

JAK gátlás atópiás dermatitisben

JAK inhibitors in atopic dermatitis

GELLÉN EMESE DR.¹, KORPONAI JUDIT DR.¹, TÁRI VANESSZA DR.¹,
SAJTOS LÁSZLÓ¹, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika és ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék,
MTA Kiváló Kutatóhely¹, HUN-REN-DE Allergológiai Kutatócsoport²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az atópiás dermatitis (AD) krónikus, heterogén tünetekkel járó, gyulladásos, viszkető kórkép. Pathomechanizmusa összetett, melyben genetikai faktorokon át a bőr barrier károsodása és immunológiai tényezők is szerepet játszanak. Bármely életkorban elkezdődhet, azonban a leggyakoribb az első életévben. A Janus kináz [signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT)] útvonal kiemelkedő jelentőséggel bír az AD immunopathogenesisében részben fontos citokinek, mint az IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) általi jelátvitel továbbításában, részben a bőr barrier funkció és a bőrviszketés mediálásában. Ezen központi szerep révén a JAK-STAT útvonal gátlásával az AD kialakulásában és fenntartásában több, feltárt jelátviteli útvonal is blokkolható. Ezáltal a gyulladás és a bőrviszketés napokon belül csökken, a betegek életminőségének jelentős javulását eredményezve. Jelen közleményben a ma Magyarországon az AD kezelésére alkalmazható JAK gátló készítményeket mutatjuk be a betegség pathomechanizmusán keresztül.

Kulcsszavak:

atópiás dermatitis – JAK gátló –
kis molekula – citokin – viszketés

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, heterogeneous, inflammatory, pruritic skin disorder. Its pathomechanism is complex, involves the skin barrier, immunological and genetic factors. Onset can occur at any age but most common in the first year of life. The Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) pathway is of paramount importance in mediating signalling by cytokines of major importance in the immunopathogenesis of AD, such as IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), and in mediating skin barrier function and pruritus. This central role explains why several signalling pathways being important in the development and maintenance of AD can be blocked by inhibition of the JAK-STAT pathway. As a result, inflammation and pruritus are reduced within days, leading to a significant improvement in patients' quality of life. In the present article, the currently used JAK inhibitors in Hungary for the treatment of atopic dermatitis are presented, with focus on the pathomechanism of the disease.

Key words:

atopic dermatitis – JAK inhibitor –
small molecule – cytokine – itch

Az atópiás dermatitis (AD) egy krónikus, heterogén, gyulladásos bőrbetegség, melynek prevalenciája világszerte emelkedik. A magas jövedelmű országokban a gyermekek közel 20%-át, míg a felnőttek megközelítőleg 10%-át érinti (1, 2). Az esetek 80%-ában az első életévben kezdődik, azonban bármely életkorban előfordulhat. Egyre nő a felnőttkorban, vagy akár 60 év felett megjelenő formák aránya (3, 4). Erőteljesen viszkető, vissza-visszatérő vagy krónikusan fennálló bőrtünetek jellemzik. A gyakori előfordulás, valamint a jelentős panaszok miatt kiemelt egészségügyi és gazdasági terhet jelent a társadalomnak. Az egyének szintjén a pruritussal és bőrfájdalommal összefüggő alvási nehézségek, csökkent munkabírás és isko-

lai teljesítőképesség, jelentősen csökkent életminőség és emocionális szorongás életminőséget rontó hatásait kell kiemelni a gyakori bőrfertőzéseken túl (5, 6).

Az AD klinikai megjelenése igen változatos. Befolyásolja az életkor, az etnikum, az első tünetek jelentkezésének ideje, a tünetek súlyossága és feltehetően a genetikai és szerzett faktorok egyénről egyénre történő eltérő aránya és minősége (7, 8). Ezen heterogenitás nem csupán a diagnosztikát nehezíti meg, de felhívja a figyelmet arra is, hogy egy sokszínű molekuláris profillal bíró betegség esetén, mint az AD, nem alkalmazható ugyanazon terápia ugyanazon hatékonysággal minden beteg esetén. Az AD kezelésében egészen 2017-ig az első biológiai terápia, a

dupilumab engedélyezéséig nem rendelkezünk a betegség pathomechanizmusára nézve specifikusan kifejlesztett gyulladás csökkentő terápiákkal, hiszen a korábban alkalmazott lokális szteroidok és calcineurin antagonisták vagy a szisztémás cyclosporin A, azathioprin vagy methotrexat kezelések általános immunmoduláló képességük révén, nem betegség specifikusan fejtették ki a hatásukat. Ugyancsak nem rendelkeztek EMA vagy FDA engedéllyel (kivéve a cyclosporin A) és hatékonyságuk, valamint biztonságosságuk is korlátozta alkalmazhatóságukat. Emiatt az első biológikum, mely az IL-4R gátlásán keresztül az IL-4 és az IL-13 citokineket semlegesítve, az AD pathogenezisére specifikusan kifejlesztve engedélyt kapott a gyógyszerügyi hatóságoktól, valóban forradalmat indított el a betegség kezelésében. Azóta több biológiai terápia is bevezetésre került. Ugyanakkor a biológiai típusú monoklonális antitestekkel történő rendszerint egy citokin gátlását célzó kezelések mellett, egy más típusú terápiás megközelítés, a több citokin közös szignálút vonalának egyidejű blokkolását végző JAK gátlók is engedélyt kaptak és kimagasló sikereket értek el az AD kezelésében (9–11). Jelen közleményben a JAK-STAT út vonal AD-ban betöltött szerepét és a jelenleg engedélyezett JAK gátlók hatékonyságát, valamint alkalmazásuk gyakorlati kérdéseit tekintjük át.

Az AD pathomechanizmusa

Az AD pathofiziológiája összetett, kialakulásában genetikai faktorok, környezeti tényezők, a bőr barrier funkciójának és a mikrobiomnak a károsodása, valamint az ezek által aktivált T-sejt-mediált gyulladások játszanak jelentős szerepet (4, 12, 13).

A bőr barrier funkció károsodásának hátterében a súlyos AD-s betegek 30–50%-ánál a barrier egy fontos strukturféhrjének, a filaggrinnak (FLG) a mutációja áll, azonban enyhe betegség esetén ez jóval kisebb arányban mutatható ki. Ugyanakkor FLG mutáció nélkül is kialakulhat AD, ilyenkor gyakori a féhrje szerzett károsodása vagy a barrier más összetevőinek hiánya. (14–16) Csökkent lipid- és féhrje expresszió, tight junction dysfunkció is hozzájárulhat a barrier ellenállóképességének romlásához, a fokozott transzepidermalis vízvesztéshez (TEWL) (4, 12, 13, 17). AD-s betegek esetén a bőr mikrobiom diverzitása alacsonyabb, összetétele kórosan változik meg. A bőr barrier funkciójának károsodása hajlamosít szekunder bakteriális (pl. *Staphylococcus aureus*), vírális (pl. herpes simplex vírus) vagy gombás (pl. *Malassezia*) fertőzésekre (7, 13, 18). Emellett a keratinocyták antimikrobiális peptid (AMP) termelése is kóros (13), mely a fenti eltéréseket tovább súlyosbítja (19).

A barrier károsodás hatására a keratinocytákból kemokinek és citokinek pl. thymic stromal lymphopoetin (TSLP), IL-33, IL-25 szabadulnak fel, melyeket alarminoknak is neveznek. Ezek révén az innate immunrendszerhez tartozó inflammatorikus dendritikus sejtek, dermalis dendritikus sejtek és a 2-es típusú innate lymphoid sejtek (ILC2) aktiválódnak és elősegítik a náív CD4⁺ T sejtek Th2 irányú polarizációját. Az allergének penetrációja is

hatékonyabb a sérült bőr barrieren keresztül és Langerhans sejtek általi antigénbemutatás révén Th2 sejt aktivációhoz vezetnek. Az aktivált Th2 sejtek döntően IL-4, IL-5, IL-13 és IL-31 citokineket szekretálnak. Emellett jelentős szerepük van az eosinophil és basophil sejtek toborzásában, és a B-sejtek általi IgE típusú ellenanyagok termelésében (4, 12, 13, 18). Az IL-5 esszenciális az eosinophil sejtek növekedéséhez és migrációjához. Az IL-4 és IL-13 citokinek elősegítik a náív CD4⁺ T sejtek effektor Th2 sejtekké történő differenciációját és a B sejtek révén az IgE típusú antitestek megjelenését. Az említett Th2 citokinek továbbá a keratinocyták terminális differenciációjában részt vevő féhrjék, mint a filaggrin, loricein és involucrin expressziójának csökkentésében is részt vesznek (13, 17). Az IL-4 és az IL-13 az érző neuronok pruritogénnel szembeni érzékenységének fokozásával segítik elő a viszketés kialakulását. Az IL-31 citokinnek direkt pruritogén hatása van (20, 21). A TSLP-nek és az IL-33-nak az érző neuronok stimulálása révén a viszketés kialakulásában is nagy szerepe van. A vakarózás hatására további IL-33 szabadul fel a keratinocytákból, mely a Th2 sejtek IL-31 expressziójának növelését eredményezi, ezzel hozzájárulva a viszketés/vakarózás kör kialakulásához és a bőr barrier funkciójának további romlásához (12, 22). Az aktivált eosinophil sejtek többek között IL-13 és TGF- β citokineket szekretálnak, melyeknek a szövetkárosodás kijavításában és a remodelingben is szerepük van (12).

Krónikus AD esetén a Th2 mellett a Th1, Th17 és Th22 sejtek is aktiválódnak, melyek IL-12, IFN- γ , GM-CSF, IL-17, IL-22 és TNF- α citokineket szekretálnak (4, 8, 12, 23). A Th17 és Th22 sejtek által termelt IL-17, IL-22 és TNF- α -nak az AD krónikus börtüneteinek létrehozásában, a sejtproliferációban, makrofágok sérült bőrbe vonzásában és az eosinofilek általi profibrotikus hatású citokinek szekréciójában van szerepe (23, 24).

Az AD fenotípusainak T sejt dominanciája

Az AD megjelenésének és a tünetek fennállásának ideje, az etnikum és az IgE szint alapján különböző fenotípusok különíthetők el, melyeknél különböző T sejt út vonalak dominálnak. Korai megjelenésű, akut AD és magas IgE szint (extrinsic AD) esetén Th2 dominancia és barrier károsodás, krónikus és felnőttkori kezdetű AD esetén a Th2 mellett fokozott Th1 aktiváció figyelhető meg. Ugyanakkor a normál IgE szinttel (intrinsic AD) járó AD esetén nagyobb Th17/Th22 út vonal aktivitás mutatható ki. Az etnikumok alapján is különböző immunfenotípusok különíthetők el: az európai és amerikai populációban Th2/Th22 és Th1, az ázsiaiaknál magasabb Th17 aktivitás, a fekete bőru populációban Th2/Th22 és hiányzó Th1 út vonal jellemző (7, 8, 25–28). Összességében elmondható, hogy az AD esetében bár kimagaslóan fontos szerepe van a Th2 típusú gyulladásnak, de a betegség nagyfokú heterogenitása miatt nem elhanyagolható azon betegek száma, akiknél jelentős a Th1 vagy Th17 típusú gyulladás. Ez lehet az oka annak, hogy a betegség kezelésében nem mindig elegendő a Th2 típusú gyulladást gátolni.

CITOKIN	JAK	STAT
IL-4 (1. típus)	JAK1, JAK3	STAT6
IL-4 (2. típus), IL-13	JAK1, TYK2	STAT3, STAT6
IL-5	JAK1, JAK2	STAT1, STAT3, STAT5
IL-31	JAK1, JAK2	STAT1, STAT3, STAT5
TSLP	JAK1, JAK2	STAT5
IL-22	JAK1, TYK2	STAT1, STAT3, STAT5
IL-12	JAK2, TYK2	STAT4, STAT1, STAT3, STAT5
IFN- γ	JAK1, JAK2	STAT1

1. táblázat

Az AD pathomechanizmusában szerepet játszó citokinek JAK-STAT útvonal aktivációja

A JAK-STAT útvonal szerepe AD-ben

Az AD pathomechanizmusában nagy szerepet játszó (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, TSLP és IL-22) citokinek receptoraikhoz való kötődése különböző JAK homo- és heterodimer, valamint STAT protein aktivációt eredményez (1. táblázat) (8, 11, 12, 24, 28–30).

A TSLP, IL-25, IL-33 keratinocita eredetű citokinek, melyek az IL-4, IL-5, IL-13 és IL-31 Th2 citokinek túlzott expressziójához járulnak hozzá. A TSLP-nek jelentős szerepe van a naív T sejtek Th2 sejtekké való polarizációjában. A TSLP az IL-7R α és a TSLPR-hoz kötődve JAK1/JAK2 foszforilációt, majd STAT5 aktivációt eredményez (11, 12, 24). Az IL-25 az IL-17 citokin családdhoz tartozik, mely az IL-25R-hoz kötődve JAK1/2 és STAT3/STAT5 foszforilációhoz vezet (31). Az IL-33 az IL-1 család részét képező citokin, mely az ST2 és IL-1Raccessory proteinhez (IL-1RAcP) kapcsolódva az NF- κ B és MAPK útvonalak mellett JAK2 és STAT3/5 aktivációt hoz létre (32, 33).

A Th2 citokinek közül az IL-4 az IL-4 receptorához (IL-4R) kötődve fejt ki hatását. Az IL-4 receptornak két altípusa van. Az I. típus α és γ láncból áll, melyhez az IL-4 tud kötődni JAK1/JAK3, majd STAT6 aktivációt kiváltva. Míg a II. típusú IL-4R az α lánc mellett az IL-13 receptor α -láncát is tartalmazza. Ez teszi lehetővé, hogy az IL-4 mellett az IL-13 citokin is tud a 2. típusú IL-4R-hoz kötődni, JAK1/TYK2 és STAT3/STAT6 aktivációt eredményezve. Mindezek hatására a filaggrin expressziója csökken, a bőr barrier funkciója romlik és a keratinocyták TSLP, IL-33 és IL-25 termelése fokozódik (8, 11, 12, 24). Az IL-5 az IL-5 R-hoz, az IL-31 pedig az IL-31R-hoz kapcsolódva vált ki JAK1/JAK2, majd STAT1/STAT3/STAT5 foszforilációt (11, 12, 24, 28).

A Th17 és Th22 sejtek által termelt citokinek a gyulladás mellett epidermalis hyperplasiához is vezetnek. A JAK-STAT útvonal kevésbé játszik fontos szerepet a Th17 általi szignalizációban, azonban az IL-6, IL-21 és IL-23 citokinek a STAT3-on keresztül Th17 irányú differenciációt és IL-17 termelést eredményezhetnek (11, 12, 24, 28). A Th17 és Th22 sejtek által szekretált IL-22-nek nagy szerepe van az epidermalis hyperplasia kialakulásában. Receptorához

kötődve JAK1/TYK2, majd döntően STAT3, kisebb mértékben STAT1 és STAT5 aktiváció következik be (24, 34).

Krónikus AD-ben a Th1 citokinek, mint az IFN- γ , IL-12, granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF) szintje is magasabb. Az IL-12 az IL-12R-hoz kapcsolódva JAK2/TYK2, majd STAT4, kisebb mértékben STAT1, STAT3 és STAT5 aktivációt eredményez. Az IFN- γ JAK1/JAK2 és STAT1 aktivációhoz vezet (24, 28).

Az AD pathomechanizmusában leginkább érintett citokinek tehát, az IL-5 és IL-33 kivételével, JAK1 foszforilációt, majd STAT3/6 aktivációt eredményeznek, melyek túlzott aktivációja hozzájárul a bőr barrier funkciójának további károsodásához a szerin proteázok expressziójának fokozása révén (24, 35).

JAK-gátlók atópiás dermatitisben

A szisztémás és lokális JAK gátlók új kis molekulák, melyek eredményesen alkalmazhatók számos autoimmun és gyulladásos betegség kezelésében.

Szisztémás JAK gátlók

Bőrgyógyászati vonatkozásban az abrocitinib, a bari-citinib és az upadacitinib alkalmazható az AD szisztémás kezelésére (2. táblázat) (36, 37).

Abrocitinib

Szelektív JAK1 gátló, mely 12 év feletti közepesen súlyos/súlyos AD-s betegek kezelésére engedélyezett (9, 24). 50 mg, 100 mg és 200 mg-os tabletta formájában érhető el. A javasolt kezdő dózis naponta egyszer 100 mg vagy 200 mg. Azon betegeknél, akiknél magasabb a vénás thromboembolia, cardiovascularis események és a malignitás kockázata, naponta 100 mg abrocitinib javasolt, azonban ineffektivitás esetén felemelhető a dózis napi egyszer 200 mg-ra. Azon betegeknél, akiknél nem állnak fent ezek a kockázati tényezők, napi egyszer 200 mg abrocitinib adható. A betegség kontrollja esetén a dózist csökkentik.

JAK gátlók	Tanulmányok	Beválasztott betegek	Terápiás karok
Abrocitinib (JAK1 gátló)	JADE MONO-1, fázis 3 RCT ³⁶	≥12 éves közepesen súlyos/súlyos AD	200 mg abrocitinib/ 100 mg abrocitinib/ placebo
	JADE MONO-2, fázis 3 RCT ³⁷	≥12 éves közepesen súlyos/súlyos AD	200 mg abrocitinib/ 100 mg abrocitinib/ placebo
	JADE TEEN, fázis 3 RCT ³⁹	12–17 éves közepesen súlyos/súlyos AD	200 mg abrocitinib+LK 100 mg abrocitinib+LK/ placebo+LK
	JADE COMPARE, fázis 3 RCT ³⁸	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	200 mg abrocitinib+LK/ 100 mg abrocitinib+LK dupilumab+LK placebo
	JADE REGIMEN, fázis 3 RCT ⁴⁰	≥12 éves közepesen súlyos/súlyos AD	200 mg abrocitinib/ 100 mg abrocitinib/ placebo
	JADE EXTEND, fázis 3 ⁴²	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	előzetes dupilumab kezelés után 200 mg abrocitinib/ 100 mg abrocitinib
	JADE DARE, fázis 3 RCT ⁴¹	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	200 mg abrocitinib/ dupilumab
Baricitinib (JAK1/2 gátló)	BREEZE-AD1, fázis 3 RCT ⁴⁶	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	4 mg baricitinib 2 mg baricitinib 1 mg baricitinib placebo
	BREEZE-AD2, fázis 3 RCT ⁴⁶	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	4 mg baricitinib 2 mg baricitinib 1 mg baricitinib placebo
	BREEZE-AD3, fázis 3 RCT ⁴⁷	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	4 mg baricitinib 2 mg baricitinib
	BREEZE-AD4, fázis 3 RCT ⁴⁸	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	4 mg baricitinib+LCS/ 2 mg baricitinib+LCS/ 1 mg baricitinib+LCS/ placebo+LCS
Upadacitinib (JAK1 gátló)	Measure Up1, fázis 3 RCT ⁵²	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	30 mg upadacitinib/ 15 mg upadacitinib/ placebo
	Measure Up 2, fázis 3 RCT ⁵²	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	30 mg upadacitinib/ 15 mg upadacitinib/ placebo
	AD Up, fázis 3 RCT ⁵⁴	12–75 éves közepesen súlyos/súlyos AD	30 mg upadacitinib+LCS/ 15 mg upadacitinib+LCS/ placebo+LCS
	Heads Up, fázis 3 RCT ⁵⁵	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	30 mg upadacitinib/ dupilumab

2. táblázat

Orális JAK gátlókkal készült tanulmányok eredményeinek összefoglalása atópiás dermatitisbe

Betegek száma	Kezelés hossza	Eredmények
154 156 77	12 hét	EASI-75 válasz arány 12. héten: 63%/40%/12% EASI-90 válasz arány 12. héten: 39%/19%/5% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 12. héten: 44%/24%/8%
155 158 78	12 hét	EASI-75 válasz arány 12. héten: 61%/44,5%/10,4% EASI-90 válasz arány 12. héten: 37,7%/23,9%/3,9% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 12. héten: 38,1%/28,4%/9,1%
94 95 96	12 hét	EASI-75 válasz arány 12. héten: 72%/68,5%/41,5% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 12. héten: 46,2%/41,6%/24,5%
226 238 243 131	12 hét	EASI-75 válasz arány 12. héten: 70,3%/58,7%/58,1%/27,1% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 12. héten: 48,4%/36,6%/36,5%/14%
266 265 267	52 hét	recidiva aránya a fenntartó periódusban 16,5%/39,6%/77,5%
73 130	12 hét	EASI-75 válasz arány a dupilumabra reagálók között 12. héten: 93,5%/90,2% EASI-75 válasz arány a dupilumabra nem reagálók között 12. héten: 80,0%/67,7%
362 365	26 hét	EASI-90 válasz arány 4. héten: 29%/15% PP-NRS4 válasz arány 2. héten: 48%/26%
125 123 127 249	16 hét	IGA-AD ≥ 2 javulás arány 16. héten: 16,8%/11,4%/11,8%/4,8% EASI-50 válasz a 16. héten: 41,6%/30,1%/25%/15,3%
123 123 125 244	16 hét	IGA-AD ≥ 2 javulás arány 16. héten: 13,8%/10,6%/8,8%/4,5% EASI-50 válasz a 16. héten: 29,3%/27,6%/18,4%/12,3%
70 54	68 hét	IGA-AD ≥ 2 javulás arány 68. héten: 47,1%/59,3%
92 185 93 93	16 hét	EASI-75 válasz a 16. héten: 32%/28%/23%/17%
285 281 281	16 hét	EASI-75 válasz arány 16. héten: 79,7%/69,6%/16,3% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 16. héten: 52%/39%/5%
282 276 278	16 hét	EASI-75 válasz arány 16. héten: 72,9%/60,1%/13,3% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 16. héten: 52%/39%/5%
297 300 304	16 hét+	EASI-75 válasz arány 16. héten: 77,1%/64,6%/26,4% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 16. héten: 58,6%/39,6%/10,9%
342 331	24 hét	EASI-75 válasz arány 16. héten: 72,4%/62,6% EASI-100 válasz arány 16. héten: 28,4%/7,9%

IGA:investigator global assessment LCS: lokális corticosteroid; LK: lokális kezelés;
RCT: randomizált kontrollált tanulmány; PP-NRS-4: Peak Pruritus Numerical Rating Scale

kenteni kell napi egyszer 100 mg-ra. Amennyiben 24 hét elteltével sincs megfelelő terápiás válasz, a kezelés abbahagyása megfontolandó (38, 39).

A JADE fázis 3. vizsgálatokban bizonyították a 100 mg és a 200 mg dózisú abrocitinib hatékonyságát 12 év feletti közepesen súlyos/súlyos AD-ben szenvedő betegek esetén. A MONO-1 és MONO-2 vizsgálatokban a 200 mg abrocitinib kezelésben részesülő betegek 61% és 63%-a, a 100 mg abrocitinibet kapók 40% és 45%-a, míg a placebo karon lévők 10% és 12%-a érte el az EASI 75 választ. A COMPARE tanulmányban a 200 mg abrocitinib esetén a betegek 70,3%-a, 100 mg abrocitinib esetén a betegek 58,7%-a és placebo esetén a betegek 27,1%-a érte el az EASI 75 választ a 12. hétre (40–42). A JADE-TEEN tanulmányban kimutatták, hogy 12 év feletti esetén is eredményesen és biztonságosan alkalmazható (43). A REGIMEN vizsgálatban igazolták, hogy az abrocitinib egy év elteltével is fenntartotta a hatékonyságát. A 200 mg-os dózis esetén a fellángolás kockázata 18,9%, 100 mg esetén 42,6%, míg placebo esetén 80,9% volt. A fellángolást követően 200 mg abrocitinib és lokális kezelésben részesültek a betegek, melyek 36,6%-a (előzőleg 200 mg abrocitinibet kapott), 58,8%-a (előzőleg 100 mg abrocitinibet kapott) és 81,6%-a (előzőleg placebo kapott) ismét elérte az IGA 0/1 választ (44). Dupilumabhoz hasonlítva, a 200 mg abrocitinib a betegek nagyobb részénél csökkentette a viszketést 2 hét elteltével (42, 45). Ezen felül a terápiás válasz gyorsabb elérésében is hatékonyabbnak bizonyult az abrocitinib a dupilumabhoz képest. A 200 mg abrocitinib kezelésben részesülő betegek 29%-a, míg a dupilumabot kapók 15%-a érte el az EASI90 értéket a 4. hétre (45). Az EXTEND fázis 3 tanulmányban értékelték, hogy dupilumab kezelést követően hogyan reagáltak a betegek a 100 mg és a 200 mg abrocitinib kezelésre (46). A dupilumab kezelésre nem reagáló betegek esetén is a 200 mg abrocitinib kezelésben részesülők 80%-a, míg a 100 mg abrocitinib kezelést kapók 67,7%-a érte el az EASI-75 választ a 12. héten (2. táblázat).

A fázis II és fázis III vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatások a nausea, fejfájás, acne voltak. A 2718 betegből kettő esetén tapasztaltak dózis-függő módon átmeneti thrombocytá szám csökkenést a 4. héten (47).

Baricitinib

JAK1/2 gátló, mely Európában 2 éves kortól alkalmazható a közepesen súlyos/súlyos AD kezelésében. Egyéb indikációi a juvenilis idiopathiás arthritis, rheumatoid arthritis és bőrgyógyászati vonatkozásban az alopecia areata (9, 10, 24, 37). 2 mg és 4 mg formában érhető el. A baricitinib javasolt dózisa naponta egyszer 4 mg. A 2 mg egyszeri napi dózis javasolt azoknál a betegeknél, akik a 4 mg dózis mellett elérték a betegségaktivitás kontrollját; a 75 év feletti betegek esetén, illetve akiknek az anamnézisében krónikus vagy visszatérő fertőzés áll. A kezelés abbahagyása megfontolandó azoknál, akik 8 hét alkalmazást követően nem értek el betegség kontrollt (48, 49).

A BREEZE-AD 1 ÉS BREEZE-AD 2 randomizált fázis III vizsgálatokban igazolták, hogy a placebohoz viszo-

nyítva, a 2 mg és a 4 mg baricitinib kezelésben részesülő betegek közül szignifikánsan többnek javult a bőr állapota a 16. hétre (50). A BREEZE-AD 3 vizsgálatban pedig bizonyították, hogy azok a betegek, akik IGA0 vagy IGA1 értéket értek el a 16. héten, 47,1%-uk (4 mg baricitinib) illetve 59,3%-uk (2 mg baricitinib) tartotta fent ezt a hatékonyságot a 68. héten (51). A BREEZE-AD4 tanulmányban lokális kortikosteroidokkal kiegészítve értékelték a 4 mg, 2 mg és 1 mg baricitinib >75%-os ekzema javulást eredményező hatását (2. táblázat) (52).

A leggyakoribb mellékhatások baricitinib esetén az LDL koleszterinszint emelkedése, felső légúti infekciók és fejfájás voltak. A herpes simplex gyakorisága 6,1% volt a 4 mg baricitinib, 3,6% a 2 mg baricitinib és 2,7% a placebo esetén (53).

Upadacitinib

Szelektív JAK1 gátló, mely 12 éves kortól alkalmazható a közepesen súlyos/súlyos AD kezelésében. További indikációi a colitis ulcerosa, Crohn betegség, rheumatoid arthritis, aktív arthritis psoriatica, axiális spondylarthritis (9, 24). 15 mg, 30 mg és 45 mg-os kiszorításban érhető el. Az FDA ajánlása alapján 12–64 év között, illetve 65 év felett is napi 15 mg kezdő dózis ajánlott, mely szükség esetén emelhető 30 mg napi dózissra. Az EMA irányelvei alapján 15 mg napi egyszeri dózis javasolt a 12–18 év közötti legalább 30 kg testsúlyú serdülőknél, a 65 év felettieknek, illetve azon betegeknél, akiknél magasabb a vénás thromboembolia, súlyos cardiovascularis esemény és a malignitások kockázata. A napi egyszeri 30 mg dózis azoknál alkalmazandó, akiknél magas a betegségteher, nem reagálnak a napi egyszeri 15 mg dózissra, illetve akiknél nem áll fenn a vénás thromboembolia, súlyos cardiovascularis esemény és malignitás kockázata. Amennyiben 12 hét elteltével nincs megfelelő terápiás válasz, az upadacitinib kezelés leállítása megfontolandó (54, 55).

A MEASURE UP 1 és 2, fázis 3 vizsgálatokban igazolták, hogy a 15 mg és a 30 mg napi dózisú upadacitinib is szignifikánsan csökkentette az EASI és IGA értékeket a placebohoz képest 16 hét elteltével (56). A 16. hétnél elért hatékonyságot pedig megtartották az 52. héten is. A MEASURE UP 1 és a MEASURE UP 2 vizsgálatban az 52. héten a 15 mg upadacitinib kezelésben részesülő betegek 82%-a és 79,1%-a érte el az EASI75-öt, míg a 30 mg-os szedő betegek 84,9%-a és 84,3%-a (57). Az AD Up tanulmányban a 12–75 éves korosztályban igazolták az upadacitinib hatékonyságát lokálisan alkalmazott kortikosteroidokkal kiegészítve (58). A szintén fázis 3 HEADS UP randomizált kontrollált vizsgálatban dupilumabbal hasonlították össze a 30 mg-os upadacitinib hatásosságát. A 16. hétre az upadacitinibbel kezelt betegek nagyobb számban érték el az EASI75 (71,0%) és az EASI100 (27,9%) értéket, mint a dupilumabbal kezelték (EASI75 61,1%, EASI100 7,6%). Emellett az 1. hétre szignifikánsan több beteg esetén csökkent a legrosszabb viszketés skálán megjelölt érték (upadacitinib esetén résztvevők 31,4%-ánál, dupilumab esetén 8,8%-nál) (2. táblázat) (59).

A leggyakoribb mellékhatások az acne, nasopharyngitis, felső légúti infekciók és a fejfájás voltak (60).

Az atópiás dermatitis szisztémás kezelésében jelenleg elérhető JAK gátlók és a dupilumab hatékonyságát network metaanalízissel összehasonlítva, a leghatékonyabbnak a 30 mg upadacitinib bizonyult, melyet a 200 mg abrocitinib követett. A 15 mg upadacitinib és a dupilumab (600 mg kezdő dózis, majd 2 hetente 300 mg) hatékonysága közel azonos volt. A 100 mg abrocitinib, a 4 mg és 2 mg baricitinib EASI érték csökkentő hatása a dupilumabhoz viszonyítva alacsonyabb volt (61). Egy másik, Pereyra-Rodriguez és mtsai által végzett network metaanalízis is megerősítette, hogy a 30 mg upadacitinib és a 200 mg abrocitinib a leghatékonyabb, melyet a 15 mg upadacitinib, majd a 300 mg dupilumab, a 4 mg és a 2 mg baricitinib követett (62). Ezen eredményt további metaanalízisek is igazolták (63, 64).

Lokális JAK gátlók

Az AD kezelésére lokálisan alkalmazható JAK gátlók jelenleg az USA-ban és Japánban törzskönyvezettek és elérhetők.

Ruxolitinib

Szelektív JAK1/JAK2 inhibitor. Az USA-ban rendelkezik FDA engedéllyel. 1,5%-os krém formájában alkal-

mazható enyhe-közepesen súlyos AD rövid távú vagy nem folyamatos krónikus kezelésére 12 év felettiek esetén. A kezelt terület nagysága nem haladhatja meg a testfelszín 20%-át és maximum 60 gr krém alkalmazható hetente. Vizsgálatok alapján már az első 12 órában jelentősen csökkentette a viszketést és placebohoz viszonyítva szignifikánsan javultak az EASI és IGA értékek (24, 65).

Delgocitinib

Pan-JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) inhibitor. Japánban engedélyezett AD-s gyermekek (>2 éves) és felnőttek esetén. 0,5% és 0,25% koncentrációjú kenőcs formájában érhető el. Fázis III vizsgálatban naponta 2 alkalommal 4 héten át alkalmazva (maximum 5 gr alkalmazható egyszerre) a betegek 26,4%-a érte el az EASI-75 értéket (66).

JAK gátló kezelés beállítása

Bőrgyógyászati centrumokban tételes finanszírozásban indítható el a kezelés közepsúlyos/súlyos (EASI $\geq 21,1$, IGA ≥ 3 és DLQI > 10) AD esetén, miután legalább egy szisztémás terápia (pl. cyclosporin A) esetén ineffektivitás, vagy hatásvesztés, vagy tolerálhatatlan mellékhatás jelentkezett.

JAK gátlók indítása előtt mellkasröntgen és laboratóriumi vizsgálatok (Quantiferon, HBV/HCV, HIV szűrés, vérkép, májenzim, vesefunkció, lipid szint) elvégzése

Labor paraméterek	Abrocitinib	Baricitinib	Upadacitinib
TBC szűrés (mellkas röntgen, Quantiferon)	• terápia kezdete előtt	• terápia kezdete előtt	• terápia kezdete előtt
HBV/HCV szűrés	• terápia kezdete előtt	• terápia kezdete előtt	• terápia kezdete előtt
HIV szűrés	• terápia kezdete előtt	• terápia kezdete előtt	• terápia kezdete előtt
Vérkép	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4 héttel • 3-6 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-8 héttel • 3-6 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 12 héten belül • 3-6 havonta
Májenzimek (GOT, GPT)	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-12 héttel • 3-6 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-12 héttel • 3-6 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-12 héttel • 3-6 havonta
Lipidszint: LDL-C, HDL-C, triglicerid	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4 héttel • 12 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 12 héttel • 12 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 12 héttel • 12 havonta
Vesefunkció (GFR)	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-12 héttel • 3-6 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-12 héttel • 3-6 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-12 héttel • 3-6 havonta
Kreatin foszfokináz (CK)	• nincs meghatározva	• izomfájdalom esetén	• izomfájdalom esetén

3. táblázat

Ajánlás a laboratóriumi monitorozásra vonatkozóan

szükséges az ajánlások alapján. A gyógyszer beállítását követően pedig 12 héten belül, illetve 3-6 havonta szükségességek kontroll laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, májenzim, vesefunkció, lipid szint). Kreatin foszfokináz szint mérés izomfájdalom esetén szükséges (3. táblázat) (10, 36, 37, 67, 68).

Terhesség, szoptatás, aktív, súlyos szisztémás fertőzések, mint pl. TBC, súlyos májkárosodás, a készítmények hatóanyagával, illetve segédanyagával szembeni túlérzékenység abszolút ellenjavallatot képeznek a JAK gátlók indítása esetén (38, 69).

65 éves és annál idősebb betegek, akiknek az anamnézisében atherosclerotikus cardiovascularis betegség, dohányzás, malignus betegség kockázata vagy korábbi malignus betegség szerepel, JAK gátlók csak akkor alkalmazhatók, ha más kezelési alternatíva nem áll rendelkezésre a beteg számára (9, 38, 69).

Megbeszélés

A JAK-STAT útvonal kiemelkedő szerepet játszik az AD pathomechanizmusában. A Th2 mellett a Th1, Th17 és Th22 útvonalak általi jelátvitel, valamint a bőr barrier funkció romlása és pruritus is gátolható a JAK-STAT útvonal gátlásával. Mivel több citokin általi szignáltranszdukció blokkolása valósul meg egyszerre, a JAK gátlók hatása gyorsan kialakul és már egy hét elteltével csökken a bőrgyulladás és viszketés, hozzájárulva a betegek életminőségének gyors javulásához. Emellett hatásukat hosszsan, egy év elteltével is fenntartják. Előnyük a biológiai terápiákkal szemben, hogy egyszerre több citokin gátlása valósul meg, hatásuk gyorsan kialakul, ezáltal már néhány nap elteltével csökken a gyulladás és a bőrviszketés, illetve alopecia areata, arthritis, entesitis társulása esetén is hatásosak. Conjunctivitis, arc kihiposodásra való hajlam esetén is célszerű JAK gátlót választani. Továbbá tabletta formájában könnyen adagolhatók (9, 10, 12). Biológiai terápia, mint pl. a dupilumab olyan betegknél, illetve 65 év felettiek esetén ajánlott, akik súlyos komorbiditásokkal rendelkeznek vagy fennáll a malignitás, cardiovascularis betegség, mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia, gastrointestinalis perforáció vagy diverticulitis rizikója. Korábbi herpes zoster vagy visszatérő bőrfertőzések, illetve társuló asthma, eosinophil oesophagitis és/vagy krónikus rhinosinusitis nasalis polypokkal fennállása esetén is biológiai terápia választandó elsősorban. Mindkét támadáspontú kezelési forma (JAK gátlás vagy biológiai terápia) esetén azonban számos kérdés vár még tisztázásra, többek között, hogy betegségmódosító hatást is ki tudnak-e fejteni és ennek eredményeként akár teljes gyógyuláshoz is vezethetnek bizonyos kezelési idő után vagy inkább szekvenciális esetleg egy állandó kezelést kell preferálni.

Köszönetnyilvánítás:

A publikáció elvégzéséhez az OTKA (K-142348, FK-146144) nyújtott segítséget. A publikációt támogatta a HUN-REN Magyar Kutatási Hálózat.

IRODALOM

1. Deckers, I.A., McLean, S., Linssen, S. és mtsai.: Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One*. (2012) 7(7), e39803. DOI: 10.1371/journal.pone.0039803.
2. Abuabara, K., Yu, A.M., Okhovat, J.P. és mtsai.: The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy*. (2018) 73(3), 696-704. DOI: 10.1111/all.13320.
3. Lee, H.H., Patel, K.R., Singam, V. és mtsai.: A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. (2019) 80(6), 1526-32.e7. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.05.1241.
4. Langan, S.M., Irvine, A.D., Weidinger, S. Atopic dermatitis. *Lancet*. (2020) 396(10247), 345-60. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31286-1.
5. Ismail, N., Bray, N. Atopic dermatitis: economic burden and strategies for high-quality care. *Br J Dermatol*. (2020) 182(5), 1087-8. DOI: 10.1111/bjd.18636.
6. Laughter, M.R., Maymone, M.B.C., Mashayekhi, S. és mtsai.: The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol*. (2021) 184(2), 304-9. DOI: 10.1111/bjd.19580.
7. Bieber, T., D'Erme, A.M., Akdis, C.A. és mtsai.: Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. (2017) 139(4s), S58-s64. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.008.
8. Rothenberg-Lausell, C., Bar, J., Del Duca, E. és mtsai.: Diversity of atopic dermatitis and selection of immune targets. *Ann Allergy Asthma Immunol*. (2024) 132(2), 177-86. DOI: 10.1016/j.anai.2023.11.020.
9. Müller, S., Maintz, L., Bieber, T. Treatment of atopic dermatitis: Recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy*. (2024) 79(6), 1501-15. DOI: 10.1111/all.16009.
10. Kim, R.W., Lam, M., Abuabara, K. és mtsai.: Targeted Systemic Therapies for Adults with Atopic Dermatitis: Selecting from Biologics and JAK Inhibitors. *Am J Clin Dermatol*. (2024) 25(2), 179-93. DOI: 10.1007/s40257-023-00837-w.
11. Rothenberg-Lausell, C., Bar, J., Dahabreh, D. és mtsai.: Biologic and small-molecule therapy for treating moderate to severe atopic dermatitis: Mechanistic considerations. *J Allergy Clin Immunol*. (2024) 154(1), 20-30. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.04.009.
12. Bieber, T., Paller, A.S., Kabashima, K. és mtsai.: Atopic dermatitis: pathomechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2022) 36(9), 1432-49. DOI: 10.1111/jdv.18225.
13. Çetinarslan, T., Kümpfer, L., Fölster-Holst, R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis-an update. *Front Mol Biosci*. (2023) 10, 1159404. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1159404.
14. Szegedi, A. Filaggrin mutations in early- and late-onset atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. (2015) 172(2), 320-1. DOI: 10.1111/bjd.13534.
15. Dajnoki, Z., Béke, G., Mócsai, G. és mtsai.: Immune-mediated Skin Inflammation is Similar in Severe Atopic Dermatitis Patients With or Without Filaggrin Mutation. *Acta Derm Venereol*. (2016) 96(5), 645-50. DOI: 10.2340/00015555-2272.
16. Mócsai, G., Gáspár, K., Nagy, G. és mtsai.: Severe skin inflammation and filaggrin mutation similarly alter the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. (2014) 170(3), 617-24. DOI: 10.1111/bjd.12743.
17. Guttman-Yassky, E., Suárez-Fariñas, M., Chiricozzi, A. és mtsai.: Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. *J Allergy Clin Immunol*. (2009) 124(6), 1235-44.e58. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.031.

18. Thyssen, J.P., Rinnov, M.R., Vestergaard, C. Disease Mechanisms in Atopic Dermatitis: A Review of Aetiological Factors. *Acta Derm Venereol.* (2020) 100(12), adv00162. DOI: 10.2340/00015555-3512.
19. Szabó, L., Kapitány, A., Somogyi, O. és mtsai.: Antimicrobial Peptide Loss, Except for LL-37, is not Characteristic of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* (2023) 103, adv9413. DOI: 10.2340/actadv.103.9413.
20. Oetjen, L.K., Mack, M.R., Feng, J. és mtsai.: Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell.* (2017) 171(1), 217-28.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.006.
21. Gibbs, B.F., Patsinakidis, N., Raap, U. Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol.* (2019) 10, 1383. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01383.
22. Mordaca, G., Greco, M., Tonacci, A. és mtsai.: IL-33/IL-31 Axis in Immune-Mediated and Allergic Diseases. *Int J Mol Sci.* (2019) 20(23). DOI: 10.3390/ijms20235856.
23. Sugaya, M. The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* (2020) 21(4). DOI: 10.3390/ijms21041314.
24. Huang, I.H., Chung, W.H., Wu, P.C. és mtsai.: JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol.* (2022) 13, 1068260. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1068260.
25. Czarnewicki, T., He, H., Krueger, J.G. és mtsai.: Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* (2019) 143(1), 1-11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.
26. Suzuki, T., Kondo, S., Ogura, Y. és mtsai.: How Do Classical Subtypes Correspond to Endotypes in Atopic Dermatitis? *Int J Mol Sci.* (2023) 25(1). DOI: 10.3390/ijms25010265.
27. Tokura, Y., Hayano, S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* (2022) 71(1), 14-24. DOI: 10.1016/j.alit.2021.07.003.
28. Facheris, P., Jeffery, J., Del Duca, E. és mtsai.: The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol.* (2023) 20(5), 448-74. DOI: 10.1038/s41423-023-00992-4.
29. Taylor, P.C., Choy, E., Baraliakos, X. és mtsai.: Differential properties of Janus kinase inhibitors in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* (2024) 63(2), 298-308. DOI: 10.1093/rheumatology/kead448.
30. Bonelli, M., Kerschbaumer, A., Kastrati, K. és mtsai.: Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: new evidence for a still evolving story. *Ann Rheum Dis.* (2024) 83(2), 139-60. DOI: 10.1136/ard-2023-223850.
31. Jiang, W., Wang, Z., Zhang, J. és mtsai.: Interleukin 25 and its biological features and function in intestinal diseases. *Cent Eur J Immunol.* (2022) 47(4), 362-72. DOI: 10.5114/ceji.2022.124416.
32. He, P.Y., Wu, M.Y., Zheng, L.Y. és mtsai.: Interleukin-33/serum stimulation-2 pathway: Regulatory mechanisms and emerging implications in immune and inflammatory diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* (2024) 76, 112-26. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.12.001.
33. Funakoshi-Tago, M., Tago, K., Sato, Y. és mtsai.: JAK2 is an important signal transducer in IL-33-induced NF-κB activation. *Cell Signal.* (2011) 23(2), 363-70. DOI: 10.1016/j.cellsig.2010.10.006.
34. Seth, P., Dubey, S. IL-22 as a target for therapeutic intervention: Current knowledge on its role in various diseases. *Cytokine.* (2023) 169, 156293. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156293.
35. Yasuda, T., Fukada, T., Nishida, K. és mtsai.: Hyperactivation of JAK1 tyrosine kinase induces stepwise, progressive pruritic dermatitis. *J Clin Invest.* (2016) 126(6), 2064-76. DOI: 10.1172/jci82887.
36. Wollenberg, A., Kinberger, M., Arents, B. és mtsai.: European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) 36(9), 1409-31. DOI: 10.1111/jdv.18345.
37. Werfel, T., Heratizadeh, A., Aberer, W. és mtsai.: S3 guideline Atopic dermatitis: Part 2 – Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2024) 22(2), 307-20. DOI: 10.1111/ddg.15229.
38. Gooderham, M.J., de Bruin-Weller, M., Weidinger, S. és mtsai.: Practical Management of the JAK1 Inhibitor Abrocitinib for Atopic Dermatitis in Clinical Practice: Special Safety Considerations. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2024) 14(8), 2285-96. DOI: 10.1007/s13555-024-01200-5.
39. EC. Cibinqo, INN-abrocitinib: I. MELLÉKLET: ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS: European Commission; 2023 [cited 2025 Jan 10]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230310157933/anx_157933_hu.pdf.
40. Simpson, E.L., Sinclair, R., Forman, S. és mtsai.: 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(10246), 255-66. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30732-7.
41. Silverberg, J.I., Simpson, E.L., Thyssen, J.P. és mtsai.: Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* (2020) 156(8), 863-73. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1406.
42. Bieber, T., Simpson, E.L., Silverberg, J.I. és mtsai.: Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* (2021) 384(12), 1101-12. DOI: 10.1056/NEJMoa2019380.
43. Eichenfield, L.F., Flohr, C., Sidbury, R. és mtsai.: Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* (2021) 157(10), 1165-73. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.2830.
44. Blauvelt, A., Silverberg, J.I., Lynde, C.W. és mtsai.: Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* (2022) 86(1), 104-12. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.05.075.
45. Reich, K., Thyssen, J.P., Blauvelt, A. és mtsai.: Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet.* (2022) 400(10348), 273-82. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01199-0.
46. Shi, V.Y., Bhutani, T., Fonacier, L. és mtsai.: Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol.* (2022) 87(2), 351-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.04.009.
47. Simpson, E.L., Silverberg, J.I., Nosbaum, A. és mtsai.: 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(5), 693-707. DOI: 10.1007/s40257-021-00618-3.
48. Hoy, S.M. Baricitinib: A Review in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* (2022) 23(3), 409-20. DOI: 10.1007/s40257-022-00684-1.
49. EC. Olumiant, INN-baricitinib: I. MELLÉKLET ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS: European Commission; 2017 [cited 2025 Jan 10]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170213136870/anx_136870_hu.pdf.
50. Simpson, E.L., Lacour, J.P., Spelman, L. és mtsai.: Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* (2020) 183(2), 242-55. DOI: 10.1111/bjd.18898.
51. Silverberg, J.I., Simpson, E.L., Wollenberg, A. és mtsai.: Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Par-

- tial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* (2021) 157(6), 691-9. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.1273.
52. Bieber, T., Reich, K., Paul, C. és mtsai.: Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol.* (2022) 187(3), 338-52. DOI: 10.1111/bjd.21630.
 53. Bieber, T., Thyssen, J.P., Reich, K. és mtsai.: Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* (2021) 35(2), 476-85. DOI: 10.1111/jdv.16948.
 54. Mohamed, M.F., Bhatnagar, S., Parmentier, J.M. és mtsai.: Upadacitinib: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci.* (2024) 17(1), e13688. DOI: 10.1111/cts.13688.
 55. EC. Rinvoq, INN-Upadacitinib: I. MELLÉKLET ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS: European commission; 2019 [cited 2025 Jan 10]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146604/anx_146604_hu.pdf.
 56. Guttman-Yassky, E., Teixeira, H.D., Simpson, E.L. és mtsai.: 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(10290), 2151-68. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00588-2.
 57. Simpson, E.L., Papp, K.A., Blauvelt, A. és mtsai.: Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* (2022) 158(4), 404-13. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.0029.
 58. Reich, K., Teixeira, H.D., de Bruin-Weller, M. és mtsai.: Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* (2021) 397(10290), 2169-81. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00589-4.
 59. Blauvelt, A., Teixeira, H.D., Simpson, E.L. és mtsai.: Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* (2021) 157(9), 1047-55. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.3023.
 60. Guttman-Yassky, E., Thaçi, D., Pangan, A.L. és mtsai.: Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* (2020) 145(3), 877-84. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.025.
 61. Drucker, A.M., Morra, D.E., Prieto-Merino, D. és mtsai.: Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* (2022) 158(5), 523-32. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.0455.
 62. Pereyra-Rodriguez, J.J., Alcantara-Luna, S., Domínguez-Cruz, J. és mtsai.: Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life (Basel).* (2021) 11(9). DOI: 10.3390/life11090927.
 63. Silverberg, J.I., Hong, H.C., Calimlim, B.M. és mtsai.: Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2023) 13(10), 2247-64. DOI: 10.1007/s13555-023-01000-3.
 64. Sesi, J., Feldman, S.R. Comparative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis in adults. *Expert Rev Clin Immunol.* (2024) 20(3), 313-20. DOI: 10.1080/1744666x.2023.2291038.
 65. Sidbury, R., Alikhan, A., Bercovitch, L. és mtsai.: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* (2023) 89(1), e1-e20. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.12.029.
 66. Kleinman, E., Laborada, J., Metterle, L. és mtsai.: What's New in Topicals for Atopic Dermatitis? *Am J Clin Dermatol.* (2022) 23(5), 595-603. DOI: 10.1007/s40257-022-00712-0.
 67. Haag, C., Alexis, A., Aoki, V. és mtsai.: A practical guide to using oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis from the International Eczema Council. *Br J Dermatol.* (2024) 192(1), 135-43. DOI: 10.1093/bjd/ljae342.
 68. Kirchhof, M.G., Prajapati, V.H., Gooderham, M. és mtsai.: Practical Recommendations on Laboratory Monitoring in Patients with Atopic Dermatitis on Oral JAK Inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2024) 14(9), 2653-68. DOI: 10.1007/s13555-024-01243-8.
 69. Skaarup, L., Ingrid, E., Sepriano, A. és mtsai.: A Systematic Overview of Contraindications and Special Warnings for Biologic and Targeted Synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs: Establishing a Framework to Create a "Safety Checklist". *Drug Saf.* (2024) 47(11), 1075-93. DOI: 10.1007/s40264-024-01461-1.

Érkezett: 2025.03.05.

Közlésre elfogadva: 2025.03.11.