

Oralni inhibitori Janus kinaza u liječenju atopijskog dermatitisa - iskustvo iz Kliničkog bolničkog centra Rijeka

Grković, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:028008>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#) / [Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Marija Grković

ORALNI INHIBITORI JANUS KINAZA U LIJEČENJU ATOPIJSKOG DERMATITISA-
ISKUSTVO IZ KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Marija Grković

ORALNI INHIBITORI JANUS KINAZA U LIJEČENJU ATOPIJSKOG DERMATITISA-
ISKUSTVO IZ KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Sandra Peternel, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____

_____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Marija Kaštelan, dr.med.

2. prof.dr.sc. Larisa Prpić Massari, dr.med.

3. prof.dr.sc. Srđan Novak, dr.med.

Rad sadrži 39 stranica, 7 slika, 5 tablica, 43 literaturna navoda.

Zahvala

Ovim putem želim se zahvaliti svojoj dragoj mentorici izv.prof.dr.sc. Sandri Peternel na pomoći, prenesenom znanju, susretljivosti i stručnom vodstvu u izradi ovog diplomskog rada.

Najveće hvala mojoj obitelji! Za sva odricanja, beskrajnu podršku i ljubav koju su mi pružali tijekom svih godina. Ogromno hvala zaslužio je i kum Damir, koji je kroz cijelo moje odrastanje i obrazovanje bio poput člana obitelji. Ova je diploma i vaša!

Za kraj, hvala svim mojim dragim prijateljima i kolegama koji su mi neizmjereno uljepšali studentske dane i učinili sve lakšim i zabavnijim. Bez vas ne bi bilo isto.

1. Uvod	1
1.1. Epidemiologija atopijskog dermatitisa.....	1
1.2. Etiologija i patogeneza atopijskog dermatitisa.....	2
1.3. Klinička slika i dijagnostika.....	3
1.3.1. Atopijski komorbiditeti.....	4
1.3.2. Komplikacije	5
1.4. Liječenje.....	6
1.4.1. Lokalno farmakološko liječenje	6
1.4.2. Fototerapija.....	8
1.4.3. Sustavno farmakološko liječenje	8
1.5. Oralni inhibitori Janus kinaza	9
1.5.1. Baricitinib	11
1.5.2. Upadacitinib.....	12
2. Svrha rada	13
3. Ispitanici i postupci	13
3.1. Ispitanici	13
3.2. Metode.....	13
3.2.1. SCORAD indeks	14
3.2.2. EASI indeks.....	15

3.2.3. DLQI indeks	16
4. Rezultati	17
4.1. Opis uzorka	17
4.2. Odgovor na terapiju baricitinibom	18
4.3. Odgovor na terapiju upadacitinibom.....	21
4.4. Nuspojave liječenja	23
5. Rasprava.....	25
6. Zaključak.....	29
7. Sažetak	30
8. Summary	32
9. Literatura.....	34
10. Životopis	39

Popis skraćenica i akronima

AD atopijski dermatitis

ALT alanin-aminotransferaza

AP alkalna fosfataza

CK kreatin kinaza

CRP C-reaktivni protein

DLQI (engl. Dermatology Life Quality Index) indeks kvalitete života dermatoloških bolesnika

EASI (engl. Eczema Area and Severity index) bodovna ljestvica za vrednovanje težine AD-a

FLG filagrin

GGT gama-glutamil transferaza

HBV hepatitis B virus

HCV hepatitis C virus

HIV (engl. *Human Immunodeficiency Virus*) virus humane imunodeficijencije

IL interleukin

Ig imunoglobulin

MTX metotreksat

PDE4 (engl. phosphodiesterase 4) fosfodiesteraza 4

SCORAD (engl. SCORing Atopic Dermatitis) bodovna ljestvica za vrednovanje težine AD-a

TCI (engl. topical calcineurin inhibitors) lokalni inhibitori kalcineurina

TCS (engl. topical corticosteroids) lokalni kortikosteroidi

Th (engl. T helper cell) pomoćnički limfocit T

1. Uvod

Atopijski dermatitis (AD) je kronično recidivirajuća upalna dermatoza koja zahvaća sve dobne skupine, s najvećom prevalencijom u ranom djetinjstvu (10-30%), osobito u industrijski razvijenim zemljama (1,2). Glavni je simptom perzistentni svrbež koji je toliko intenzivan da narušava kvalitetu sna i dovodi do pojave ekzorijacija na koži, čineći je pritom sklonijom infekcijama (3). Nerijetko pacijenti uz AD boluju i od atopijskih komorbiditeta poput alergijske astme i/ili rinitisa, zbog čega je kvaliteta života pacijenata, kao i njihovih članova obitelji značajno narušena (3,4).

Patofiziologija je složena i nepotpuno razjašnjena, ali poznato je da se radi se o multifaktorijalno uvjetovanoj bolesti. Ulogu u nastanku pritom imaju genetski poremećaji, defekt epidermalne barijere, promijenjeni imunološki odgovor te disbalans mikrobne ravnoteže kože (4).

AD, između ostaloga, predstavlja i socijalni problem radi ekonomskog tereta te velikog utjecaja na poslovni i društveni život. Sve bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama uključenih u nastanak bolesti predstavlja i polazište za individualizaciju liječenja AD-a, pa se tako novije terapijske opcije oslanjaju na djelovanje specifičnih molekula uključenih u patogenezu (4,5).

1.1. Epidemiologija atopijskog dermatitisa

AD predstavlja globalno opterećenje i jedan od većih zdravstvenih problema diljem svijeta s porastom prevalencije višim od trostrukog unazad posljednjih 60 godina (3). Prevalencija u dječjoj populaciji iznosi visokih 10-30%, a zahvaća i 3-10% odrasle populacije (6).

Višestruke su studije pokazale da je incidencija bolesti veća u osoba ženskoga spola, a ukupni omjer žena i muškaraca oboljelih od AD-a je 1,3: 1,0. Na pojavnost bolesti, osim spola dokazano utječu i rasne i etničke razlike kao i okolišni faktori (3,7). Bolesnici oboljeli od AD-a nerijetko boluju i od alergijske astme i /ili rinitisa, a skloniji su tada i razvoju težeg oblika bolesti (8).

1.2. Etiologija i patogeneza atopijskog dermatitisa

Patogeneza AD-a još je uvijek nepotpuno razjašnjena, no zna se da na heterogenost kliničkih manifestacija utječu interakcije između genetskih, imunoloških i okolišnih čimbenika rizika. Obzirom da su dermatitisu većinom pridruženi i atopijski komorbiditeti poput alergijskog rinitisa i astme, AD smatramo sustavnim poremećajem (3). Dosadašnje studije sugeriraju da su 3 osnovna patogenetska mehanizma nastanka epidermalna disfunkcija, poremećeni imunوسي odgovor i kolonizacija kože mikroorganizmima (2).

Identificirane su brojne skupine gena koje utječu na promjenu strukture epidermisa, ali je dokazano da mutacija gena za filagrin (FLG), predstavlja glavni predisponirajući faktor za razvoj bolesti (9,10). Mutacije FLG gena značajno korespondiraju sa pojavnošću kako AD-a , tako i alergijske astme (10). Obzirom da se radi o važnom strukturnom proteinu, mutacije rezultiraju defektom kožne barijere, odnosno dovode do povećanog transepidermalnog gubitka vode, prekomjerne suhoće kože, povećanja razine pH na površini kože, a dolazi i do poremećaja u omjeru količine slobodnih masnih kiselina, ceramida i triglicerida (10,11).

Prirodna i stečena imunost zajedno igraju ulogu u patogenezi AD-a. Upalni se odgovor razvija kroz dvije faze, akutnu u kojoj je koža infiltrirana Th2, Th22 i Th17 stanicama i kroničnu u kojoj dolazi do regrutiranja Th1 stanica (10,12). Th2 stanice zaslužne su za produkciju glavnih

medijatora upale u AD-u, odnosno IL-4 i IL-13, koji dovode do aktivacije eozinofila i mastocita (2). Kod kroničnih lichenificiranih kožnih lezija dominira Th1 upalni odgovor i IL-12 i IL-18 (12).

Mikrobiom kože zbirka je različitih mikroorganizama na površini epidermisa, a disbalans u kvalitativnom i kvantitativnom sastavu kožnog mikrobioma jedan od faktora u razvoju AD-a. Kod 90% pacijenata, prisutna je kolonizacija rodom *Staphylococcus* općenito, osobito *S. aureus*-om, čemu najviše pogoduje smanjena količina FLG koja mijenja pH kože i dovodi do smanjene produkcije antimikrobnih peptida (2,4).

1.3. Klinička slika i dijagnostika

Klinička slika razlikuje se u ovisnosti o dobi kod dojenčadi, djece i odraslih pacijenata, a promjene mogu biti akutne i kronične. Radi široke palete kliničkih prezentacija, razvijeni su dijagnostički kriteriji koji pomažu u postavljanju dijagnoze i klasifikaciji AD-a (13). Jedni od češće korištenih kriterija datiraju još iz 1980. kada su ih definirali Hanifin i Rajka, na način da su odredili osnovne i sporedne, odnosno velike i male kriterije. Da bismo mogli postaviti dijagnozu AD-a pacijent mora zadovoljavati barem tri od četiri velika kriterija, te tri od 23 mala kriterija. U velike kriterije ubrajaju se pruritus, kožne promjene tipične morfologije i distribucije, kronično-recidivirajući tijekom bolesti i pozitivna osobna ili obiteljska anamneza astme, alergijskog rinitisa ili AD-a, dok su neki od malih kriterija povišeni serumski IgE, heilitis, keratokonus, rekurentni konjuktivitis i drugi (14,15).

U prve dvije godine života promjene na koži se uglavnom sastoje od eritema i diskretnih papula koje konfluiraju, a dominantno zahvaćaju područje lica. Zbog intenzivnog svrbeža dolazi i do pojave ekzorijacija i posljedično razvoja bakterijskih infekcija (16,17). U dječjoj dobi lezije

više počinju nalikovati onima u odrasloj dobi, a djeca se najčešće prezentiraju s lihenificiranim, manje eritematoznim plakovima u području fleksornih regija (2,8). Kod adolescenata i odraslih lezije su većinom lokalizirane i zahvaćaju primarno fleksorne površine ekstremiteta i regije lica i vrata, a kod odraslih se nerijetko promjene nalaze samo na ograničenim dijelovima tijela poput ruku, vjeđa ili vlasišta. Radi se uglavnom o suhim papulama ili plakovima kod kojih su vidljive i sekundarne promjene poput lihenifikacije i ekzorijacija (18,8). Rjeđe se atopijski dermatitis može manifestirati kao lokalizirana bolest (dermatitis bradavica, dermatitis ruku, heilitis, genitalni dermatitis i dr.). Navedene se promjene mogu naći u sklopu klasične slike AD-a ili kao jedine manifestacije bolesti (13).

Neovisno o dobi, glavni je simptom intenzivni svrbež koji ograničava dnevnu aktivnost, smanjuje produktivnost i remeti san, a pojačavaju ga iritansi, alergeni, alkohol, emocionalni stres, smanjena vlažnost zraka i znojenje (4).

1.3.1. Atopijski komorbiditeti

Defekt epidermalne barijere u pacijenata s AD-om omogućava transkutanu penetraciju alergena, dovodeći time do senzitivizacije na njih i razvoja atopijskih bolesti (18). Upravo je AD nerijetko prva bolest u takozvanom “atopijskom maršu” na putu nastanka ostalih atopijskih bolesti, a smatra se da je razvoj pridruženih bolesti rezultat epikutane senzibilizacije alergenima, nakon čega slijedi migracija senzibiliziranih imunoloških stanica u respiratorni epitel (19, 20).

Dobro je poznata povezanost između AD-a i ostalih alergijskih stanja. Odrasli oboljeli od AD-a imaju trostruko veću vjerojatnost da će imati astmu, u odnosu na opću populaciju, a relativni rizik proporcionalan je težini bolesti. Bolesnici s teškim AD-om imaju tako znatno veći relativni

rizik za razvoj astme u odnosu na bolesnike s blagim AD-om. Primijećena je također i viša incidencija alergijskog rinitisa nego u osoba koje nemaju AD iako je manje studija koje govore o povezanosti ovih dvaju stanja. U presječnom istraživanju koje je uključivalo preko 2200 djece, gotovo 80% imalo je neki oblik alergije (na hranu, životinje ili lijekove). Zanimljivo je kako su istraživanja pokazala da agresivni terapijski pristup liječenju dojenačkog AD-a smanjuje kasniji rizik za razvoj astme i alergija (21,22).

1.3.2. Komplikacije

Komplikacije AD-a su brojne, ali najčešće se radi o sekundarnim infekcijama kože, dominantno bakterijske, te znatno rjeđe virusne etiologije (20).

Kolonizacija kože *S. aureusom* predstavlja opasnost za superinfekciju kožnih lezija. Najčešće se radi o impetigu, celulitisu ili kožnim apscesima, a može doći i do razvoja ozbiljnih sistemnih komplikacija poput bakterijemije, endokarditisa, septičkog artritisa i osteomijelitisa (23).

Eczema herpeticatum najčešća je virusna komplikacija AD-a, uzrokovana herpes simplex virusom, osobito među djecom. Uglavnom se prezentira pojavom svrbeža, stvaranjem vezikula, a kasnije i erozija ili hemoragičnih krusta. Lokalna infekcija može napredovati, a diseminacija uzročnika rezultirati razvojem sistemske infekcije uz razvoj viremije, vrućice i u konačnici ozbiljnih komplikacija poput keratokonjuktivitisa i encefalopatije (20,23). Osim infektivnih komplikacija, uočeno je da je AD povezan i s višim rizikom od fraktura, što je posljedica smanjene mineralne gustoće kostiju, što se može pripisati primjeni oralnih kortikosteroida u liječenju egzacerbacija, ali i samoj kožnoj upali koja izravno dovodi do gubitka koštane mase (23).

1.4.Liječenje

Za uspješno liječenje AD-a potreban je sustavan, višestruki pristup koji obuhvaća opće mjere, primjenu lokalne farmakološke terapije, fototerapije i sustavne farmakološke terapije. Ciljevi su liječenja smanjenje svrbeža, obnova kožne barijere, smanjenje upale uz prevenciju infekcija, liječenje komorbiditeta i komplikacija, te prevencija recidiva uz istodobno unaprjeđenje kvalitete života (3,14). Opće mjere podrazumijevaju edukaciju bolesnika o simptomima, pravilnoj higijeni i njezi kože, te provocirajućim čimbenicima i predstavljaju temelj u liječenju AD-a. Identifikacija i izbjegavanje provocirajućih alergena, kao i emocionalnog stresa ključni su za smanjenje broja egzacerbacija i postizanje što bolje kontrole bolesti (24).

Obzirom na defekt epidermalne barijere, kod ovih je bolesnika poželjna uporaba hipoalergenih sredstava, blago kiselog pH i bez mirisa, koja će minimalno iritirati kožu. Emolijensi su nužni za obnovu epidermisa, jer doprinose intenzivnoj hidrataciji kože, a samim time i smanjuju potrebu za primjenom topikalnih kortikosteroida (25,26). Emolijensi uglavnom sadrže humektante poput glicerina ili uree, koji doprinose hidrataciji kože i okluzivne agense, poput vazelina ili lanolina, koji učvršćuju hidrofobni film na površini kože i smanjuju gubitak vode (27).

1.4.1.Lokalno farmakološko liječenje

Lokalno farmakološko liječenje uključuje lokalnu protuupalnu terapiju, koja podrazumijeva lokalne kortikosteroide i imunomodulatore, lokalne antimikrobne lijekove, lokalne antihistaminike te lokalne antimikotike (1). Trenutno odobreni topikalni protuupalni lijekovi su kortikosteroidi (engl. Topical corticosteroids, TCS), inhibitori kalcineurina (engl. Topical Calcineurin inhibitors, TCI) i inhibitor fosfodiesteraze 4 (engl. phosphodiesterase-4, PDE-4), koji

je odobren u Europskoj uniji, ali još nije dostupan, a koriste se u liječenju srednje teških oblika bolesti i kao adjuvantna terapija u teškim oblicima bolesti (14,27). Lokalna protuupalna terapija može se primjenjivati reaktivno, odnosno samo na kožu s lezijama do trenutka dok se iste ne povuku ili gotovo nestanu, ili proaktivno, kada se radi o dugotrajnom, unaprijed definiranom primjenjivanju protuupalnog tretmana na područjima kože prethodno zahvaćenim lezijama s obilatom dnevnom uporabom emolijensa na cijelom tijelu. Proaktivni režim započinje nakon terapije akutnih lezija, odnosno kada su one uspješno izliječene, a trajanje ovisi o težini i postojanosti bolesti (27).

Lokalni kortikosteroidi predstavljaju prvu liniju lokalnog protuupalnog liječenja i osobito se preporuča njihova uporaba u akutnoj fazi bolesti. Razlikujemo nekoliko skupina u ovisnosti o potentnosti, a njihova je primjena indicirana već kod pojave prvih simptoma upale (14). Kod dugotrajne uporabe visokopotentnih TCS moguć je razvoj ozbiljnijih nuspojava poput ireverzibilne atrofije kože, zbog čega je potrebno dati detaljne upute o primjeni (28).

Lokalni inhibitori kalcineurina su druga linija protuupalnog liječenja AD-a, a poželjno ih je primjenjivati kada se radi o regijama lica i vrata, pregibima i anogenitalnoj regiji. U ovu skupinu lijekova spadaju takrolimus i pimekrolimus koji učinak ostvaruju inhibicijom aktivacije limfocita T, što smanjuje otpuštanje proupalnih citokina (27). Poželjno je, za vrijeme primjene TCI, nanositi i kremu sa zaštitnim faktorom, a provođenje fototerapije nije preporučljivo. Ukoliko na mjestu liječenja dođe do razvoja sekundarne virusne infekcije, terapija se privremeno mora obustaviti (14).

Primjena lokalne antimikrobne farmakoterapije indicirana je u slučajevima kada je očita sekundarna infekcija kože, a mogu se primjenjivati antibiotske ili antivirusne masti. Lokalni antihistaminici nisu se pokazali učinkovitima u smanjenju intenziteta svrbeža, a povećavaju rizik

nastanka kontaktne senzibilizacije te se iz tog razloga ne preporučaju. Kod pacijenata kod kojih promjene dominantno zahvaćaju kožu lica i vrata, radi kolonizacije *Malassezia furfur*, savjetuje se primjena lokalnih, ili rjeđe sustavnih, antimikotika (14).

1.4.2. Fototerapija

Jedna od terapijskih opcija druge linije u liječenju AD-a je fototerapija, radi svog imunosupresivnog, imunomodulatornog, antiinflamatornog i antipruritičkog učinka. Ona se može koristiti kao jedina terapija bolesti ili u kombinaciji s TCS i emolijensima (29,14). Fototerapija se primjenjuje kod srednje teških i teških oblika atopijskog dermatitisa, između 3 i 5 puta tjedno, u trajanju do 12 tjedana, a apsolutno je kontraindicirana u bolesnika prethodno liječenih zbog melanoma, bolesnika s autoimunim bolestima, sindromom displastičnog nevusa ili kod onih s Xeroderma pigmentosum ili Bloomovim sindromom (14, 30).

1.4.3. Sustavno farmakološko liječenje

Tijekom posljednjih godina područje je sustavne farmakološke terapije za AD, zahvaljujući sve većem broju novih lijekova, "procvjetalo". Sustavna je terapija indicirana u svim slučajevima kada se primjenom topikalnih pripravaka i fototerapijom ne može postići zadovoljavajuća kontrola bolesti, a njihova primjena doprinosi ujedno i smanjenju potrebe za uporabom TCS (31).

Sve donedavno, za liječenje AD-a, bila je dostupna samo sustavna konvencionalna imunosupresivna terapija koja obuhvaća ciklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil i metotreksat. Konvencionalni imunosupresivi podrazumijevaju i sistemske kortikosteroide, čija je primjena

indicirana kratkoročno (u trajanju ne duljem od 7 dana) za liječenje akutnih egzacerbacija srednje teških i teških oblika AD-a. Kod dulje primjene treba biti na oprezu i voditi računa o postepenom smanjenju doze, kako ne bi došlo do razvoja učinka ustezanja i nastupa recidiva (31,14). Među ostalim nabrojenim lijekovima ciklosporin se smatra izborom prve linije za bolesnike s teškom bolešću ako primjena drugih, novijih terapijskih opcija nije dostupna ili indicirana (31,32). Ciklosporin djeluje brzo i učinak je vidljiv nakon dva do šest tjedana od početka terapije, a preporučena je primjena u trajanju do 6 mjeseci (14).

Posljednjih godina postali su dostupni i biološki lijekovi, poput dupilumaba i tralokinumaba. Radi se o monoklonskim protutijelima koja inhibiraju učinak pojedinih interleukina bitnih u patogenezi AD-a i na taj način smanjuju upalni odgovor. Ovi lijekovi se za sada čine obećavajućima radi dobrog sigurnosnog profila i manje potrebe za laboratorijskom kontrolom, ali još nisu odobreni u Hrvatskoj (14,31).

Od nedavno se u terapiji AD-a koriste i oralni inhibitori Janus kinaza o kojima će biti govora u nastavku. Od ostalih sustavnih farmakoloških lijekova, koriste se i sustavni antimikrobni lijekovi kada su indicirani zbog komplikacija sekundarnih infekcija kožnih lezija, te sustavni antihistaminici čija je uporaba korisna kada su pridruženi atopijski komorbiditeti (14).

1.5.Oralni inhibitori Janus kinaza

Unutarstanični JAK/STAT signalni put povezan je s razvojem AD-a obzirom da modulira više imunoloških putova relevantnih za patogenezu bolesti. Ukratko, u ovom signalnom putu prvo dolazi do podražaja citokinskog receptora na membranama stanica (primjerice interferonom ili interleukinom) što dovodi do aktivacije JAK kinaze te potom do fosforilacije STAT bjelančevina,

čime se inducira njihova dimerizacija i translokacija u samu jezgru gdje utječu na ekspresiju gena. Poznate su četiri Janus kinaze, JAK1, JAK2, JAK3 i tirozin kinaza 2 i sedam različitih STAT proteina, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b i STAT6 (33,34).

Dosadašnja saznanja sugeriraju da aktivacija JAK 3, preko IL-4 i IL-13 ima značajnu ulogu u kaskadi AD-a, te da signalni put izazvan IL-31, poglavito preko JAK1 sudjeluje u izazivanju kroničnog pruritusa. S druge strane, JAK2 i tirozin kinaza 2 preko STAT4 posreduju u Th1 diferencijaciji i signalizaciji IL-12 (33).

Tijekom posljednjeg desetljeća, značajan napredak u razumijevanju utjecaja JAK/STAT signalnog puta na patogenezu AD-a potaknuo je razvoj i korištenje JAK inhibitora kao terapijske opcije za liječenje AD-a (33). Prva generacija JAK inhibitora uključuje tofacitinib, ruksolitinib i baricitinib, a agensi druge generacije jesu abrocitinib i upadacitinib koji se nazivaju i selektivni inhibitori radi povećanog afiniteta za određene JAK molekule (34).

Radi se o skupini lijekova čiji učinak nastupa unutar svega nekoliko dana, a mogu se koristiti u kombinaciji s TCS i/ili TCI, u liječenju težih oblika bolesti. U Hrvatskoj su odobreni JAK inhibitori baricitinib i upadacitinib, tek odnedavno i abrocitinib, a njihovu primjenu mora odobriti Bolničko povjerenstvo za lijekove. Prije započinjanja terapije potrebno je učiniti detaljnu laboratorijsku obradu koja obuhvaća kompletnu krvnu sliku, CRP, ALT, AP, GGT, CPK, ureju, kreatinin, kolesterol, trigliceride, markere na HBV i HCV, test na HIV, Quantiferonski test i klirens kreatinina. Za vrijeme primjene terapije, potrebno je redovito laboratorijsko praćenje. Osim praćenja promjena u laboratorijskim parametrima, nužna je evaluacija učinkovitosti terapije odnosno aktivnosti bolesti izračunavanjem vrijednosti indeksa SCORAD i/ili EASI i DLQI, a nastavlja se s liječenjem u slučaju da je nakon 8 tjedana od primjene baricitiniba, odnosno 12

tjedana od primjene upadacitiniba, postignuto poboljšanje od barem 50% SCORAD ili EASI vrijednosti ili poboljšanje DLQI vrijednosti za barem 4 boda (14).

1.5.1. Baricitinib

Baricitinib je JAK1/2 selektivni inhibitor prve generacije koji je 2020. godine u Europi odobren za liječenje srednje teških i teških oblika AD-a. Inhibicijom JAK1 i JAK2 molekula koje su uključene u JAK/STAT signalni put, dovodi do inhibicije upalnog procesa (35). Preporučena dnevna doza baricitiniba je 4 mg, a primjenjuje se peroralno, jednom dnevno, u bilo koje doba dana. Doza od 2 mg preporuča se kod bolesnika koji su uz višu dozu postigli održanu kontrolu bolesti i kandidati su za smanjivanje doze, kao i kod bolesnika starijih od 75 godina i onih koji imaju opterećenu anamnezu kroničnim ili rekurentnim infekcijama (35, 14).

Prema dosadašnjim istraživanjima, poboljšanje znakova i simptoma uz statistički značajno smanjenje EASI i/ili SCORAD i/ili DLQI u odnosu na početne vrijednosti zabilježeno je na kontrolnim pregledima nakon 1 i 3 mjeseca. Obzirom da između prvog i trećeg mjeseca od početka primjene nisu zabilježene veće razlike, smatra se da najveće poboljšanje nastupa vrlo brzo, odnosno unutar prvog mjeseca od započinjanja terapije. Također, zabilježeno je značajno smanjenje potrebe za primjenom lokalnih kortikosteroida (36).

U pogledu praćenja sigurnosti terapije, posebnu pozornost treba obratiti na anemiju, limfopeniju, neutropeniju te povišene razine transaminaza, bilirubina, lipida i kreatin-fosfokinaze. Češće zabilježene nuspojave jesu akne i infekcije gornjeg respiratornog trakta, dok su rjeđe nuspojave infekcije uzrokovane herpes simplex virusima, urinarne infekcije i gastroenteritisi, a prijavljen je i povećani rizik od venske tromboze, koji nije potvrđen u nedavno objavljenoj meta-analizi. U slučaju razvoja akutnih infekcija liječenje baricitinibom treba privremeno prekinuti.

Bitno je još napomenuti kako se pacijentice koje primjenjuju baricitinib moraju strogo pridržavati kontracepcije sve do tjedan dana nakon prekida liječenja (37, 14).

1.5.2. Upadacitinib

Upadacitinib je oralni, reverzibilni JAK inhibitor, koji zajedno s abrocitinibom pripada agensima druge generacije i pokazuje povećanu selektivnost za JAK1 u odnosu na JAK2, JAK3 i tirozin kinazu 2. Druga je generacija kreirana s ciljem dodatnog poboljšanja efikasnosti i sigurnosnog profila, u odnosu na ostale, manje selektivne JAK inhibitore. U svijetu i Europi odobren je za liječenje reumatoidnog artritisa od 2019.godine, a od 2021. godine i za liječenje srednje teškog i teškog AD-a. Ključna klinička ispitivanja faze 3 pokazala su da je upadacitinib, u dozi od 15 ili 30 mg jednom dnevno dobro podnošljiva i učinkovita terapijska opcija u liječenju AD-a. Doza od 15 mg preporuča se bolesnicima starijim od 65 godina, ili onima čija je težina manja od 30kg, za ostale pacijente preporučena doza iznosi 30mg (38,14).

Dosadašnja istraživanja su pokazala da kod većine pacijenata već od prvog tjedna liječenja nastupa klinički značajno poboljšanje, u smislu povlačenja kožnih lezija i ublažavanja svrbeža, a pokazao se i kao značajno superiornija terapijska opcija od biološke terapije (dupilumaba) (38).

Neke od češće zabilježenih nuspojava, kao i kod baricitiniba, jesu infekcije gornjeg respiratornog trakta, akne i povećanje kreatin kinaze u krvi, a relativno su česte i infekcije herpes zoster. Rjeđe nuspojave obuhvaćaju mučninu i trombocitopeniju, pa je nužno redovito laboratorijsko praćenje pacijenata (14).

Primjenu upadacitiniba potrebno je obustaviti za vrijeme akutnih infekcija, a pacijentice uz primjenu lijeka trebaju redovito uzimati kontracepcijsku terapiju sve do tjedan dana nakon prekida liječenja (37).

2. Svrha rada

Cilj ovog rada bio je evaluirati učinkovitost i sigurnost primjene oralnih inhibitora Janus kinaza u liječenju atopijskog dermatitisa te prikazati kliničke i demografske karakteristike pacijenata koji su dobili odobrenje za primjenu istih na Klinici za dermatovenerologiju KBC-a Rijeka u periodu od listopada 2021. godine do svibnja 2023.godine.

3. Ispitanici i postupci

3.1. Ispitanici

Ispitivanu skupinu čine svi pacijenti s teškim atopijskim dermatitisom koji su u periodu od listopada 2021.godine do svibnja 2023.godine u terapiji primjenjivali oralne inhibitore Janus kinaza, baricitinib i/ili upadacitinib, na Klinici za dermatovenerologiju KBC-a Rijeka.

3.2. Metode

Za potrebe ovog retrospektivnog istraživanja, uz prethodno odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Rijeka, prikupljeni su medicinski podaci pacijenata liječenih baricitinibom i/ili upadacitinibom iz računalnog sustava Integriranog Bolničkog Informacijskog Sustava (IBIS) KBC-a Rijeka. Prilikom izrade rada strogo su poštivana sva bioetička načela te je osigurana zaštita osobnih podataka svih ispitanika.

Medicinski podaci dokumentirani u svrhu istraživanja jesu dob, spol, pridružene atopijske bolesti, prethodno korištena terapija, SCORAD, EASI i DLQI vrijednosti prije započinjanja terapije, kao i za vrijeme korištenja terapije, dodatna terapija te laboratorijski parametri prije započinjanja terapije i za vrijeme korištenja terapije.

Za obradu i prikaz prikupljenih podataka korišteni su programi Microsoft Excel i Microsoft Word.

3.2.1. SCORAD indeks

Za inicijalnu procjenu težine bolesti, kao i za praćenje odgovora na terapiju korišten je indeks SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), koji uključuje objektivnu i subjektivnu procjenu i jedan je od najčešće korištenih indeksa za procjenu težine AD-a (4).

Objektivni SCORAD evaluira sljedećih 6 kliničkih parametara: eritem, edem/papule, ekzorijacije, kraste, lihenifikaciju i suhoću kože. Svaki od navedenih parametara se, ovisno o intenzitetu promjena, boduje od 0-3. Od iznimne je važnosti prilikom bodovanja, ocjenjivati ono područje kože koje prema intenzitetu promjena odgovara prosjeku, a nije poželjno dodjeljivati pola boda. Dijelovi kože koji nisu zahvaćeni akutnim lezijama, trebaju služiti za procjenu suhoće kože, bez prethodne uporabe emolijensa.

Postupak obuhvaća označavanje površine kože zahvaćene promjenama na praznoj shemi tijela, nakon čega se prema pravilu devetke izračuna postotak zahvaćene kože (38).

Subjektivni simptomi obuhvaćaju pruritus i nesanicu unazad 3 dana. Za procjenu se koristi analogna ljestvica od 0-10 (0-nema svrbeža, 10-najintenzivniji svrbež).

Raspon SCORAD indeksa kreće se u rasponu do 103, pri čemu SCORAD<25 označava blagi AD, 25-50 srednje teški AD, a SCORAD >50 teški AD (38, 14).

Tablica 1. Određivanje težine AD-a prema SCORAD indeksu

Težina bolesti	SCORAD
Blagi AD	0-25
Srednje teški AD	25-50
Teški AD	>50

3.2.2. EASI indeks

Eczema Area and Severity Index (EASI) instrument je za procjenu težine AD-a razvijen još 1998.godine, nakon čega je dodatno prilagođavan, te je danas jedan od najčešće korištenih indeksa. EASI indeksom procjenjujemo površinu tijela i intenzitet kožnih lezija, a ne evaluiraju se ljuštenje kože, suhoća ni subjektivni parametri (14,39).

Prvo se vizualno procjenjuje područje zahvaćenosti u 4 regije tijela zasebno (glava i vrat, gornji ekstremiteti, trup i donji ekstremiteti) i dodjeljuje se ocjena područja, od 0-6, po sljedećem principu, 0 (nema promjena), 1 (1%–9%), 2 (10 %–29%), 3 (30%–49%), 4 (50%–69%), 5 (70%–89%) i 6 (90%–100%). Zatim se za svaku regiju zasebno procjenjuju 4 klinička parametra: eritem, edem, ekzorijacija i lihenifikacija. U ovisnosti o intenzitetu promjena, dodjeljuju se bodovi od 0 do 3, pri čemu 0 označava odsustvo promjena, dok 3 označava jako izražene promjene (39).

Konačni EASI rezultat je zbroja 4 regionalna rezultata, a raspon se kreće od 0 do 72. Rezultat između 1,1 i 7 označava blagu bolest, 7,1 do 21 srednje tešku bolest, 21,1 do 50 tešku bolest, a veći od 51 vrlo tešku bolest (14,39).

Tablica 2. Određivanje težine AD-a prema EASI indeksu

Težina bolesti	EASI
Blagi AD	1,1-7,0
Srednje teški AD	7,1-21,0
Teški AD	21,1-50,0
Vrlo teški AD	50,1-72

3.2.3. DLQI indeks

Danas je dostupno nekoliko upitnika kojima se ispituje kvaliteta života bolesnika s AD-om, a najčešće upotrebljavani su Indeks kvalitete života dermatoloških bolesnika (DLQI, od engl. Dermatology Life Quality Index) i Dječji dermatološki indeks kvalitete života (CDLQI, od engl. Children's Dermatology Life Quality Index), primjenjivan u djece i adolescenata. (40) Osim na život bolesnika, AD ima utjecaj i na kvalitetu života članova obitelji, osobito kada se radi o djeci. Taj se utjecaj procjenjuje pomoću Obiteljskog indeksa kvalitete života (FDLQI, od engl. Family Dermatology Life Quality Index) (14, 40).

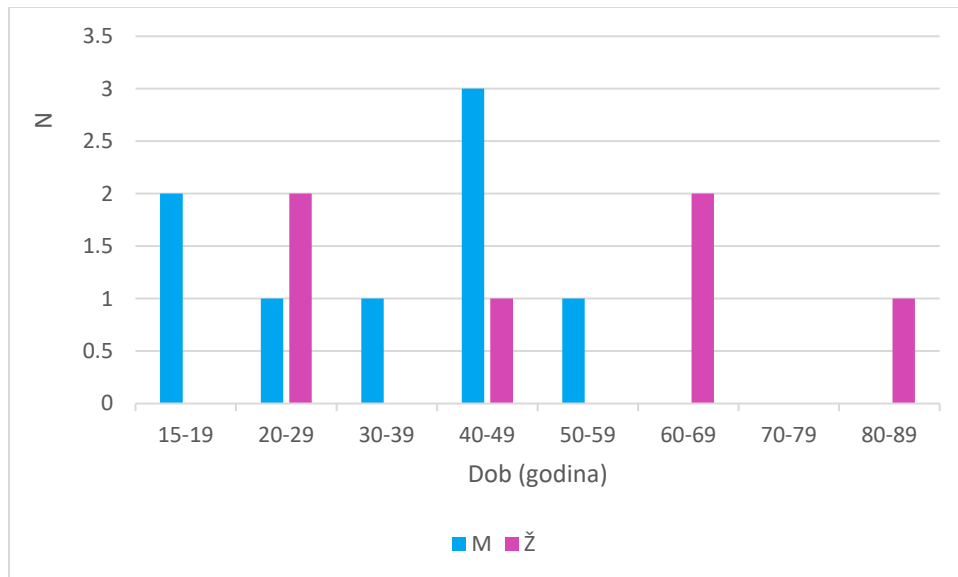
DLQI je upitnik koji validira 10 stavki i procjenjuje utjecaj kožne bolesti na simptome, osjećaje, dnevne aktivnosti, slobodno vrijeme, školske i poslovne obaveze, osobne odnose i učinak liječenja. Svaka od stavki ocjenjuje se bodovima 0-3 kako bi se dobio DLQI rezultat. Maksimalna vrijednost iznosi 30, a vrijeme ispunjavanja u prosjeku dvije minute (40).

Prema bodovima ispunjenog upitnika kvaliteta života može se podijeliti na: bez utjecaja (0–1), mali utjecaj (2–5), srednji utjecaj (6–10), velik utjecaj (11–20) i izuzetno velik utjecaj (21–30) (14).

4. Rezultati

4.1. Opis uzorka

U istraživanje su uključeni svi pacijenti, njih 14, koji su u analiziranom razdoblju, od listopada 2021. godine do svibnja 2023. godine, u terapiji primjenjivali baricitinib i/ili upadacitinib. Od ukupnog broja ispitanika, osam (53,3%) je muškog i sedam (46,7%) ženskog spola. Baricitinibom je liječeno 10 pacijenata, dok ih je 6 liječeno upadacitinibom. Prosječna dob ispitanika koji su primjenjivali baricitinib iznosi 45 godina (raspon 19-69), a onih koji su primjenjivali upadacitinib 27 godina (raspon 15-85) (Slika 1).



Slika 1. Prikaz raspodjele pacijenata s AD-om liječenih baricitinibom i/ili upadacitinibom prema dobi i spolu (M=muškarci, Ž=žene)

Prosječni SCORAD prije započinjanja terapije baricitinibom iznosio je 62.2, a prosječni DLQI 16.4, dok je za upadacitinib prosječni SCORAD iznosio 64.3, a prosječni DLQI 21.5.

U skupini liječenoj baricitinibom 1 osoba, od atopijskih komorbiditeta, ima pridruženu astmu, a 4 osobe alergijski rinokonjuktivitis, dok u skupini liječenoj upadacitinibom astmu imaju 3 osobe, a rinokonjuktivitis 4 osobe.

Svi ispitanici prethodno su u terapiji koristili metotreksat. U skupini koja je liječena baricitinibom, jedna osoba koristila je i ciklosporin i azatioprin, a troje ispitanika je prethodno liječeno i fototerapijom. U skupini koja je primjenjivala upadacitinib dvije su osobe prethodno liječene baricitinibom koji je zbog gubitka učinka, odnosno kontrole bolesti, zamijenjen upadacitinibom. (Tablica 3)

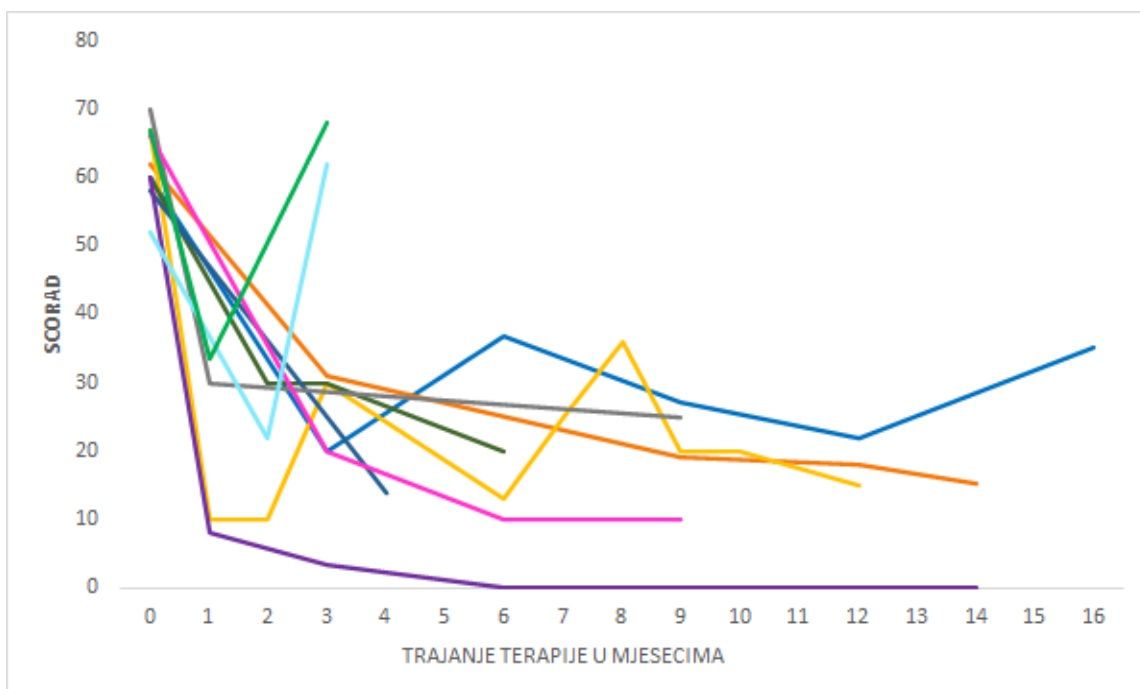
Tablica 3. Prikaz demografskih i kliničkih podataka svih ispitanika

	Baricitinib	Upadacitinib
Dob (godine), Medijan (raspon)	46 (19-69)	27 (15-85)
Spol		
Žene (n)	4	3
Muškarci (n)	6	3
Prosječni SCORAD	62.2	64.3
Prosječni DLQI	16.4	21.5
Atopijski komorbiditeti		
Astma (n)	1	3
Alergijski rinokonjuktivitis (n)	4	4
Prethodno korištena terapija		
Fototerapija	3	0
Metotreksat	10	6
Ciklosporin	1	0
Azatioprin	1	0
Baricitinib	/	2

4.2. Odgovor na terapiju baricitinibom

Ukupno 10 pacijenata u ispitivanom je razdoblju primjenjivalo baricitinib. Prosječni SCORAD indeks prije započinjanja terapije u ovoj skupini iznosio je 62.2. Nakon osam tjedana od početka primjene lijeka, 9 od 10 pacijenata ostvarilo je redukciju od barem 50% (ili više)

SCORAD vrijednosti, jedan pacijent koji nije ostvario značajno poboljšanje prijavio je neredovitu primjenu terapije te je nakon dodatna 4 tjedna liječenja postigao zadovoljavajući učinak. Kod dvoje je pacijenata nakon 12 tjedana zabilježen gubitak učinka lijeka, uz značajno povišenje SCORAD vrijednosti, zbog čega su prebačeni na upadacitinib.



Slika 2. Težina bolesti prema SCORAD vrijednostima za vrijeme primjene baricitiniba.

Vrijednosti su za svakog pacijenta označene drugom bojom.

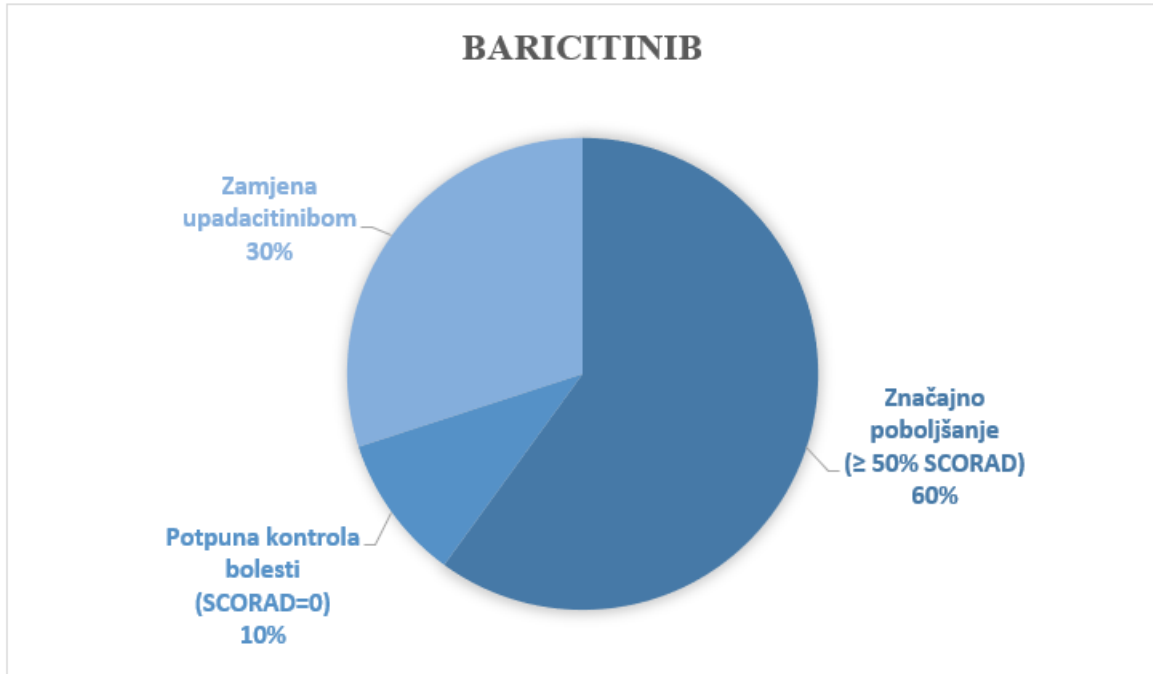
Kod jednog pacijenta je nakon 9 mjeseci od započinjanja terapije došlo do pogoršanja kliničke slike (porast DLQI vrijednosti), zbog čega je također prebačen na upadacitinib. Među preostalim pacijentima, kod njih pet postignuto je i održano značajno poboljšanje. Kod jednog je pacijenta nakon 16 mjeseci došlo do pogoršanja (u vidu širenja kožnih promjena i pojačanog

svrbeža potkoljenica). Pacijent je hospitaliziran, a tijekom hospitalizacije je uz primjenu TCS i nastavak sustavne terapije primijećeno značajno kliničko poboljšanje te je pacijent otpušten uz preporuku nastavka korištenja baricitiniba. Kod jedne je osobe postignuta potpuna kontrola bolesti (SCORAD=0, DLQI=0).

Slika 2 prikazuje promjene SCORAD vrijednosti u toku liječenja, slika 3 krajnji terapijski ishod, a tablica 4 kretanje SCORAD vrijednosti i ishode liječenja.

Tablica 4. Odgovor na terapiju baricitinibom

Pacijent	Početni SCORAD	Posljednji zabilježeni SCORAD	Početni DLQI	Posljednji zabilježeni DLQI	Postotak poboljšanja (prema SCORAD vrijednosti)	Nastavak terapije	Zamjena upadacitinibom
1	60	22	14	4	63,3%	+	-
2	62	15.2	14	2	75,5%	+	-
3	67	15	14	2	77,6%	+	-
4	60	20	14	4	66,7%	+	-
5	58	14	14	3	75,9%	+	-
6	60	0	14	0	100%	+	-
7	70	25	18	20	64,3%	-	+
8	66	10	20	18	84,8%	+	-
9	52	62	24	/	0%	-	+
10	67	68	18	/	0%	-	+

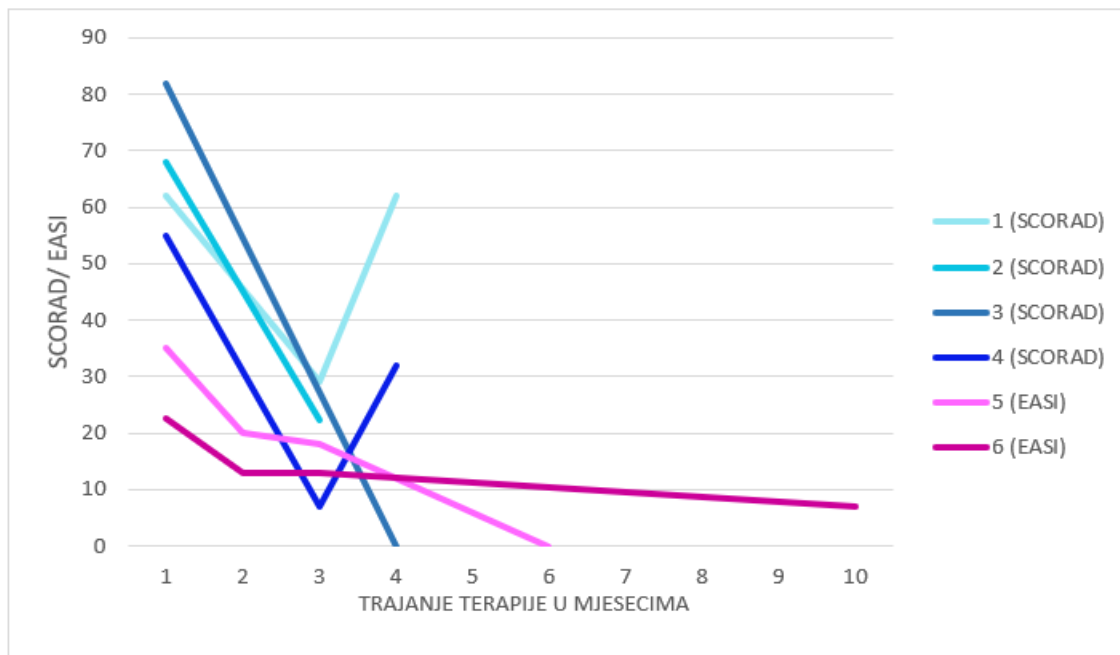


Slika 3. Krajnji terapijski ishodi u terapiji baricitinibom

4.3. Odgovor na terapiju upadacitinibom

Ukupno 6 pacijenata u ispitivanom je periodu primjenjivalo upadacitinib u razdoblju od barem 12 tjedana. Prosječni SCORAD indeks prije započinjanja terapije u ovoj skupini iznosio je 64.3. Nakon osam tjedana od početka primjene lijeka svi su pacijenti postigli poboljšanje (značajno smanjenje SCORAD/ EASI/ DLQI vrijednosti). Kod jedne je pacijentice nakon 12 tjedana došlo do pogoršanja, zbog čega je terapija prekinuta, kod dvije pacijentice postignuta je potpuna kontrola bolesti (SCORAD =0, DLQI=0), a kod preostalih pacijenata održano je značajno poboljšanje.

Slika 4 prikazuje promjene SCORAD/EASI vrijednosti u toku liječenja, Slika 5 krajnji terapijski ishod, a Tablica 5 kretanje SCORAD vrijednosti i ishode liječenja.

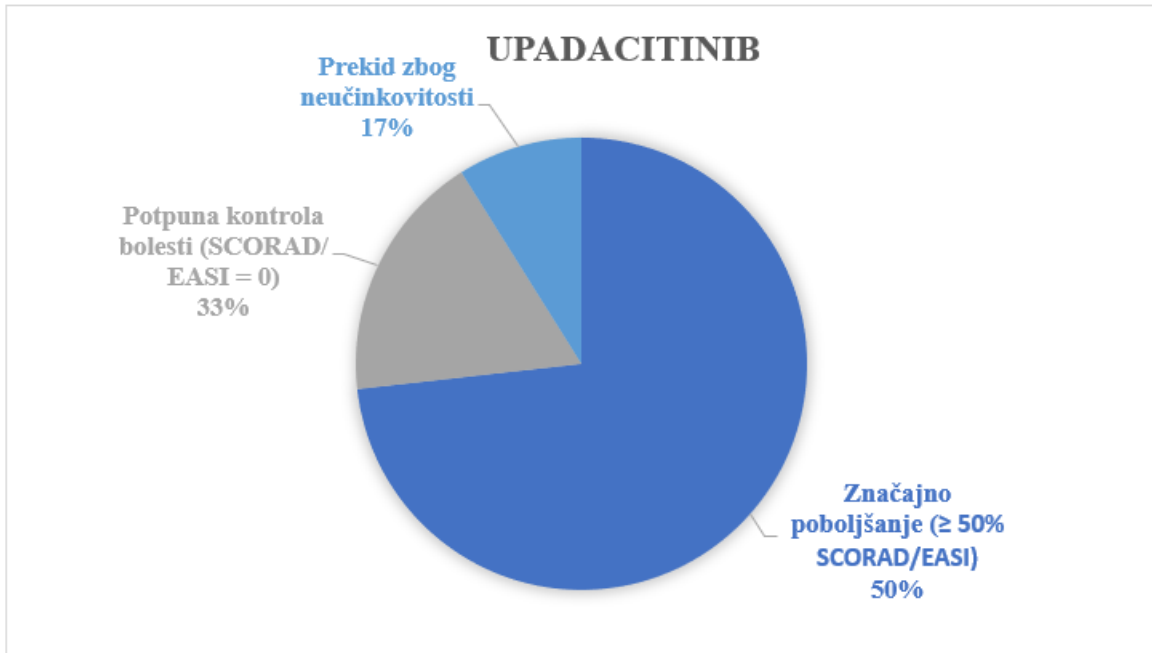


Slika 4. Težina bolesti prema SCORAD/ EASI vrijednostima za vrijeme primjene upadacitiniba.

Vrijednosti su za svakog pacijenta označene drugom bojom. Ružičaste linije označavaju EASI vrijednosti, a plave SCORAD vrijednosti.

Tablica 5. Odgovor na terapiju upadacitinibom. Crvenom bojom označene su EASI vrijednosti, a crnom SCORAD vrijednosti.

Pacijent	Početni SCORAD i/ili EASI	Posljednji zabilježeni SCORAD i/ili EASI	Početni DLQI	Posljednji zabilježeni DLQI	Postotak poboljšanja (SCORAD/ EASI vrijednosti)	Natavak terapije	Prekid terapije
1	62	62	20	/	0%	-	+
2	68	22.2	18	3	67,4%	+	-
3	35	0	25	0	100%	+	-
4	22.7	7	25	5	69,1%	+	-
5	82	0		0	100%	+	-
6	55	32	16	8	41,8%	+	-

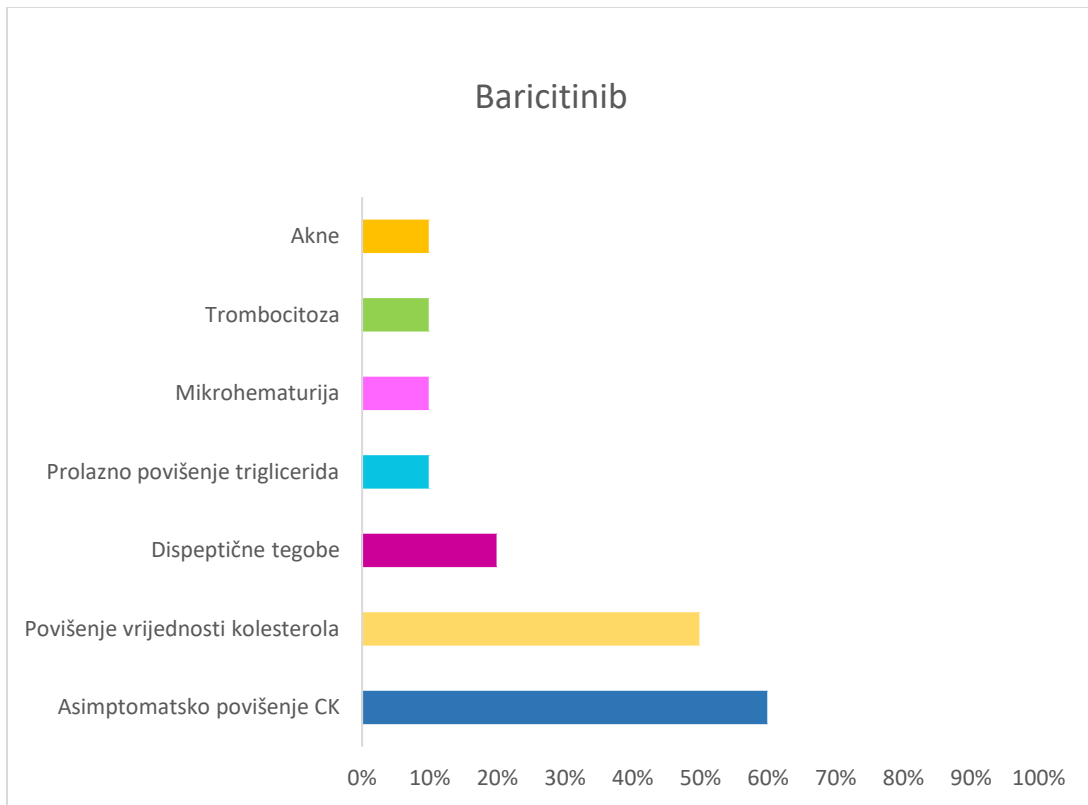


Slika 5. Krajnji terapijski ishodi u terapiji upadacitinibom

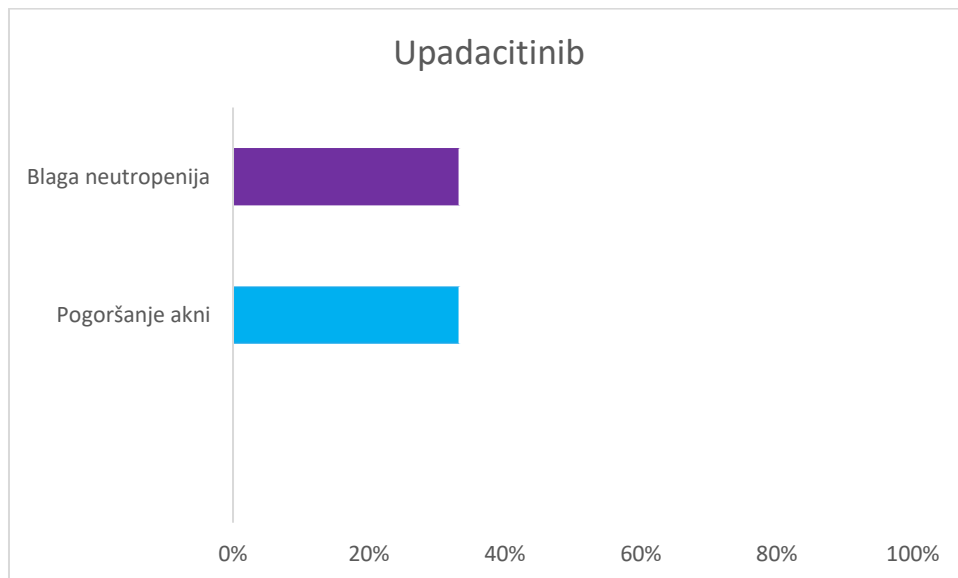
4.4. Nuspojave liječenja

Nekoliko pacijenata razvilo je blaže nuspojave prilikom korištenja baricitiniba koje nisu zahtijevale prekid terapije; jedan je imao asimptomatsku mikrohematuriju, drugi je imao blage akne, a 2 pacijenta prijavila su dispeptične tegobe. Jedan pacijent prezentirao se s povišenim brojem trombocita ($515 \times 10^9/L$), a 6 pacijenata imalo je asimptomatsko povećanje razine kreatin kinaze. Kod pet bolesnika zabilježeno je povišenje vrijednosti kolesterola, a kod jednog prolazno povećanje triglicerida (Slika 6).

Među pacijentima liječenima upadacitinibom kod dvoje pacijenata došlo je do pogoršanja akni, te je kod dvoje pacijenata zabilježena blaga neutropenija (Slika 7).



Slika 6. Nuspojave koje su se pojavile prilikom liječenja baricitinibom



Slika 7. Nuspojave koje su se pojavile prilikom liječenja upadacitinibom

5. Rasprava

Tijekom prošlog desetljeća, zahvaljujući sve boljem razumijevanju patofiziologije AD-a, došlo je do revolucije u razvoju učinkovitih i sigurnih ciljanih terapijskih opcija, poput monoklonskih protutijela i JAK inhibitora. Radi se o lijekovima koji su, prema dosadašnjim saznanjima, znatno učinkovitiji u liječenju srednje teškog do teškog AD-a u odnosu na konvencionalne sustavne lijekove poput primjerice ciklosporina ili metotreksata. Iako su trenutni podaci vrlo obećavajući, još uvijek postoje neodgovorena pitanja u vezi ove uzbudljive nove klase lijekova, a naše je retrospektivno istraživanje za cilj imalo upravo procjenu učinkovitosti i sigurnosti liječenja oralnim JAK inhibitorima, odnosno baricitinibom i upadacitinibom bolesnika sa srednje teškim do teškim AD-om u svakodnevnoj praksi. U ispitivanje je bilo uključeno 14 ispitanika koji su primjenjivali terapiju u minimalnom trajanju od 12 tjedana.

U ispitivanoj skupini primijetili smo veći udio muškaraca (57%) u odnosu na žene (43%), što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima. Naime, iako je generalno pojavnost AD-a značajno veća u osoba ženskog spola, istraživanje provedeno u Danskoj na velikoj skupini ispitanika pokazalo je kako je udio muškaraca s umjereno teškim do teškim AD-om u odrasloj dobi veći od udjela žena, što je slučaj i u našem uzorku. (41) Od ostalih demografskih karakteristika promatrana je dob pacijenata i uočeno je kako ona značajno varira i kreće se u rasponu od 15 do 85 godina, što samo potvrđuje kako je AD bolest svih dobnih skupina. Polovina pacijenata starija je od 40 godina, što potvrđuje kako ova bolest, iako se kod velikog broja oboljelih povuče prije adolescentne dobi, nerijetko perzistira i u odrasloj dobi (14).

Poznato je da se AD često javlja kao prva bolest u sklopu takozvanog “atopijskog marša”, odnosno da velik broj pacijenata ima pridruženu neku od atopijskih bolesti, poput alergijske astme i/ili rinitisa. Među naših 14 ispitanika, 10 (70%) ih je imalo astmu i/ili rinitis u osobnoj anamnezi.

Od toga je šest bolesnika imalo alergijski rinitis, njih troje astmu, a jedan pacijent ima pridruženu i astmu i alergijski rinitis.

Osim s atopijskim komorbiditetima, AD je često udružen i s različitim alergijama. Svi od naših ispitanika imaju u anamnezi alergije bilo na hranu, bilo na inhalatorne alergene. Zanimljivo je kako je upravo najmlađi među našim pacijentima (15 godina) imao alergije na različitu hranu (svinjetina, raž, jabuka, banana, pšenično brašno i drugi), te pridruženu astmu i alergijski rinitis, a velik broj istraživanja je pokazao kako su upravo alergije na hranu vrlo često povezane s ranim razvojem teškog oblika AD-a koji u većini slučajeva perzistira (22).

Svi naši pacijenti prethodno su u terapiji koristili, uz topikalne pripravke, sustavnu konvencionalnu imunosupresivnu terapiju. Jedan pacijent primjenjivao je ciklosporin s kojim nije postignuta kontrola bolesti, kao i azatioprin na kojega je razvio toksičnu leziju jetre; koristio je, kao i svi ostali ispitanici, i metotreksat. Kontrola bolesti, uz primjenu metotreksata, nije postignuta kod niti jednog pacijenta, dok su se kod dvoje razvile nuspojave poput zaduhe i promjena u krvnoj slici uz mučninu i povraćanje, zbog čega i je zatraženo odobrenje za primjenu JAK inhibitora. Za razliku od konvencionalnih imunosupresiva, JAK inhibitori pokazali su se iznimno učinkovitima, te je već unutar prvih mjesec dana od primjene kod svih pacijenata postignuto poboljšanje. U skladu s dosadašnjim istraživanjima, i kod naših je pacijenata zamijećeno da je najveće poboljšanje (značajno smanjenje vrijednosti SCORAD, EASI i DLQI) nastupilo unutar prvih 8 tjedana, uz dodatno poboljšanje kroz naredna 4 tjedna (36). Većina pacijenata koji su primjenjivali baricitinib (njih 80%), unutar prvih 12 tjedana postigla je poboljšanje od barem $\geq 50\%$ SCORAD, od kojih njih troje poboljšanje od $\geq 75\%$ SCORAD. Kod dvoje je pacijenata, međutim, nakon 12 tjedana uočen gubitak efikasnosti terapije, radi čega su prebačeni na upadacitinib. Od preostalih 8 pacijenata, kod kojih je liječenje nastavljeno, kod 5 je održana zadovoljavajuća kontrola bolesti,

kod jedne osobe došlo je do relapsa uz brzi oporavak po primjeni TCS uz nastavak sustavne terapije, a kod 1 osobe i potpuna kontrola bolesti (SCORAD=0, DLQI=0), dok je kod jednog pacijenta nakon 9 mjeseci primjene nastupilo pogoršanje (porast DLQI vrijednosti za >10) zbog čega je prebačen na upadacitinib. Prospektivna multicentrična kohortna studija koja je uključivala pacijente s umjerenim do teškim AD-om liječene baricitinibom u Nizozemskoj od siječnja 2021. do veljače 2022., pokazala je gubitak učinkovitosti kod 33,3% pacijenata, što se podudara i s našim istraživanjem (gubitak učinkovitosti kod 30% pacijenata) (42).

Šest pacijenata u ispitivanom je periodu u terapiji koristilo upadacitinib. Značajno poboljšanje kliničkih simptoma i SCORAD/ EASI ($\geq 50\%$) vrijednosti nastupilo je unutar prvih 8 tjedana kod svih ispitanika. Dvije su osobe u terapiji prethodno koristile baricitinib; kod jedne je uz primjenu upadacitiniba postignuta i za sada održana kontrola bolesti, dok je kod druge uočen gubitak efikasnosti nakon 12 tjedana zbog čega je terapija prekinuta. Činjenica da je uz upadacitinib postignut bolji terapijski odgovor kod jedne osobe, barem za sada, ide u prilog premisi da je upadacitinib učinkovit i u slučajevima teškog AD-a koji je refraktoran na ostale terapijske opcije, uključujući i baricitinib, premda treba svakako nastaviti s praćenjem učinka (43). Među preostala 4 pacijenta, kod dvoje je postignuta potpuna kontrola bolesti (SCORAD/EASI=0, DLQI=0) unutar 6 mjeseci od početka primjene lijeka, a kod ostalih dvoje je postignuto i održano značajno poboljšanje. Svi pacijenti nastavili su istodobno koristiti emolijense kao i TCS po potrebi.

U toku primjene terapije, barem jednu nuspojavu prijavilo je 8 (57%) pacijenata, od kojih niti jedna nije bila ozbiljna i zahtijevala obustavu terapije. Glavne, odnosno najčešće, nuspojave kod naših pacijenata bile su povišenje vrijednosti CK koje je zabilježeno kod ukupno 6 pacijenata (43%) i povišenje vrijednosti kolesterola koje je zabilježeno kod 5 pacijenata (36%); uz njih su zabilježene još i blaga neutropenija, trombocitoza, povišenje vrijednosti triglicerida, pogoršanje

akni, dispeptične tegobe i mikrohematurija. Sve nuspojave primijećene kod naših ispitanika, već su zabilježene u dosadašnjim istraživanjima, a povišenje vrijednosti CK i kolesterola i prema ostalim istraživanjima spadaju u česte nuspojave (42,43).

Ograničenja našeg istraživanja jesu ta da se radi o pacijentima samo jednog kliničkog bolničkog centra te je stoga uzorak, odnosno broj pacijenata mali, a drugi je nedostatak taj da nedostaju pojedini parametri za sve ispitanike, no svakako se radi o relevantnom istraživanju koje donosi prve zaključke o učinkovitosti i sigurnosti oralnih JAK inhibitora u liječenju AD-a od početka njihove primjene, donesene na temelju prikupljenih podataka iz stvarnoga života

6. Zaključak

Obzirom da je u gotovo svih naših ispitanika po primjeni oralnih inhibitora Janus kinaza, u relativno kratkom periodu, nastupilo značajno poboljšanje, te da niti nakon relativno duljeg vremenskog perioda primjene istih, nisu zabilježene ozbiljne nuspojave koje bi zahtijevale prekid terapije, možemo zaključiti da se radi o visoko djelotvornim i sigurnim terapijskim opcijama. Dosadašnja iskustva govore u prilog tome da bi se uporabom ovih lijekova teži oblici AD-a mogli vrlo kvalitetno kontrolirati, uz osiguranje dobre kvalitete života bolesnika.

Činjenica je da je razdoblje primjene ovih lijekova relativno kratko te se ne može sa sigurnošću govoriti o dugoročnom učinku, zbog čega je svakako poželjno nastaviti s praćenjem efikasnosti i sigurnost ovih lijekova, kako bi se stekla nova, za daljnju primjenu značajna saznanja.

7. Sažetak

Uvod: Atopijski dermatitis česta je kronično recidivirajuća upalna bolest kože čija je patogenezna vrlo složena i uvjetovana brojnim faktorima. Klinička slika značajno varira, a dominantni je simptom intenzivni svrbež koji ima značajan utjecaj na kvalitetu života bolesnika, ali i njihovih članova obitelji. Zahvaljujući sve boljem razumijevanju patofiziologije, pojavljuju se nove, sigurne i ciljane, terapijske mogućnosti, među kojima, prema dosadašnjim istraživanjima, oralni JAK inhibitori obećavaju svojom učinkovitošću i dobrim sigurnosnim profilom.

Cilj: Sveobuhvatna procjena ishoda primjene oralnih JAK inhibitora kod pacijenata s AD-om liječenih u KBC-u Rijeka do svibnja 2023.godine.

Ispitanici i metode: Retrospektivno su analizirani klinički i laboratorijski parametri bolesnika s AD-om liječenih baricitinibom ili upadacitinibom u razdoblju od odobrenja do svibnja 2023. godine u KBC-u Rijeka. Težina bolesti, kao i terapijski učinak procijenjeni su pomoću SCORAD/EASI i DLQI indeksa.

Rezultati: U ispitivanom je razdoblju 10 pacijenata primjenjivalo baricitinib. Srednji SCORAD rezultat na početku bio je 62,2. U 8 tjedana 9 od 10 pacijenata je postiglo smanjenje od barem 50% (ili više) SCORAD vrijednosti, kod jednog pacijenta nije zabilježen željeni terapijski odgovor (smanjenje SCORAD indeksa od barem 50%) posljedično neredovitim uzimanju lijekova, ali je značajno poboljšanje nastupilo nakon dodatna 4 tjedna. U dvoje pacijenata primijećen je rani gubitak učinkovitosti terapije, radi čega su prebačeni na terapiju upadacitinibom. Kod preostalih bolesnika, bolest je kod njih 5 zahvaljujući terapiji održana pod kontrolom, uz samo povremene blage recidive koji su se povukli nakon primjene topikalne terapije emolijensima ili lokalnim kortikosteroidima srednje jakosti. Kod jednog pacijenta došlo je do klinički značajnog pogoršanja,

radi kojeg je hospitaliziran, nakon 16 mjeseci, ali je brzo po primjeni lokalnih kortikosteroida uz nastavak sustavne terapije došlo do poboljšanja. Kod jednog je pacijenta nakon 9 mjeseci došlo do značajnog porasta DLQI vrijednosti, zbog čega je prebačen na upadacitinib. Nekoliko pacijenata razvilo je blaže nuspojave koje nisu zahtijevale prekid terapije: jedan je imao asimptomatsku mikrohematuriju, drugi je imao blage akne, a 2 pacijenta prijavila su dispeptičke simptome. Jedan pacijent prezentirao se s povišenim brojem trombocita, a 6 pacijenata imalo je asimptomatsko povećanje razine kreatin kinaze. Pet bolesnika imalo je povišenje kolesterola, a jedan prolazno povećanje triglicerida.

Šest pacijenata je u ispitivanom razdoblju primjenjivalo upadacitinib u minimalnom razdoblju od 12 tjedana. Kod svih 6 je došlo do najmanje 50% poboljšanja SCORAD vrijednosti unutar 8 tjedana od početka primjene lijeka. Kod jedne je pacijentice nakon 12 tjedana zabilježeno značajno pogoršanje, radi čega je terapija prekinuta. Među preostalim pacijentima, kod dvije je osobe postignuta potpuna kontrola bolesti (SCORAD=0, DLQI=0), a kod tri je postignuto i održano značajno poboljšanje. Kod dva pacijenta došlo je do pogoršanja akni, a blagu je neutropeniju razvilo također dvoje pacijenata.

Zaključak: Obzirom da je u većine naših pacijenata po primjeni terapije brzo postignuto i dugotrajno održano kliničko poboljšanje, uz odsustvo značajnih nuspojava, do sada prikupljena iskustva u KBC-u Rijeka podupiru daljnju uporabu JAK inhibitora kao vrlo učinkovitih i sigurnih terapijskih opcija za bolesnike oboljele od teškog AD-a.

Ključne riječi: atopijski dermatitis, upadacitinib, baricitinib

8. Summary

Introduction: Atopic dermatitis is a common, chronically recurrent inflammatory skin disease characterized by a heterogeneous clinical presentation and complex pathogenesis. Itch is the hallmark symptom of the disease and it has a huge impact on the quality of life of the patients, as well as their families. Thanks to a better understanding of pathophysiology, safe and targeted treatment options are emerging and for now, JAK inhibitors hold great promise due to their efficacy and safety profile.

Goal: We aimed to assess the overall outcomes with the use of these drugs in AD patients treated at the Clinical Hospital Center Rijeka (CHCR) until May 2023.

Materials and methods: We retrospectively reviewed clinical and laboratory parameters of patients with AD treated with baricitinib or upadacitinib in the period from approvals until May 2023 at the CHCR. Disease severity and therapeutic response were assessed by the SCORAD/ EASI and DLQI index.

Results: In the examined period, 10 patients were prescribed baricitinib. Mean SCORAD score at baseline was 62.2. At 8 weeks 9 out of 10 patients achieved a reduction of at least 50% (or better) in SCORAD; one patient that did not achieve it reported irregular usage of medication, but achieved it after additional 4 weeks of treatment. Two patients experienced early loss of efficacy at 12 weeks and were therefore switched to upadacitinib. Five of the remaining 8 patients, have sustained disease control, with only occasional mild recurrences that resolved upon treatment with emollients or mid-potency topical corticosteroids, while one patient experienced late loss of efficacy (increase in DLQI) after 9 months and was also switched to upadacitinib. One patient was

hospitalized after 16 months due to clinically significant exacerbation, but symptoms resolved upon the admission of TCS and with continuation of systemic treatment with baricitinib.

Several patients developed mild side effects which did not require discontinuation of therapy: one had asymptomatic microhematuria, another one had mild acne and 2 patients reported dyspeptic symptoms. One patient presented with an elevation in platelet count, and 6 patients had asymptomatic increases of creatine kinase levels. Five patients had an increase in cholesterol and one patient had transient increase in triglycerides.

Six patients were prescribed upadacitinib and have been using it for at least 12 weeks. All of them experienced at least 50% improvement in SCORAD within the first 8 weeks. One patient, previously treated with baricitinib, experienced early loss of efficacy which is why she discontinued treatment. From the 5 remaining patients, 3 of them achieved and maintained significant improvement and 2 of them achieved complete disease control (SCORAD=0, DLQI=0). Two of the patients experienced worsening of acne, and 2 patients had mild neutropenia.

Conclusion: Based on the rapid and maintained clinical improvement observed in the majority of our patients and the lack of significant side effects, the experience gathered so far supports further use of JAK inhibitors as highly efficient and well-tolerated therapeutic options for patients with severe AD.

Key words: atopic dermatitis, upadacitinib, baricitinib

9.Literatura

- (1) James G. Marks, Jeffrey J. Miller - Lookingbill and Marks' Principles of Dermatology- Elsevier (2018)
- (2) William W. Huang, Christine S. Ahn - Clinical Manual of Dermatology-Springer International Publishing (2020)
- (3) Kang S.Fitzpatrick's dermatology.New York: McGraw-Hill Education; 2019.
- (4) Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4130.
- (5) Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):324-338.
- (6) Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):595-605.
- (7) Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16.
- (8) Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32(9):606-613.
- (9) David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21-37.
- (10) Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):324-338.
- (11) Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(2):84-92.

- (12) Mandlik DS, Mandlik SK. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2021;43(2):105-125.
- (13) Ahn C, Huang W. Clinical Presentation of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:39-46.
- (14) Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N, Lugović Mihić L, Ožanić-Bulić S, Puizina-Ivić N, Peternel S i sur. Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa. *Liječnički vjesnik* 2022;144(9-10):279-294.
- (15) Dutta A, De A, Das S, Banerjee S, Kar C, Dhar S. A Cross-Sectional Evaluation of the Usefulness of the Minor Features of Hanifin and Rajka Diagnostic Criteria for the Diagnosis of Atopic Dermatitis in the Pediatric Population. *Indian J Dermatol.* 2021;66(6):583-590.
- (16) Soutor C, Hordinsky M. *Clinical Dermatology (Lange Medical Books)*. US: McGraw-Hill Education. 2013; p. 52-56. 5.
- (17) Abuabara K, Margolis DJ, Langan SM. The Long-term Course of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017; 35(3): 291–297.
- (18) Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(2):144-151.
- (19) Burgess JA, Lowe AJ, Matheson MC, Varigos G, Abramson MJ, Dharmage SC. Does eczema lead to asthma? *J Asthma.* 2009;46(5):429-36.
- (20) Drucker AM. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(1):3-8.

- (21) Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):821-838.
- (22) Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship Between Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(2):115-122.
- (23) Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):3-12.
- (24) Tanei R. Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options. *Drugs Aging.* 2020;37(3):149-160.
- (25) Hon KL, Kung JSC, Ng WGG, Leung TF. Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations. *Drugs Context.* 2018;7:212530.
- (26) Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N. *Atopijski dermatitis.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
- (27) Wollenberg A, Kindberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(11):1904-1926.
- (28) Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis--short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(1):92-106.
- (29) Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):607-13.

- (30) Wong ITY, Tsuyuki RT, Cresswell-Melville A, Doiron P, Drucker AM. Guidelines for the management of atopic dermatitis (eczema) for pharmacists. *Can Pharm J (Ott)*. 2017;150(5):285–297.
- (31) Wollenberg A, Kindberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I- systemic therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. 2022 Aug 18, 36(9): 1409-31
- (32) Sidbury R, Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: Diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):648-652.
- (33) Nogueira M, Torres T. Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: Focus on Abrocitinib, Baricitinib, and Upadacitinib. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2021;e2021145.
- (34) Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context*. 2020;9:2020-8-5.
- (35) Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;148(4):927–40.
- (36) Rogner D, Biedermann T, Lauffer F. Treatment of Atopic Dermatitis with Baricitinib: First Real-life Experience. *Acta Dermato-Venereologica*. 2022;102:adv00677.
- (37) Klein B, Treudler R, Simon JC. JAK-inhibitors in dermatology - small molecules, big impact? Overview of the mechanism of action, previous study results and potential adverse effects. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(1):19-24.

- (38) European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31.
- (39) Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, Leshem YA, Jacobson M, Simpson EL. The Eczema Area and Severity Index-A Practical Guide. *Dermatitis*. 2022;33(3):187-192.
- (40) Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00161.
- (41) Holm JG, Agner T, Clausen ML, Thomsen SF. Determinants of disease severity among patients with atopic dermatitis: association with components of the atopic march. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(3):173-182.
- (42) Boesjes CM, Kamphuis E, Zuithoff NPA, Bakker DS, Loman L, Spekhorst LS, et al. Daily Practice Experience of Baricitinib Treatment for Patients with Difficult-to-Treat Atopic Dermatitis: Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00820.
- (43) De Greef A, Ghislain PD, de Montjoye L, Baeck M. Real-Life Effectiveness and Tolerance of Upadacitinib for Severe Atopic Dermatitis in Adolescents and Adults. *Adv Ther*. 2023;40(5):2509-2514.

10. Životopis

Marija Grković rođena je 2.11.1997. u Zadru. Pohađala je Osnovnu školu Šimuna Kožičića Benje, a srednjoškolsko je obrazovanje stekla u Gimnaziji Jurja Barakovića u Zadru.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci upisala je akademske godine 2017./2018. U sklopu programa ERASMUS+, 2021.godine provela je 2 mjeseca na razmjeni u Coimbri.

Tri godine obnašala je dužnost demonstratora na Zavodu za anatomiju, a dvije godine i na Zavodu za fiziologiju i imunologiju. Od druge je godine aktivni član studentske udruge CroMSIC te je bila edukator u projektima “Pogled u sebe”, vezanom uz mentalno zdravlje mladih i “Slagalice nasljeđa”, vezanom uz genetičku edukaciju djece. Akademske godine 2020./2021. djeluje kao asistent u Odboru za medicinsku edukaciju, a 2021./2022. kao Lokalni dužnosnik u Odboru za ljudska prava i mir. Tijekom te dvije godine sudjeluje u organizacij i provedbi različitih projekata. 2020.godine dio je Organizacijskog odbora studentskog kongresa NeuRi. 2022. godine dobiva Dekanovu nagradu za volontiranje na Covid odjelima, a 2023.godine sudjelovala je na konferenciji “ Time to screen! Implementing new EU cancer screening recommendations” u Europskom parlamentu kao jedna od gostiju.

Tijekom fakulteta sudjelovala je na studentskom kongresu HitRi i na „2nd Symposium of ICDRG with cooperation with Croatian Dermatovenerological Society of the Croatian Medical Association”.