 효과가 있어 장기이식 환자에게 주로 사용되는 면역억제제이다. 마이코페놀레이트 모페틸은 아토피피부염 환자에서 중증도를 38% 정도 낮춘다는 보고가 있으나 아직 연구된 바가 많지 않아 중증 아토피피부염에서 선택적으로 유지 치료에 사용해 볼 수 있다. 성인에서 마이코페놀레이트 모페틸의 용량은 소화 장애 문제가 있어 처음 1주간은 매일 1 g을 경구 복용하고 그 다음 주부터는 매일 2 g을 복용하여 총 3개월 사용하여 효과를 확인한 보고가 있다.<sup>13</sup> 마이코

페놀레이트 모페틸의 부작용은 소화 장애와 혈액학적인 변화(빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증)가 가장 흔하고 기타 신경학적인 부작용이 발생할 수 있다. 하지만 마이코페놀레이트 모페틸은 신장 독성으로 사이클로스포린을 사용할 수 없는 환자에게 대안으로 고려될 수 있다. 소아의 경우 20–50 mg/kg/day 용량으로 사용할 수 있으나 가임기 여성에게 사용할 경우 태아기형성이 알려져 있어 피임이 필요하다.<sup>9,13,14</sup>

### 두필루맵

아토피피부염의 핵심 병인은 피부장벽기능 이상과 면역조절 이상으로, interleukin (IL)-4와 IL-13과 같은 Th2 사이토카인의 활성화가 염증을 유발한다. 두필루맵은 IL-4 수용체의  $\alpha$  subunit에 결합하는 완전 인간(fully human) IgG4 단클론항체로서 IL-4 및 IL-13의 신호를 억제하여 아토피피부염의 Th2 매개 면역반응을 감소시키고, IgE와 주요 염증성 사이토카인, 케모카인의 생성을 줄여 염증을 완화하고 피부장벽기능을 개선한다. 2023년 4월 현재 국내에서 두필루맵은 성인(18세 이상), 청소년(12–17세) 및 소아(6개월–11세)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도-중증 아토피피부염의 치료에 대하여 승인되어 있다. 국내 보험급여는 현재 6세 이상의 만성 중증 아토피피부염 기준에 해당하는 환자에게 적용된다. 또한 두필루맵은 2형 염증 질환인 중증 호산구천식과 비용종을 동반하는 만성 비부비동염에서도 승인되어 있으며 미국에서는 호산구식도염과 결절성 양진에 대하여 승인받았다. 난치 아토피피부염 치료에 2021년 발표된 대한 아토피피부염학회 가이드라인 및 2022년 발표된 아토피피부염 치료에 대한 유럽가이드라인(EuroGuiDerm)은 두필루맵 사용을 권

**Table 2.** New systemic treatment options available for patients with recalcitrant atopic dermatitis

Drug	Route	Mechanism	Permission age	Side effect
Dupilumab	Subcutaneous	monoclonal antibody blocking interleukin 4 and 13	>6 Months	local injection site reactions, conjunctivitis, headache, nasopharyngitis, paradoxical head and neck erythema
Baricitinib	Oral	Janus kinase (JAK) inhibitors: 1 and 2	≥ 18 Years	Infections (herpes simplex, eczema herpeticum), creatine phosphokinase↑
Abrocitinib	Oral	Janus kinase (JAK) inhibitors: 1	≥ 12 Years	Nausea, headache, acne, herpes simplex infection, lipid↑, creatine phosphokinase↑
Upadacitinib	Oral	Janus kinase (JAK) inhibitors: 1	≥ 12 Years	Acne, upper respiratory infection, headache, creatine phosphokinase↑
Delgocitinib	Cream	Janus kinase (JAK) inhibitors: 1, 2, 3, 4	≥ 16 Years	Nasopharyngitis, kaposi' varicelliform eruption, acne
Ruxolitinib	Cream	Janus kinase (JAK) inhibitors: 1, 2	≥ 12 Years	Application site burning sensation, nasopharyngitis
Tofacitinib	Cream	Janus kinase (JAK) inhibitors: 1, 2, 3	≥ 12 Years	Nasopharyngitis, bronchitis
Lebrikizumab	Subcutaneous	Anti-IL-13 humanized monoclonal antibody	≥ 12 Years	Upper respiratory infection, nasopharyngitis
Tralokinumab	Subcutaneous	Anti-IL-13 humanized monoclonal antibody	≥ 18 Years	Upper respiratory infection, conjunctivitis, local injection site reactions
Nemolizumab	Subcutaneous	Anti-IL-31 receptor A antibody	No approved in AD	

IL, interleukin; AD, atopic dermatitis.

고하였다(Table 2).<sup>14,16</sup>

## 1. 성인

두필루맵 성인 3상 임상시험인 LIBERTY AD SOLO 1, SOLO2, CHRONOS, CAFÉ 연구에서 객관적인 중증도인 EASI, Investigator's Global Assessment (IGA), SCORAD뿐만 아니라 환자보고결과(patient reported outcome), 가려움증, 삶의 질 등에서도 유의한 개선을 보였다. 두필루맵 300 mg을 2주마다 투여한 치료군은 1차 유효성 변수인 EASI-75 (EASI 점수가 75% 이상 호전)를 48% (대조군 13%) 달성하였으며(LIBERTY AD SOLO1, SOLO2), 두필루맵과 국소스테로이드를 같이 병용한 연구에서는 EASI-75를 64% (대조군 23%) 달성하였다(CHRONOS).<sup>17-19</sup> 최근 4년간의 공개라벨연장 시험 결과가 발표되었으며 EASI-75 달성률 90.9%, EASI 감소율은 91.1%, 가려움증 감소율은 68.7%로 보고 되었다.<sup>20</sup> 또한 아토피피부염 환자 3,303명을 대상으로 시행된 두필루맵에 대한 22개의 실사용 연구 메타분석 결과에서는 두필루맵 투약 16주 차 때 EASI-75 달성률이 59.8%로 보고된 바 있다.<sup>21</sup> 국내에서 시행된 두필루맵 실사용 연구에 따르면 두필루맵을 16주 투여했을 때 EASI-75는 56.1%, 52주에 90.2%의 환자에서 달성되었으며<sup>22</sup> 다른 연구에서도 52주 투여했을 때 60.9%에서 75% 병변 호전을 보였다.<sup>23</sup> 투여 간격을 조절한 일부 연구에서는 두필루맵을 1달에 한번씩 16주 투여했을 때 EASI-75가 47.4% 달성되었으며<sup>24</sup> 투여 간격이 변경된 경우에도 52주 투여 후 EASI가 88.7% 호전되었다.<sup>25</sup>

성인 아토피피부염에서 두필루맵 피하주사의 용량은 처음 600 mg 부하용량 이후 2주마다 300 mg 유지 용량을 사용한다. 국소스테로이드, 국소 칼시뉴린 억제제, 자외선 치료 등과 효과적으로 병합할 수 있으며 치료 효과가 부족한 경우 제한적으로 경구면역조절제 또는 경구 JAK 억제제와 병합 사용을 고려할 수 있다.<sup>26</sup> 그리고 전신 약제 간 교체 투여가 도움이 될 수 있다. 하지만 현재 국내에서 생물학제와 JAK 억제제 간의 급여 교체 투여는 불가능하다. 두필루맵에 대한 치료효과가 부족한 경우 접촉피부염, 옴, 피부 T세포 림프증을 비롯하여 아토피피부염과 유사한 증상을 갖는 다른 피부 질환이 있는지 확인하는 것이 필수적이다.<sup>27</sup> 두필루맵에 대한 치료 효과 예측을 위한 바이오마커는 다양하게 제시되어 왔으며 치료 효과가 떨어지는 것과 관련된 인자로 남성, 호산구증가증, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase)의 상승 등이 보고되었다.<sup>22</sup>

## 2. 소아청소년

소아청소년을 대상으로 한 연구는 성인을 대상으로 시행된 연구보다 적다. 6-11세의 중증 아토피피부염 소아를 대상으로 한 무작위 위약대조 이중맹검시험 3상 연구에서는 두필루맵 투약군에서 대조군에 비해 증상, 징후, 삶의 질 모두 유의한 호전을 보여, 두필루맵의 4주 간격 투약군(300 mg), 2주 간격 투약군(30 kg 이상,

200 mg; 30 kg 미만, 100 mg), 대조군 간 IGA 0/1 (깨끗/거의 깨끗)은 32.8%, 29.5%, 11.4%였고 EASI-75는 각각 69.7%, 67.2%, 26.8%였다.<sup>28</sup> 투약군은 대조군에 비해 피부감염과 단순포진감염이 더 적었고 결막염과 주사 부위 국소 반응이 더 빈번하였다. 미국과 캐나다의 중증 아토피피부염 소아 251명을 대상으로 시행한 무작위 위약대조 이중맹검시험 3상 연구 결과에서도 두필루맵 투약군에서 아토피피부염 증상, 징후, 삶의 질 모두 유의한 호전을 보였고 2주 간격 투약군(60 kg 이상, 300 mg; 60 kg 미만, 200 mg), 4주 간격 투약군(300 mg), 대조군의 EASI-75는 각각 41.5%, 38.1%, 8.2%로 확인되었다.<sup>29</sup> 2주 간격 투약이 4주 간격 투약에 비해 효능은 탁월했으나 부작용에는 차이가 없었다.

12-17세의 중증 아토피피부염 소아 249명을 대상으로 두필루맵 12주 치료 뒤 중단 후 40주간 관찰한 52주 임상시험(LIBERTY AD PED-OLE)에서는 두필루맵은 성인과 유사한 약물 이상반응을 보였고 그 정도는 경미하였다. 이 연구에서 52주째 증상 개선은 42.7% (IGA 0/1)이었고 EASI-50, EASI-75, EASI-90은 각각 93.1%, 81.2%, 56.4%에서 도달되었다. 두필루맵 투여군의 29.4%는 12주 동안 깨끗한 피부를 유지하고 약물 치료가 필요가 없었지만 56.7%는 재발하여 치료를 다시 시작했으며 평균 치료 기간은 17.5주였다.<sup>30</sup>

6개월-6세의 중등도 또는 중증 아토피피부염 소아 197명을 대상으로 한 무작위 위약대조 이중맹검시험 3상 연구 결과에서도 두필루맵 투약군은 아토피피부염 증상, 징후, 삶의 질 모두 유의한 호전을 보였고 투약군과 대조군의 EASI-75는 각각 44%와 8%였다. 두필루맵 투약군에서 유의한 부작용 증가는 없었다.<sup>31</sup>

## 3. 부작용

중등도 또는 중증 아토피피부염 환자(특히 소아청소년)에게 기존의 전신면역조절제를 장기간 사용하는 것은 안정성 측면에서 우려가 있다. 따라서 성인과 소아청소년에게 두필루맵의 안전성이 잘 확립되면 국소치료제로 조절되지 않는 중등증 이상 아토피피부염, 특히 소아환자에서 두필루맵 사용을 적극적으로 검토할 수 있다. 현재 공개라벨 연장시험에서 4년간 두필루맵 사용 결과가 발표되었으며 안전성과 관련된 새로운 사항은 없었고, 코인두염, 아토피피부염, 상기도 감염, 입 단순포진, 결막염, 주사부위 반응, 두통 등의 이상반응이 보고되었다.<sup>20</sup> 눈 부작용(각막염, 결막염, 건성안, 안구가려움, 눈꺼풀염)은 상당수의 환자에서 보고되었고(공개라벨 연장 시험, 9.6%; 국내 52주 연구, 17.2%) 두필루맵 투약 후 수주에서 수개월 뒤에 나타날 수 있다.<sup>22</sup> 하지만 대부분의 눈 부작용은 심하지 않으며 따뜻한 찜질, 인공 눈물, 항히스타민제 안약으로 관리할 수 있다. 역설적인 두경부 홍반(paradoxical head and neck erythema)은 보통 두필루맵 투약 후 6개월 이내에 나타날 수 있으며 국내 52주 연구에서는 19.2%의 환자에서 발생이 보고되었다.<sup>22</sup> 두경부 홍반이 생기는 원인은 다양하며 기존의 아토피피부염이 호전되며 기저 두

경부에 남아있던 접촉피부염이나 지루피부염, 주사 등이 나타나거나 국소스테로이드를 중지하기 때문인 것으로 추정되고 있다.<sup>27</sup> 두 필루맵은 일반적으로 내약성이 좋으며 정기적인 혈액 검사는 필요하지 않다.

## JAK 억제제

생물학적 제제가 특정 타겟 사이토카인에 작용하는 것과 달리 JAK 억제제는 넓고 다양한 사이토카인을 동시에 억제한다. 따라서 JAK 억제제는 빠르고 강한 치료 효과를 보였고 특히 가려움증 호전 효과가 우수했다. 하지만 다양한 면역반응을 동시에 억제하는 만큼 부작용에 대한 우려도 큰데, 현재까지 임상 연구에 의하면 경구 JAK 억제제인 바리시티닙(baricitinib), 아브로시티닙(abrocitinib), 유파다시티닙(upadacitinib)과 국소 외용 JAK 억제제인 델고시티닙(delgocitinib), 록소리티닙(ruxolitinib) 모두 중증 이상반응 빈도는 위약군에 비해 높지 않았다.<sup>32-35</sup> 따라서 JAK 억제제는 약제에 따른 효과와 흔한 부작용의 양상이 다양하므로 환자 개인의 특성과 기존 치료에 대한 반응 및 부작용에 따라 가장 적합한 약제를 찾는 것이 향후 주된 관심사가 될 것으로 생각되며 장기 효과 지속력에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

### 1. 경구 JAK 억제제

현재 아토피피부염 치료에 바리시티닙, 아브로시티닙, 유파다시티닙 세 가지 경구 JAK 억제제가 승인되어 사용되고 있다.<sup>32-36</sup> JAK 억제제는 두필루맵 등 생물학적 제제에 비해 피부염과 가려움증 완화 효과가 빠르게 나타나지만 약물의 작용 기전으로 인하여 감염의 위험을 높일 수 있고 조절 작용을 저해할 수 있기 때문에 사용 전 감염과 혈구 감소 유무를 확인해야 한다.<sup>35-39</sup> 또한 이론적으로 악성 종양과 심혈관계 질환의 위험을 높일 수 있어 65세 이상 환자, 심혈관계 고위험군 환자, 악성 종양 위험이 있는 환자는 기존 치료에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 사용하도록 권장되고 있다.<sup>38-41</sup>

#### 1) 바리시티닙

바리시티닙은 JAK 1과 JAK 2 경로를 동시에 억제하는 경구 약제로 IL-4, IL-3, IL-13, IL-31 등 Th2 사이토카인과 IL-6, IL-12, IL-20, IL-22, IL-23, interferon (IFN)- $\gamma$  신호 경로를 차단한다.<sup>34,37,38</sup> 바리시티닙은 JAK 억제제 중 가장 먼저 아토피피부염 치료제로 유럽에서 2020년 10월 승인되었으며 국내에서도 2021년 5월에 중등도-중증의 성인 아토피피부염의 치료제로 승인되었다. 아토피피부염에서의 권장 용량은 4 mg 하루 1회이며, 만 75세 이상의 환자나 만성 또는 재발성 감염성 병력이 있는 환자에게는 2 mg 하루 1회가 권장된다.<sup>34</sup>

바리시티닙에 대해서는 몇 가지 임상 3상 연구 결과가 발표되었다.<sup>37,38</sup> 국소 스테로이드 도포제에 반응하지 않는 중등도-중증 아토피피부염 환자를 대상으로 바리시티닙과 국소 스테로이드제 16주 병합 요법의 효과를 확인한 연구 결과에 따르면(BREEZE-AD7) 투약 16주 후 EASI-75에 도달하는 비율은 바리시티닙 4 mg 투약군, 2 mg 투약군, 위약군에서 각각 48%, 43%, 23%였다.<sup>37</sup> 바리시티닙 투여 2일차에 가려움 숫자통증척도(Numeric Rating Scale) 점수가 4점 이상 감소한 비율은 4 mg군, 2 mg군, 위약군 환자에서 각각 8%, 5%, 2%였다. 장기간 바리시티닙 복용효과에 관한 임상연구에 따르면 투약 16주 후에 관찰된 치료 효과는 그 이후 52주간 유지되었다.<sup>37</sup>

바리시티닙은 비교적 우수한 약제 안전성 결과를 보였다. 8개 임상시험 안전성을 통합 분석한 결과 가장 흔한 부작용은 경증에서 중등도의 감염이었다.<sup>38</sup> 그중 단순포진 감염이 가장 흔했으며 단순포진 감염 빈도는 바리시티닙 치료기간이 길어지면 다시 낮아지는 경향을 보였다. 그 이외에 혈액 검사상 크레아틴 인산효소(creatinine phosphokinase, CPK) 상승, 지질 상승과 경미한 혈구, 간, 신장 지표의 변화가 관찰되었으나 위약군과 비교해 중증 치료연관 이상반응 빈도는 높지 않았다. 정맥혈전색전증은 3명에서 보고되었고(4 mg 투여군에서 폐색전증 2명, 2 mg 투여군에서 심부정맥 혈전증 1명) 악성종양은 없었다.<sup>38</sup>

#### 2) 아브로시티닙

아브로시티닙은 선택적 JAK1 억제제로 IL-4, IL-13, IL-31, IFN- $\gamma$  등 아토피피부염과 관련된 주요 사이토카인의 신호전달을 억제한다.<sup>39-42</sup> 아브로시티닙은 12세 이상 중등도-중증 아토피피부염 치료 약제로 2021년 9월 영국에서 승인되었고 우리나라에서는 2021년 11월, 미국 FDA도 22년 1월 승인되었다. 성인의 시작 용량은 200 mg, 하루 1회 투약이 권장되며 청소년(12-17세) 및 65세 이상 성인의 시작 용량은 100 mg, 하루 1회가 권장된다. 중증 신장에 환자에서는 50 mg, 하루 1회가 권장된다.

아브로시티닙 3상 임상시험에 따르면 12주간 아브로시티닙 200 mg, 100 mg을 투약한 치료군 모두 IGA 0/1 도달 비율이 위약군보다 높았다(JADE MONO-1: 44%, 24%, 8%; JADE MONO-2: 38%, 28%, 9%). 또한 EASI-75 도달 비율도 두 용량 모두에서 위약군보다 유의하게 높았다(JADE MONO-1: 63%, 40%, 12%; JADE MONO-2: 61%, 45%, 10%).<sup>39-41</sup>

6개 아브로시티닙 임상시험 안전성을 통합 분석한 결과 가장 흔한 부작용은 구역감으로 그 빈도는 200 mg군에서 14.6%, 100 mg군에서 6.1%였다.<sup>42</sup> 그 밖에 두통, 여드름(200 mg군의 4.7%, 100 mg군의 1.6%), 단순포진 감염 등의 부작용과 혈소판 감소, 혈중 지질 상승이 관찰되었다. 투약 4주 차에 200 mg 투여군의 0.1%에서 혈소판 수가  $50 \times 10^3/\text{mm}^3$  미만까지 감소했으나 투약 4주 이후에는 다시 상승하는 경향을 보였다. 혈중 지질은 전체 콜레스테롤과 저밀

도, 고밀도 지질단백이 모두 상승했고 투약 기간 중 높은 상태가 지속되었다. 그 밖에 일시적인 CPK 상승도 관찰되었다. 또한 중증 치료 연관 이상반응 빈도 위약군에 비해 높지 않았다. 악성종양은 비흑색종 피부암 7명, 전립선암 2명, 위암 1명이 보고되었다. 주요 이상 심장반응은 4명에서 보고되었으며 정맥혈전색전증은 200 mg 투여군에서 5명 발생했다(폐색전증 3명, 심부정맥혈전증 2명).<sup>42</sup>

### 3) 유파다시티닙

유파다시티닙은 선택적 JAK1 억제제로서 IL-6, IL-7, IL-15, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ 의 신호전달을 억제하고 Th2, Th22 관련 바이오파지도 빠르게 감소시킨다.<sup>43</sup> 유파다시티닙은 미국 FDA에서 2019년 8월 유럽에서는 2021년 4월 12세 이상 중등도-중증 아토피피부염 치료 약제로 승인되었다. 또한 국내에서도 2021년 10월 승인되었다. 성인 권장 용량은 15 mg 또는 30 mg 하루 1회이며 청소년(12-17세)과 65세 이상 성인에서는 15 mg 하루 1회가 권장 사용량이다.

유파다시티닙의 3상 임상시험 결과에 의하면 16주 치료 후 EASI-75 도달 비율은 30 mg 치료군과 15 mg 치료군 모두 위약군보다 높았다(Measure UP 1, Measure UP 2). 유파다시티닙 30 mg 치료군, 15 mg 치료군, 위약군의 EASI-75 도달 비율은 각 연구에서 79.9%, 69.6%, 16.3% (Measure UP 1)와 72.9%, 60.1%, 13.3% (Measure UP 2)였다. IGA0/1 도달 비율도 두 연구 모두에서 위약군에 비해 유의하게 높았다(Measure UP 1, 62.0%, 48.1%, 8.4%; Measure UP 2, 52.0%, 38.8%, 4.7%).<sup>43</sup>

가장 흔한 부작용은 여드름(Measure UP 1, 17.2%, 6.8%, 2.1%; Measure UP 2, 14.5%, 12.7%, 2.2%), 상기도감염, 인후두염, 두통, 혈중 CPK 상승이였으며, 반면 대상포진은 낮은 빈도(1%-2%)로 관찰되었다. 기회 감염이나 정맥혈전색전증, 주요 이상 심장 반응은 관찰되지 않았다.<sup>43</sup> 유파다시티닙 30 mg과 두필루맵 300 mg의 24주간 치료 효과를 비교한 연구에 의하면 16주 후 EASI-75 도달 비율은 유파다시티닙 30 mg군에서 71%, 두필루맵군에서 61%였다.<sup>44</sup> 이 연구에서 EASI-100 도달 비율은 유파다시티닙 30 mg군에서 28%, 두필루맵군에서 8%로 확인되어 유파다시티닙이 더 우수한 치료 효과를 보였다.

## 2. 국소 외용 JAK 억제제

JAK 억제제는 분자량이 작아 도포제로 개발 가능하여 현재 국소 텔고시티닙과 국소 록소리티닙이 아토피피부염 치료제로 승인되었다.<sup>45-47</sup>

### 1) 텔고시티닙

텔고시티닙은 네 가지 JAK을 모두 억제하는 pan-JAK 억제제로 아토피피부염 치료제로 승인된 최초의 국소 외용 JAK 억제제이다.<sup>45,46</sup> T세포, B세포, 단핵구, 비만세포 등 염증세포의 활성을 낮추

고 피부장벽기능을 개선하며 16세 이상 아토피피부염 환자를 대상으로 0.5% 텔고시티닙과 기제 도포군을 비교한 3상 임상시험 결과에 의하면 0.5% 텔고시티닙군은 4주 차에 대조군에 비해 유의하게 높은 아토피피부염과 가려움의 호전을 보였다. 이상반응은 치료군 69.0%, 대조군 15.4%에서 나타났는데 대부분 경미하였으며 약제와 무관했다. 피부자극은 2% 미만으로 드물게 나타났고 피부 위축이나 혈관확장은 없었다. 2세에서 15세 아토피피부염 환자를 대상으로 0.25% 텔고시티닙과 기제 도포군을 비교한 3상 임상시험도 비슷한 결과를 보였다. 가려움증은 텔고시티닙 도포 직후 호전되었고 4주 후 EASI 점수 감소를 보였고(치료군, 39.3%; 대조군, 10.9%) 아토피피부염과 가려움 개선 효과는 52주간 유지되었다.<sup>45,46</sup>

### 2) 록소리티닙

국소 록소리티닙은 JAK1과 JAK2의 억제제로 2021년 9월 미국 FDA에서 12세 이상 아토피피부염 환자 단기 치료제로 승인되었다. 12세 이상의 아토피피부염 환자를 대상으로 한 3상 임상시험 결과에 의하면 록소리티닙 0.75%와 1.5% 크림 도포군은 대조군인 기제 도포군에 비해 8주 후 IGA0/1에 도달하거나 IGA 2점 이상 호전을 보인 비율이 유의하게 높았다. TRuE-AD1 연구에서 록소리티닙 0.75%와 1.5%, 기제 도포군 치료성공률은 각각 50.5%, 39.0%, 15.1%였고, True-AD2 연구에서는 53.8%, 51.3%, 7.6%였다. 가려움도 빠르게 호전되었는데, 특히 1.5% 도포군은 첫 약물 도포 12시간 이내에 가려움이 유의하게 감소했다.<sup>47</sup>

### 3) 개발 중인 국소 외용 JAK 억제제

토파시티닙은 JAK1, JAK2, JAK3의 억제제이다. 경증-중등도 성인 아토피피부염 환자를 대상으로 시행된 2a상 임상시험 결과에 의하면 2% 토파시티닙 연고 도포군은 4주만에 EASI 점수가 81.7% 감소해 29.9% 감소한 대조군에 비해 우수한 효과를 보였다.<sup>48</sup> 그 밖에 개발 중인 국소외용 JAK 억제제에는 JAK1, JAK3 억제제인 ifdancitinib (ANTI-502)과 JAK1, Tyk2 억제제인 brepocitinib (PF-06700841) 등이 있다.

## 두필루맵 이외의 생물학적 제제

### 1. 항 IL-13 항체

IL-13은 피부 상피세포를 직접 자극하여 thymic stromal lymphopoietin (TSLP)과 같은 염증물질의 분비를 촉진하고 다양한 케모카인 발현을 유도하여 호산구, Th2 세포 등 염증세포의 침윤을 유도할 뿐 아니라 피부조직에 콜라겐 침착과 섬유화를 일으킨다.<sup>49,50</sup> 최근 여러 연구를 통해 아토피피부염의 제2형 면역반응은 IL-4보다는 IL-13 생성의 증가가 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다.<sup>51</sup> IL-13 감소는 아토피피부염 치료에 대한 임상경과 호전과 일

치하는 것으로 나타나 IL-13이 아토피피부염의 염증을 유도하는 중요한 물질임을 밝혔다.<sup>51,52</sup> 또한 IL-13은 STAT6 활성화를 통해 피부 장벽 형성과 유지에 필수적인 *filaggrin*, *loricrin*, *involucrin*, *keratin*과 같은 단백질의 발현을 저해하여 피부 염증 반응에 관여하기 때문에 IL-13에 의해 매개되는 염증반응을 효과적으로 억제하는 것이 아토피피부염 환자의 피부 장벽을 보존하고 피부건조증과 가려움을 조절하는 데 중요한 역할을 할 수 있다.<sup>53</sup> IL-13이 감각신경 세포를 자극하여 가려움을 악화시킬 수 있으며 IL-13의 작용을 차단하는 인간화 단클론 항체(*humanized monoclonal antibody*)를 통하여 이러한 변화를 부분적으로 호전시킬 수 있음이 최근 실험적 연구를 통해 알려졌다.<sup>54,55</sup> 따라서, IL-13을 선택적으로 차단하는 것은 아토피피부염의 염증반응을 매개하는 가장 중요한 사이토카인과 이를 통해 매개되는 염증 신호 전달을 효과적으로 억제하여 아토피피부염의 악화를 예방하고 장기간 치료 반응을 유지할 수 있다는 데 중요한 의미가 있다.

아토피피부염에서 미국 FDA 허가를 받은 항 IL-13 항체는 트랄로키누맙(*tralokinumab*)이 있으며, 레브리키주맙(*lebrikizumab*)도 허가를 앞두고 있다. 항 IL-13 항체 치료는 향후 아토피피부염 환자에서 IL-13에 대한 억제만으로도 의미 있는 치료 효과가 있을지, 두필루맙에 대한 치료 효과가 충분하지 않았던 일부 아토피피부염 환자에서 더 나은 임상적 효과를 나타낼 수 있을지, 두필루맙 치료 중 발생하는 결막염, 호산구증가증 등의 부작용의 빈도와 중증도에 차이가 있을지, 2상 임상시험에서 치료 효과를 나타낸 4주 간격 약제 투여가 충분한 장기간 효과를 유지할 수 있을지에 대한 추가 연구가 필요하다.

1) 레브리키주맙

레브리키주맙은 유리 IL-13과 높은 친화도로 결합하여 IL-13이 IL-4Ra에 결합하는 것을 막아 IL-4Ra/IL-13Ra1 복합체 형성을 억제하는 인간화 단클론 항체이다.<sup>56</sup> 성인 중등증-중증 아토피피부염 환자를 대상으로 한 연구에서 임상적 효과와 안전성을 확인하기 위한 2상 임상시험이 진행되었으며, 레브리키주맙 125 mg을 4주 간격으로 투여한 환자의 각각 82.4%와 54.9%에서 12주 후 EASI-50과 EASI-75에 도달하여 국소 스테로이드를 사용한 위약군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 있음을 확인하였다.<sup>57</sup> 관찰된 이상 반응은 모두 경증-중등도의 이상반응이었고 위약군에 비해 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 가장 흔하게 발생한 이상반응은 결막염(9.6%)과 헤르페스 감염(7.7%)으로 나타났다.

국소치료제로 적절히 조절되지 않는 1년 이상 지속된 중등도 및 중증 아토피피부염 환자를 대상으로 한 2b상 임상시험에서는 레브리키주맙을 16주 동안 세 군으로 나누어(125 mg 4주 간격, 250 mg 4주 간격, 250 mg 2주 간격) 임상적 효과와 안전성의 차이를 확인하였다.<sup>58</sup> 투여 16주 후 EASI 점수는 세 군에서 각각 62.3%, 69.2%,

72.1% 호전을 보여 위약군 41.1%와 비교하여 유의한 차이를 나타냈다. 치료 용량에 따른 이상반응의 차이는 관찰되지 않았으며 발생한 모든 이상반응은 경증-중등도 이상반응으로 가장 흔한 이상반응은 상기도 감염(7.5%)과 비인두염(6.6%)이었다.

중등도-중증 아토피피부염 환자에서 52주 동안 레브리키주맙 치료 후 임상적 효과와 안전성을 확인하기 위한 3상 임상시험에서 레브리키주맙 단독 치료 시 52주의 관찰 기간 동안 피부 병변 소실과 가려움의 호전이 있었으며 피부염의 범위와 중증도에서 임상적으로 의미 있는 치료 반응을 관찰되었다. 이외에 청소년 환자를 대상으로 한 임상시험 결과와 레브리키주맙과 국소 스테로이드를 병용 치료한 연구 결과도 발표되었다.<sup>59,60</sup>

2) 트랄로키누맙

트랄로키누맙은 레브리키주맙과 마찬가지로 수용체에 결합되지 않은 IL-13과 결합하는 인간화 단클론 항체이나 레브리키주맙과는 달리 IL-13의 수용체 결합부를 차단하여 IL-13Ra1과 IL-13Ra2에 결합하는 것을 모두 방해한다.<sup>61</sup> 트랄로키누맙은 2021년 6월 유럽에서 중등도-중증 아토피피부염을 가진 성인 환자 치료 허가를 받았고 2021년 12월 미국 FDA에서도 치료 허가를 받았다. 아토피피부염 치료용량은 첫 투여 시 600 mg, 이후 2주 간격으로 300 mg이 추천되며 국소 스테로이드 사용 여부와 관계없이 투여 가능하다.<sup>62</sup>

3상 임상시험(ECZTRA 1, ECZTRA 2)에서는 성인 중등도-중증 아토피피부염 환자에게 300 mg 2주 간격으로 투여하였고 치료 16주 후 IGA 0/1 달성 및 EASI-75 달성을 확인하였다.<sup>63</sup> 이 중 한 가지 이상 달성한 환자들은 다시 트랄로키누맙 치료군과 위약군으로 36주간 임상연구를 지속하였다. 치료군은 위약군과 비교하여 유의하게 높은 비율로 치료 16주 후 IGA 0/1 (ECZTRA 1: 15.8% vs. 7.1%; ECZTRA 2: 22.2% vs. 10.9%) 또는 EASI-75 (ECZTRA 1: 25.0% vs. 12.7%; ECZTRA 2: 33.2% vs. 11.4%)를 달성하였다. 52주 동안의 임상시험 기간 동안 트랄로키누맙을 투여한 환자의 대부분이 국소 스테로이드를 포함한 구제약물 사용 없이도 치료 반응을 유지하였으며, 치료 16주 후 IGA 0/1 또는 EASI-75를 달성하였던 환자 중 트랄로키누맙 300 mg을 2주 간격으로 투여한 환자의 56.2%와 4주 간격으로 투여한 50%에서 치료 52주 후에 동일한 치료 반응이 확인되었다.<sup>62</sup> 중등도-중증 아토피피부염을 가진 성인 환자에서 국소 스테로이드를 사용하면서 트랄로키누맙 300 mg을 2주 간격으로 투여하였을 때에도(ECZTRA 3) 위약군과 비교하여 우월한 임상적 효과가 나타났으며, 치료 16주 후 IGA 0/1 (38.9% vs. 26.2%) 또는 EASI-75 (56.0% vs. 35.7%) 달성 모두 트랄로키누맙 투여군에서 유의하게 높았다. 치료 16주 후 IGA 0/1 또는 EASI-75를 달성한 환자 중 트랄로키누맙 300 mg을 2주 간격으로 투여한 환자의 89.6%와 92.5%에서, 300 mg을 4주 간격으로 투여한 환자에서는 77.6%와 90.8%가 각각 치료 32주 후에도 IGA 0/1 또는 EASI-75를 달성하였다.<sup>64</sup> 최근 트랄

로키누맙 3상 임상시험은 사이클로스포린을 사용할 수 없거나 사용 중에도 적절히 조절되지 않는 중증 성인 아토피피부염 환자를 대상으로 26주 동안 진행되었고(ECZTRA 7), 약제 투여군에서 위약군에 비해 유의하게 높은 EASI-75를 달성하였고(64.2% vs. 50.5%) 이러한 차이는 치료 26주까지 지속되었다.<sup>65</sup>

대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증의 이상반응으로 확인되었다.<sup>63,64</sup> 이상반응은 투여군과 위약군에서 각각 65.7%와 67.2%로 나타났고 심각한 이상반응은 2.1%와 2.8%의 환자에서 발생했다. 위약군과 비교하여 투여군에서 더 많이 발생한 이상반응은 상기도 감염(5.6%), 결막염(5.4%), 주사부위의 국소반응(3.5%)의 순서로 나타났다. 결막염은 투여군 5.4%와 위약군 1.9%의 환자에서 나타났고 대부분의 환자가 임상시험 기간 중 호전을 보였다. 혈중 호산구 증가는 투여군의 1.3%, 위약군의 0.3%에서 나타났으나 임상시험을 지속함에 따라 시험약 투여 전의 수준으로 회복되었다.<sup>62</sup> 현재 성인 중증 아토피피부염 환자와 청소년 중등도 또는 중증 아토피피부염 환자를 대상으로 임상시험이 완료되었다.

## 2. 항 IL-5 항체

Th2 면역체계의 주요 인자인 IL-5는 호산구의 침윤과 증가와 관련된 사이토카인이다. IL-5의 mRNA가 급성, 만성 아토피 병변에서 증가함이 밝혀졌고, IL-5가 혈중 호산구 수를 증가시키고 성숙과 생존도 증가시키므로 아토피피부염 병인에 관여할 가능성이 제시되어 왔다.<sup>66</sup> 메폴리주맙(mepolizumab)은 IL-5, 벤라리주맙(benralizumab)은 IL-5 수용체에 대한 표적 치료제로 천식에 적응증을 가진다.<sup>67</sup> 아토피피부염 치료에 있어서는 일부 호전을 보인 예들이 보고되었지만 아토피피부염 환자를 대상으로 한 임상시험에서는 유효성을 입증하지 못했다.<sup>67-69</sup> 벤라리주맙은 중간 분석 결과를 토대로 아토피피부염에 대한 임상연구가 중단되었다.<sup>70</sup>

## 3. 항 IL-31 항체

네몰리주맙(nemolizumab)은 IL-31 수용체의  $\alpha$  사슬에 대한 항체치료제이고 아직 아토피피부염에 대해 승인은 받지 못했다. IL-31은 아토피피부염 환자에서 가려움을 유발하는데 중요한 역할을 하며 피부 장벽 손상을 가져올 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>66</sup> 네몰리주맙은 주로 가려움 감소를 목적으로 아토피피부염 대상 임상시험들이 이루어졌고 단독 사용하거나 국소 스테로이드와 병용 치료했을 때 아토피피부염 증상 완화와 가려움 조절에 좋은 효과를 확인하였다.<sup>71-73</sup> 아토피피부염을 대상으로 한 2b상 연구에서는 24주에 걸쳐서 10 mg, 30 mg, 90 mg으로 3가지 다른 용량이 4주 간격으로 투여되었고 가려움 개선에 있어서는 30 mg이 가장 우수한 효과를 보였다.<sup>72-74</sup>

## 4. 기타 제제

아토피피부염이 특정 인종이나 특정 표현형에 따라 작용하는 인자들이 다소 다르다는 분석 결과도 있어서 IL-4, IL-13 이외에도 다른 인자들을 표적으로 하는 치료가 계속 시도되고 있다.<sup>75</sup> IL-17 표적억제제인 세쿠키누맙(secukinumab)은 40여 명의 중증 아토피피부염 환자 대상 임상시험을 진행했으나 투약 4주와 16주 평가에서 위약과 비교하여 유의한 효과를 보이지 못했다.<sup>76</sup> IL-22를 억제하는 페자키누맙(fezakinumab)은 IL-22 mRNA 발현이 높은 심한 아토피피부염 환자군을 대상으로 유효성을 보인다는 2a상 임상연구 결과가 발표된 바 있다.<sup>77,78</sup> 천식 등 알레르기질환에서 TSLP를 조절하기 위한 테제펠루맙(tezepelumab)이나 IL-25, IL-33에 대한 항체도 아토피피부염의 새로운 치료제로서의 가능성이 제시되었으나 현재 시점에서 성공적인 2상 연구 결과나 3상 진입이 확인된 약제는 없다.<sup>66</sup> OX40은 TNF 수용체 패밀리에 속하는 하나로 OX40에 의해 활성화되는 T세포의 보조자극인자 수용체(costimulatory receptor) 중 하나이다. OX40을 목표로 개발된 항체치료제로는 GBR 830과 로카티니리맙(KHK 4083)이 있다. GBR 830은 아토피피부염 치료제로서의 가능성을 보여준 2a상 임상시험 결과가 발표된 바 있고 로카티니리맙은 최근 2b상 연구에서 36주 동안 치료한 결과 얼굴과 목 부위 아토피피부염에 큰 임상적인 호전을 보여서 특정군의 환자에게 도움이 될 가능성이 제시되었다.<sup>79,80</sup> 최근 성인 아토피피부염 환자를 대상으로 시행된 IL-36에 대한 항체인 스페소솔리맙(spe-solimab)의 2a 임상연구 결과가 발표되었다. IL-36은 T세포와 각질세포에서 주로 발현하는 염증 사이토카인으로 IL-36의 조절이 항원제시 면역세포 활성화와 염증반응을 촉진시키는 것으로 알려져 있고 특히 농포 건선 병인에 기여함이 잘 알려져 있다. 아토피피부염에서는 포도상구균이 IL-36에 의해 매개되는 T세포 반응을 통해 피부염증을 악화시킨다고 알려져 있다.<sup>81</sup> 오말리주맙(omalizumab)은 천식과 두드러기 등에 광범위하게 사용되는 항체로 그 안정성은 잘 알려져 있고 습진 질환의 효과에 대한 여러 증례들이 보고되고 있지만 대조군 연구는 제한적이다.<sup>82,83</sup> 일반적으로 심한 아토피피부염 증상 완화를 위해 오말리주맙 사용은 추천하지는 않는다.

## 기타 전신 치료

### 1. 알레르기 면역요법

집먼지진드기에 감작된 아토피피부염 환자들에게 1년 동안 집먼지진드기 추출물을 이용한 피하 면역요법을 실시한 다기관 위약대조 이중맹검 임상시험 결과 아토피피부염의 중증도와 외용 치료제의 사용량이 유의하게 감소하였다.<sup>84,85</sup> 또한 집먼지진드기에 알레르기반응을 보이는 소아 아토피피부염 환자들에서 1년간 집먼지진드기 추출물로 설하 면역요법을 실시한 결과 아토피피부염의 중

중도를 유의하게 감소시켰다.<sup>86</sup> 그 이외에 집먼지진드기 추출물로 1.5년 혹은 2년간 설하 면역요법을 실시한 소아와 성인 아토피피부염 환자 대상 무작위 위약대조 임상시험들에서도 아토피피부염의 중증도가 유의하게 감소하였다.<sup>87,88</sup> 따라서 집먼지진드기에 감작된 소아와 성인 아토피피부염 환자들에서 집먼지진드기 면역요법은 효과가 있다.

아토피피부염 환자들에서 시행된 알레르기 면역요법 임상시험 효과에 대한 최근 메타분석(총 1,957명의 환자, 23개의 무작위 대조 연구)은 흡입 알레르겐(특히 집먼지진드기)을 이용한 피하 면역요법과 설하 면역요법은 모두 아토피피부염의 중증도를 호전시키고 삶의 질을 높이는 것으로 나타났다.<sup>89,90</sup> 하지만 피하 면역요법과 설하 면역요법은 대조군에 비해 부작용의 빈도도 높았다. 특히 피하 면역요법은 설하 면역요법보다 부작용의 빈도가 유의하게 높았다.<sup>90</sup> 아토피피부염 환자들에서 면역요법의 효과가 나타나는 시기는 중앙값 5개월 정도이며 알레르기 면역요법 이후에 아토피피부염의 중증도가 50% 이상 감소하는 비율은 면역요법 치료군에서 40%, 대조군에서 26%로 유의미한 차이를 보였다.<sup>90</sup> 그러나 아직까지 아토피피부염 환자들에서 알레르기 면역요법의 효과를 예측할 수 있는 바이오마커들이 명확하지 않아 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.<sup>91</sup>

면역요법을 실시하여 유의한 임상 효과를 입증한 이중맹검 임상 시험들은 공통적으로 혈액검사에서 집먼지진드기 특이 IgE 항체 역가가 3.5 kU/L 이상인 환자들을 대상으로 연구를 진행하였다.<sup>84-86</sup> 국내에서 집먼지진드기 추출물 피하주사 면역요법 효과에 대한 후향적 분석을 시행한 결과, 임상적으로 유의한 호전을 경험한 환자들은 면역요법 시작 연령이 어리고, 질병 유병기간이 짧으며, 중증도가 높은 특징을 보였다.<sup>92,93</sup>

## 2. 광선 치료

광선 치료에 사용되는 파장은 broad band ultraviolet B (BBUVB, 280–320 nm), narrowband UVB (NBUVB, 311 nm), ultraviolet A-1 (UVA-1, 340–400 nm), psoralen plus UVA (PUVA) 등으로 다양하다.<sup>94</sup> 과거에는 심한 급성병변의 치료에는 PUVA나 UVA-1을, 만성병변에는 NBUVB를 사용하는 것이 추천되었으나 현재 PUVA는 거의 사용되고 있지 않고 있다. NBUVB는 BBUVB와 효과는 비슷하지만 홍반 등의 부작용이 적어 최근에 가장 널리 이용되고 있다.<sup>94,95</sup>

최근 Cochrane review에 따르면 아토피피부염 환자에게 12주간 NBUVB 치료를 시행하였을 때 치료하지 않은 군에 비해 유의하게 증상이 호전되는 결과를 보였다.<sup>95</sup> NBUVB는 여러 염증 사이토카인 발현의 변화, 효과 T세포(effector T-cell)의 활성화 억제 등을 통한 면역조절효과가 있어 아토피피부염의 치료에 효과가 있다고 알려져 있다.<sup>96</sup> NBUVB를 이용한 광선 치료는 보습제나 국소스테로이드제와 함께 사용할 경우 국소스테로이드제의 사용량을 줄일

수 있고 비교적 안전하기 때문에 소아와 임신부에게도 치료가 가능하다.<sup>97</sup> 다만 홍반, 압통, 가려움증, 피부 화상 등의 부작용이 발생할 수 있으므로 광량 조절을 적절히 하는 것이 필요하다. 광선치료는 국소칼시뉴린 억제제와 함께 장기적으로 사용할 때에는 주의를 요하며 이전에 자외선 노출에 의해 아토피피부염이 악화된 적이 있는 환자에게는 일반적으로 추천하지 않는다. 광선 치료는 주 2-3회 씩 수개월간 내원해야 하고 치료 효과가 나타나기까지 시간이 소요되기 때문에 환자의 순응도가 떨어지는 경향이 있다.

## 난치 아토피피부염 전신 치료에 관한 난치성 아토피피부염 연구회 의견

난치 아토피피부염 환자를 아토피피부염의 일차 치료에 잘 반응하지 않아 3개월 동안 전신면역조절제 치료를 하여도 아토피피부염의 중증도가 50% 이상 감소되지 않거나 중증도 점수가 중증 이상이 아니라도 잘 조절되지 않는 두경부 아토피피부염과 같은 국소적으로 심한 아토피피부염을 포함하여 정의한다. 난치 아토피피부염 환자를 기존 전신면역조절제에는 전신스테로이드, 사이클로스포린, 메토트렉세이트, 아자티오프린, 마이코페놀레이트 모페틸 등이 있으며, 그중 사이클로스포린에 대한 임상 자료가 가장 많이 축적되어 사용되고 있으며 1차 치료로 추천한다.

최근에 사용하기 시작한 두필루맙과 JAK 억제제는 난치 아토피피부염 환자의 피부병변과 증상 개선에 효과적이다. 두필루맙이나 JAK 억제제 같은 새로운 치료제의 보험급여는 EASI 점수 23점 이상(6-11세는 21점)의 중증 아토피피부염에만 적용된다. 그러므로 전신면역조절제 3개월 사용 이후에도 호전이 없을 시 그 다음 치료로 추천한다. 두필루맙은 현재 국내에서 성인(18세 이상), 청소년(12-17세) 및 소아(6개월-11세) 중등도 또는 중증 아토피피부염 치료에서 승인 받았으며 두필루맙은 여러 임상연구에서 성인과 소아 청소년 모두 증상 개선 효과를 보였으며 장기 투여 안전성도 또한 확인되었다. 눈 관련 부작용이나 두경부 홍반이 비교적 흔하게 보고되나 약제 중단이 필요하지 않고 대증적 치료로 관리 가능하며 정기적인 혈액검사는 필요하지 않는다는 장점으로 소아청소년에게 우선 추천되고 있다. 현재 JAK 억제제는 국내에서는 바리시티닙, 아브로시티닙, 유파다시티닙이 중등도-중증 아토피피부염에서 사용허가를 받았다. JAK 억제제는 특정 타겟 사이토카인에 작용하는 두필루맙과 달리 넓고 다양한 사이토카인을 동시에 억제해서 빠르고 강한 치료 효과를 보이고 특히 가려움증 호전 효과가 우수하다. 하지만 다양한 면역반응을 동시에 억제하는 만큼 감염, 조혈 작용 저해, 악성 종양과 심혈관계 질환의 위험에 대한 부작용 고려가 필요하고 정기적인 혈액 검사가 필요하다.

그 외 전신 치료로는 집먼지진드기 면역요법이나 narrowband UVB 광선치료는 아토피피부염 증상 개선 효과가 있다. 그러나 치

로 관련 부작용 발생이 유의하게 높고 순응도가 떨어질 수 있어 이에 대한 고려가 필요하다. 항후 항 IL-13 항체나 항 IL-31 항체, 그 외 연구되고 있는 다양한 약제들도 난치 아토피피부염 환자에게 치료 효과가 기대된다.

## REFERENCES

1. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson A. Prevalence and incidence of atopic dermatitis: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2020; 100:adv00160.
2. Lee JY, Kim J, Ahn K. Time trends in the prevalence of atopic dermatitis in Korean children according to age. *Allergy Asthma Immunol Res* 2022; 14:123-30.
3. Kim MJ, Kang TW, Cho EA, Kim HS, Min JA, Park H, et al. Prevalence of atopic dermatitis among Korean adults visiting health service center of the Catholic Medical Center in Seoul Metropolitan Area, Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25:1828-30.
4. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, 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;32:850-78.
5. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Ardern-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:623-33.
6. Jun M, Wang HY, Lee S, Choi E, Lee H, Choi EH. Differences in genetic variations between treatable and recalcitrant atopic dermatitis in Korean. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:244-52.
7. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
8. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *EASI Evaluator Group. Exp Dermatol* 2001;10:11-8.
9. Park JS, Kim BJ, Park Y, Lee SY, Kim WK, Kim JE, et al. KAAACI Work Group report on the treatment of severe/recalcitrant atopic dermatitis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010;30:255-70.
10. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol* 2015;172:1353-7.
11. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017;177:1316-21.
12. Kim JE, Shin MK, Park GH, Lee UH, Lee JH, Han TY, et al. 2019 Consensus Korean diagnostic guidelines to define severity classification and treatment refractoriness for atopic dermatitis: objective and subjective assessment of severity. *Ann Dermatol* 2019;31:654-61.
13. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2717-44.
14. Lee JH, Kim JE, Park GH, Bae JM, Byun JY, Shin MK, et al. Consensus update for systemic treatment of atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2021; 33:497-514.
15. Saeki H, Ohya Y, Furuta J, Arakawa H, Ichiyama S, Katsunuma T, et al. English version of clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2021. *J Dermatol* 2022;49:e315-75.
16. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Valle GA, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:1409-31.
17. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-303.
18. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.
19. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, 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 trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol* 2018;178:1083-101.
20. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Galus R, Nakahara T, et al. Dupilumab provides acceptable safety and sustained efficacy for up to 4 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2022;23:393-408.
21. Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:139-47.
22. Jang DH, Heo SJ, Kook HD, Lee DH, Jung HJ, Park MY, 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;11:23539.
23. Lee DH, Ko HC, Na CH, Roh JY, Park KY, Park YL, et al. Real-world experience of long-term dupilumab treatment for atopic dermatitis in Korea. *Ann Dermatol* 2022;34:157-60.
24. Lee Y, Kim ME, Nahm DH. Real clinical practice data of monthly dupilumab therapy in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: clinical efficacy and predictive markers for a favorable clinical response. *Allergy Asthma Immunol Res* 2021;13:733-45.
25. Lee H, Kim BR, Kim KH, Lee DH, Na JI. One-year effectiveness and safety of dupilumab treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in Korean patients: a real-world retrospective analysis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2022;14:117-22.
26. Yang N, Chen L, Shao J, Jiang F, Liu J, Zhiming L. Dupilumab with concomitant Janus kinase inhibitor: a novel treatment strategy for atopic dermatitis with poor response to dupilumab. *Br J Dermatol* 2022;187:828-30.
27. Narla S, Silverberg JI, Simpson EL. Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2022;86:628-36.
28. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1282-92.
29. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:44-56.
30. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, Simpson EL, Cork MJ, Weisman J, et al. Long-term efficacy and safety of dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results through week 52 from a

- phase III open-label extension trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol* 2022;23:365-83.
31. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:908-19.
  32. Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:927-40.
  33. Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int* 2022;71:40-6.
  34. King B, Maari C, Lain E, Silverberg JI, Issa M, Holzwarth K, et al. Extended safety analysis of baricitinib 2 mg in adult patients with atopic dermatitis: an integrated analysis from eight randomized clinical trials. *Am J Clin Dermatol* 2021;22:395-405.
  35. Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T. Selective JAK1 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: focus on upadacitinib and abrocitinib. *Am J Clin Dermatol* 2020;21:783-98.
  36. Chapman S, Kwa M, Gold LS, Lim HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: part I. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2022;86:406-13.
  37. Wollenberg A, Nakahara T, Maari C, Peris K, Lio P, Augustin M, et al. Impact of baricitinib in combination with topical steroids on atopic dermatitis symptoms, quality of life and functioning in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis from the BREEZE-AD7 Phase 3 randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:1543-52.
  38. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, Simpson EL, Katoh N, Torrelo A, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:476-85.
  39. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:255-66.
  40. Silverberg JI, Thyssen JP, Simpson EL, Yosipovitch G, Ständer S, Valdez H, et al. Impact of oral abrocitinib monotherapy on patient-reported symptoms and quality of life in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of patient-reported outcomes. *Am J Clin Dermatol* 2021;22:541-54.
  41. Ständer S, Bhatia N, Gooderham MJ, Silverberg JI, Thyssen JP, Biswas P, et al. High threshold efficacy responses in moderate-to-severe atopic dermatitis are associated with additional quality of life benefits: pooled analyses of abrocitinib monotherapy studies in adults and adolescents. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:1308-17.
  42. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop KL, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, et al. Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *Am J Clin Dermatol* 2021;22:693-707.
  43. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet* 2021;397:2151-68.
  44. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2021;157:1047-55.
  45. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:823-31.
  46. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kabashima K, Oda M, et al. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: a phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:854-62.
  47. Papp K, Szepletowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Leung DY, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:863-72.
  48. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol* 2016;175:902-11.
  49. Oh MH, Oh SY, Lu J, Lou H, Myers AC, Zhu Z, et al. TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis. *J Immunol* 2013;191:5371-82.
  50. Shin JW, Choi YJ, Choi HR, Na JI, Kim KH, Park IA, et al. Defective basement membrane in atopic dermatitis and possible role of IL-13. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2060-2.
  51. Khattri S, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N, Czarnowicki T, Finney R, et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1626-34.
  52. Ungar B, Garcet S, Gonzalez J, Dhingra N, Correa da Rosa J, Shemer A, et al. An integrated model of atopic dermatitis biomarkers highlights the systemic nature of the disease. *J Invest Dermatol* 2017;137:603-13.
  53. Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008;128:1067-70.
  54. Miron Y, Miller PE, Hughes C, Indersmitten T, Lerner EA, Cevikbas F. Mechanistic insights into the antipruritic effects of lebrikizumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150:690-700.
  55. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell* 2017;171:217-28.
  56. Bieber T. Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy* 2020;75:54-62.
  57. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taieb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: a randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol* 2018;78:863-71.
  58. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:411-20.
  59. Safety and efficacy of lebrikizumab (LY3650150) in combination with topical corticosteroid in moderate-to-severe atopic dermatitis. (ADhere) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2022 [cited 2022 Oct 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04250337?id=NCT04250337&draw=2&rank=1&load=cart>.
  60. Evaluation of the efficacy and safety of lebrikizumab (LY3650150) in moderate to severe atopic dermatitis [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2022 [cited 2022 Oct 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04146363>.
  61. Popovic B, Breed J, Rees DG, Gardener MJ, Vinall LM, Kemp B, et al. Structural characterisation reveals mechanism of IL-13-neutralising mono-

- clonal antibody tralokinumab as inhibition of binding to IL-13R $\alpha$ 1 and IL-13R $\alpha$ 2. *J Mol Biol* 2017;429:208-19.
62. Adtralza 150 mg solution for injection in pre-filled syringe [Internet]. Amsterdam (Netherlands): European Medicines Agency; 2021 [2022 Oct 28]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12725/smpc#ref>.
  63. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol* 2021; 184:437-49.
  64. Silverberg JL, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol* 2021;184:450-63.
  65. Guterma J, Pink AE, Worm M, Soldbro L, Bjerregård Øland C, Weidinger S. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *Br J Dermatol* 2022;186:440-52.
  66. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21:21-40.
  67. FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
  68. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
  69. Prazma CM, Idzko M, Douglass JA, Bourdin A, Mallett S, Albers FC, et al. Response to mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma and atopic phenotypes. *J Asthma Allergy* 2021;14:675-83.
  70. Efficacy and safety study of the use of benralizumab for patients with moderate to severe atopic dermatitis [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2023 [2022 Oct 28]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04605094>.
  71. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-interleukin-31 receptor  $\alpha$  antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:826-35.
  72. Silverberg JL, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:173-82.
  73. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M; Nemolizumab-JP01 Study Group. Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med* 2020;383:141-50.
  74. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M; Nemolizumab JP01 and JP02 Study Group. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *Br J Dermatol* 2022;186:642-51.
  75. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1-11.
  76. Ungar B, Pavel AB, Li R, Kimmel G, Nia J, Hashim P, et al. Phase 2 randomized, double-blind study of IL-17 targeting with secukinumab in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:394-7.
  77. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: a randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:872-81.
  78. Brunner PM, Pavel AB, Khattri S, Leonard A, Malik K, Rose S, et al. Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:142-54.
  79. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:482-93.e7.
  80. Yang N, Chen Z, Zhang X, Shi Y. Novel targeted biological agents for the treatment of atopic dermatitis. *BioDrugs* 2021;35:401-15.
  81. Otake S, Sugaya M, Nakajima R, Oka T, Takahashi N, Kabasawa M, et al. Increased interleukin-36 $\gamma$  expression in skin and sera of patients with atopic dermatitis and mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Dermatol* 2018;45:468-71.
  82. Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, Jaumont X, Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: a review of the existing evidence. *World Allergy Organ J* 2021;14:100519.
  83. Chan S, Cornelius V, Cro S, Harper JJ, Lack G. Treatment effect of Omalizumab on severe pediatric atopic dermatitis: the ADAPT randomized-clinical trial. *JAMA Pediatr* 2020;174:29-37.
  84. Werfel T, Breuer K, Rueff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006;61:202-5.
  85. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Folster-Holst R, Homey B, Werfel T, et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:925-31.
  86. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70.
  87. Yu N, Luo H, Liang D, Lu N. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized patients with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Postepy Dermatol Alergol* 2021;38:69-74.
  88. Langer SS, Cardili RN, Melo JML, Ferriani MP, Moreno AS, Dias MM, et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy in patients with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:539-49.
  89. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:110-7.
  90. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, Pérez-Herrera LC, Chu AW, Ceccaci R, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:147-58.
  91. Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:542-6.
  92. Lee J, Lee H, Noh S, Bae BG, Shin JU, Park CO, et al. Retrospective analysis on the effects of house dust mite specific immunotherapy for more than 3 years in atopic dermatitis. *Yonsei Med J* 2016;57:393-8.
  93. Nahm DH, Kim ME, Kwon B, Cho SM, Ahn A. Clinical efficacy of subcutaneous allergen immunotherapy in patients with atopic dermatitis. *Yonsei Med J* 2016;57:1420-6.

94. Dogra S, Mahajan R. Phototherapy for atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81:10-5.
95. Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, Axon E, Lax SJ, Flohr C, et al. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;10:CD013870.
96. Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:583-93.
97. Choi JY, Owusu-Ayim M, Dawe R, Ibbotson S, Fleming C, Foerster J. Narrowband ultraviolet B phototherapy is associated with a reduction in topical corticosteroid and clinical improvement in atopic dermatitis: a historical inception cohort study. *Clin Exp Dermatol* 2021;46:1067-74.