

Atopijski dermatitis: nove i nadolazeće mogućnosti liječenja

Sabol, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:184:907166>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-31**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marija Sabol

ATOPIJSKI DERMATITIS: NOVE I NADOLAZEĆE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

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

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Marija Kaštelan, dr.med.
2. Prof.dr.sc. Kristina Pilipović, dr. med.
3. Prof.dr.sc. Hrvoje Jakovac, dr. med.

Rad sadrži 46 stranica, 4 slika i 45 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Želim izraziti iskrenu zahvalnost svojoj mentorici Izv.prof.dr.sc. Sandra Peternel na strpljenju, podršci i inspiraciji tijekom pisanja ovog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima koji su mi omogućili obrazovanje te svim dragim prijateljima i dečku koji su uvijek bili tu, pružajući neprocjenjivu podršku i ohrabrenje kroz sve izazove tijekom studija.

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AD – atopijski dermatitis

AZA - azatioprin

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

CyA – ciklosporin A

DLQI - engl. Dermatology Life Quality Index

EASI - engl. Eczema Area and Severity Index

EMA - Europska agencija za lijekove, engl. European Medicines Agency

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove, engl. Food and Drug Administration

FLG – filagrin

GWAS - engl. Genome-wide association studies

IL - interleukin

ILC2s - urođene limfoidne stanice tipa 2, engl. type 2 innate lymphoid cells

JAK – janus kinaza

LEB - lebrikizumab

MHCII - glavni kompleks histokompatibilnosti klase II

MMF – Mikofenolat mofetil

MTX - metotreksat

PDE – fosfodiesteraza

rRNA - ribosomalna ribonukleinska kiselina

SCORAD - engl. Scoring of Atopic Dermatitis

STAT - engl. signal transducer and activator of transcription

TCS - topikalni kortikosteroidi, engl. topical corticosteroids

TLR - Toll-slični receptori

TPMT - tiopurin metil-transferaza

TSLP - timusni stromalni limfopetin, engl. Thymic stromal lymphopietin

TSST-1 - toksin 1 toksičnog šok sindroma

SADRŽAJ

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | UVOD | 1 |
| 2. | SVRHA RADA | 2 |
| 3. | ETIOPATOGENEZA ATOPIJSKOG DERMATITISA | 3 |
| 3.1. | Genetska predispozicija | 3 |
| 3.2. | Imunološka disregulacija i upala | 4 |
| 3.3. | Promjene kožnog mikrobioma | 4 |
| 4. | KLINIČKA SLIKA ATOPIJSKOG DERMATITISA | 5 |
| 4.1. | AD u dojenačkoj dobi i u starije djece | 5 |
| 4.2. | AD u odraslih | 8 |
| 5. | DIJAGNOZA ATOPIJSKOG DERMATITISA | 9 |
| 6. | PROCJENA TEŽINE ATOPIJSKOG DERMATITISA | 10 |
| 7. | LIJEČENJE ATOPIJSKOG DERMATITISA | 10 |
| 7.1. | Edukacija pacijenta | 10 |
| 7.2. | Hidratacija kože | 11 |
| 7.3. | Lokalna terapija | 11 |
| 7.4. | Simptomatsko liječenje | 12 |
| 7.5. | Konvencionalni imunosupresivni lijekovi | 13 |
| 7.5.1. | Metotreksat | 13 |
| 7.5.2. | Azatioprin | 14 |
| 7.5.3. | Mikofenolat mofetil | 15 |
| 7.5.4. | Ciklosporin A | 15 |
| 8. | NOVE I NADOLAZEĆE METODE LIJEČENJA | 16 |
| 8.1. | Biološka terapija | 16 |
| 8.1.1. | Dupilumab | 16 |
| 8.1.2. | Tralokinumab | 17 |
| 8.1.3. | Lebrikizumab | 18 |
| 8.1.4. | Eblasakimab | 19 |
| 8.1.5. | Nemolizumab | 19 |
| 8.1.6. | Sredstva koja ciljaju OX40/OX40L | 20 |

| | | |
|----------|--------------------------------------|----|
| 8.2. | Inhibitori Janus kinaza..... | 21 |
| 8.2.1. | Abrocitinib..... | 21 |
| 8.2.2. | Upadacitinib..... | 22 |
| 8.2.3. | Baricitinib..... | 22 |
| 8.2.4. | Lokalni inhibitori Janus Kinaza..... | 23 |
| 8.2.4.1. | Ruxolitinib..... | 23 |
| 8.2.4.2. | Delgocitinib..... | 24 |
| 8.3. | Crisaborole..... | 24 |
| 8.4. | Ekperimentalne lokalne terapije..... | 25 |
| 8.4.1. | Roflumilast..... | 25 |
| 8.4.2. | Difamilast..... | 25 |
| 8.4.3. | Tapinarof..... | 26 |
| 8.4.4. | Brepocitinib..... | 26 |
| 8.4.5. | Bakterioterapija..... | 26 |
| 9. | RASPRAVA..... | 27 |
| 10. | ZAKLJUČAK..... | 29 |
| 11. | SAŽETAK..... | 31 |
| 12. | SUMMARY..... | 32 |
| 13. | LITERATURA..... | 33 |
| 14. | ŽIVOTOPIS..... | 39 |

1. UVOD

Atopijski dermatitis (AD) predstavlja kroničnu recidivirajuću upalnu bolest kože, karakteriziranu svrbežom i tipičnom kliničkom prezentacijom koja varira ovisno o dobi pacijenta. Često je udružen s drugim atopijskim bolestima poput astme ili alergijskog rinitisa, što ukazuje na kompleksnu etiologiju i patogenezu. Predispozicija za AD često je genetske prirode. Intenzitet i rasprostranjenost kožnih promjena znatno variraju kod bolesnika s AD te se težina kliničke slike procjenjuje pomoću Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) indeksa, koji uzima u obzir akutne i kronične manifestacije bolesti, kao i popratni simptom svrbeža i ometanje sna. Laboratorijski parametri, posebice imunološki, također pokazuju varijacije ovisno o stadiju bolesti (1). Atopijski dermatitis uzrokovan je složenom interakcijom imunološke disregulacije, mutacija epidermalnih gena i čimbenika okoliša što rezultira pojavom intenzivno pruritičnih kožnih lezija. Ponavljano češanje pokreće samoodržavajući ciklus svrbež-češanje, što može imati značajan utjecaj na kvalitetu života pacijenta (2).

Postoje različite terapijske mogućnosti za liječenje ove bolesti, uključujući lokalnu terapiju, fototerapiju, sistemske konvencionalne imunosupresivne lijekove, a u novije vrijeme i inhibitore Janus kinaza (JAK) i biološke lijekove. Međutim, uspješno liječenje izazovno je zbog kronične prirode bolesti i pojave čestih epizoda kod mnogih pacijenata, stoga su novi biološki lijekovi te ostale nadolazeće metode liječenja važna opcija za liječenje pacijenata s najtežom kliničkom slikom.

2. SVRHA RADA

Atopijski dermatitis predstavlja najučestaliju kroničnu upalnu bolest kože u dječjoj populaciji, obilježenu svrbežom, upalom i suhoćom kože. Manifestacije srednje teškog i teškog AD-a imaju značajan socioekonomski i emocionalni utjecaj na pacijente i njihove obitelji. U posljednjem desetljeću zabilježeni su značajni napreci u terapijskim mogućnostima za AD. Biološka terapija, lokalni te sustavni JAK inhibitori te ostale nadolazeće terapije navedene u ovom radu predstavljaju nove perspektive u liječenju AD-a, pružajući nadu za poboljšanje kvalitete života pacijenata. Cilj ovog rada je prikazati nove terapijske mogućnosti i njihove potencijalne koristi u liječenju AD-a.

3. ETIOPATOGENEZA ATOPIJSKOG DERMATITISA

Patofiziologija atopijskog dermatitisa je složena i obuhvaća snažnu genetsku predispoziciju, disfunkciju epidermalne barijere, imunološku disregulaciju te abnormalnosti u mikrobiomu kože (3.)

3.1. Genetska predispozicija

Istraživanja višestrukih povezivanja i studije asocijacija na cijelom genomu (GWAS) identificirala su genetske lokuse povezane s abnormalnostima u kožnoj barijeri, posebno na kromosomu 1q21, koji je ključan za epidermalnu diferencijaciju. Ovaj kromosom uključuje gen FLG (filagrin), čije *loss-of-function* mutacije uzrokuju vulgarnu ihtiozu, nasljedni poremećaj keratinizacije, ali također su najčešći genetski čimbenik rizika za atopijski dermatitis. Ovi genetski lokusi objašnjavaju manje od 20% ukupne nasljedne predispozicije za AD te većina genetske osnovice bolesti ostaje nedovoljno razjašnjena. Genetske varijante koje uzrokuju gubitak funkcije FLG-a posebno su značajne; meta-analize su pokazale da su povezane s tri do četiri puta većim rizikom za AD. Povezanost specifičnih fenotipova AD s varijantama FLG-a ukazuje na raznolike kliničke manifestacije ove bolesti (4). Studije su pokazale da pacijenti s AD-om koji nose mutacije u genu za FLG imaju tendenciju dugotrajnijeg tijeka bolesti, veću učestalost kožnih infekcija uzrokovanih herpes virusom (*Eczema herpeticum*) te veći rizik od razvoja višestrukih alergijskih bolesti, uključujući astmu, u usporedbi s pacijentima koji nemaju takve mutacije (5). Također, postoji sklonost ka razvoju višestrukih kontaktnih alergija kod ovih pacijenata. Pored FLG-a, identificirani su i drugi geni potencijalno povezani s nastankom AD-a, uključujući one koji su bitni za regulaciju urođene obrane domaćina i funkcije T stanica. Meta-analize GWAS studija identificirale su 31 lokus povezan s AD, koji obuhvaćaju već poznate lokuse poput kompleksa

epidermalne diferencijacije na 1q21.3 (uključujući FLG), klaster citokina na 5q31.1 (uključujući gene koji kodiraju IL-13 i IL-4), te nove lokuse koji uključuju gene kandidate za regulaciju urođene obrane domaćina i funkcije T stanica. Ovi genetski nalazi pružaju dublje razumijevanje patofiziologije AD-a te mogu poslužiti kao temelj za razvoj ciljanih terapija usmjerenih na specifične putove bolesti (4).

3.2. Imunološka disregulacija i upala

Keratinociti i stanice koje prezentiraju antigene izražavaju razne receptore urođene imunosti, uključujući Toll-slične receptore (TLR). Kada ovi receptori budu stimulirani oštećenjem tkiva ili prisutnošću mikroorganizama, to dovodi do oslobađanja raznolikih signala opasnosti (alarmina). Ti signali uključuju antimikrobne peptide, citokine kao što su IL-1A, TSLP, IL-25 i IL-33, proteaze poput kalikreina i katepsina te proteine izvanstaničnog matriksa kao što je periostin (6). Oštećenje epidermalne barijere i oslobađanje alarmina aktiviraju dendritične epidermalne stanice i imunološke stanice tipa 2, uključujući Th2 stanice, urođene limfoidne stanice tipa 2 (ILC2s), mastocite i bazofile. Aktivirane Th2 stanice luče IL-4 i IL-13, koji potiču upalni odgovor i promjenu klase imunoglobulina u IgE u B stanicama. Ova promjena potiče produkciju specifičnih IgE antitijela usmjerenih protiv antigena putem signalnog puta JAK-STAT (7).

3.3. Promjene kožnog mikrobioma

Većina pacijenata s atopijskim dermatitisom pokazuje značajne promjene u sastavu mikrobioma kože, što je obilježeno smanjenom raznolikošću bakterijske flore i povećanim prisustvom *Staphylococcus aureus*, posebno na područjima zahvaćene kože. Meta-analiza 95 istraživačkih radova ukazuje da 70% pacijenata s AD-om ima prisutnost *S. aureus* na zahvaćenoj

koži, dok 39% nosi *S. aureus* na nezahvaćenju koži. Analiza mikrobioma kože, koja koristi sekvenciranje visoke propusnosti DNA bakterijskog gena 16S ribosomalne ribonukleinske kiseline (rRNA), u pacijenata s umjerenim do teškim AD-om i zdravih kontrola, pokazuje značajno smanjenje mikrobne raznolikosti kože tijekom pogoršanja bolesti, uz smanjenje prisutnosti vrsta *Streptococcus*, *Corynebacterium* i *Propionibacterium* te povećanu prisutnost bakterije *S. aureus*. Važno je napomenuti da se raznolikost mikrobioma kože obnavlja nakon primjene odgovarajućeg liječenja dermatitisa. Brojni bakterijski proteini koji djeluju kao čimbenici virulencije, uključujući faktor vezanja na fibronektin, proupalne proteine, toksine, enterotoksine i proteaze, pridonose patogenezi AD-a. Superantigeni poput toksina sindroma toksičnog šoka-1 (TSST-1) i serotipova stafilokoknih enterotoksina SEA, SEB, SEC, SED, SEE ili SEG vežu se na molekule kompleksa glavne histokompatibilnosti klase II (MHCII) na stanicama koje prezentiraju antigen te na T-stanične receptore, što rezultira prekomjernom proizvodnjom citokina. Osim toga, superantigeni također djeluju kao alergeni koji mogu izazvati IgE odgovor i potaknuti degranulaciju mastocita (4) .

4. KLINIČKA SLIKA ATOPIJSKOG DERMATITISA

Klinička slika bitno se razlikuje u dojenčadi, starije djece te odraslih bolesnika (8).

4.1. AD u dojenačkoj dobi i u starije djece

U dojenačkoj dobi, karakteristične promjene uključuju simetrične, suhe, crvenkaste, ljuskave plakove i papule na licu, obično na obrazima i čelu, uz poštedu perioralne regije. Ove promjene mogu se proširiti na vlasište, gornji dio tijela, vanjske strane gornjih i donjih ekstremiteta te na dorzume šaka i stopala (Slika 1A). Pelensko područje obično nije zahvaćeno, ali može doći do

razvoja kontaktnog iritativnog dermatitisa. Tijekom druge i treće godine života, odnosno u predškolskoj dobi, klinička slika se mijenja. Razvijaju se karakteristične papule i plakovi, osobito na pregibima velikih zglobova kao što su vrat, lakat, zapešće, koljeno i gležanj (Slika 1B). Simptomi se mogu povući s vremenom, ali mogu se pojaviti i druge alergijske bolesti te povremeni povratak simptoma dermatitisa.



Slika 1. Atopijski dermatitis u dojenčeta (A) i djeteta predškolske dobi (B)

Izvor: S. Peternel, Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

U kasnijem djetinjstvu i adolescenciji, promjene se obično vide u pregibima uz zahvaćenost kože oko očiju, vrata, šaka i stopala (Slika 2, 3). Izgled ekcematoznih lezija može se mijenjati zbog pojave svrbeža i posljedičnog grebanja, što može dovesti do ogrebotina, zadebljanja kože (lihenifikacije), pojave tamnijih ili svjetlijih područja kože (hiperpigmentacija ili hipopigmentacija), a mogu se pojaviti i znakovi superinfekcije (8).



Slika 2. Atopijski dermatitis u adolescentnoj dobi sa zahvaćanjem lica i vrata
Izvor: S. Peternel, Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka



Slika 3. Atopijski dermatitis u adolescentnoj dobi sa zahvaćanjem pregiba laktova
Izvor: S. Peternel, Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

4.2. AD u odraslih

U kroničnoj fazi atopijskog dermatitisa opisana su zadebljana područja kože u kožnim naborima na vratu, kopcima te kronični edem lica. Ovu bolest karakterizira kroničan ili kroničnorekurentni tijek s periodima remisije i egzacerbacije kožnih promjena uz pridruženi svrbež. Kod nekih bolesnika bolest pokazuje sezonski karakter s češćim pogoršanjima u proljeće i na jesen. Dugotrajan AD može uzrokovati značajnu psihičku traumu. Akutna pojava AD-a obilježena je intenzivnim svrbežom, papulama na eritematoznoj koži, te ekzorijacijama i seroznim eksudatom. Subakutne lezije se manifestiraju kao eritematozne i ljuskave papule, dok kronične promjene uključuju zadebljanje kože s naglašenim crtežom kože i fibroznim papulama i plakovima (Slika 4). U bolesnika često postoje sve tri faze kožnih promjena (8).



Slika 4. Atopijski dermatitis u odrasloj dobi s ekzoriranim fibroznim papulama i plakovima

Izvor: S. Peternel, Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

Komplikacije AD-a uključuju sekundarne bakterijske (stafilokokne, streptokokne), gljivične (trihofitija, kandidijaza) te virusne infekcije (bradavice, molluscum contagiosum, herpes simplex). Također, može doći do alergijskog kontaktnog dermatitisa zbog povećane sklonosti senzibilizaciji na kontaktne alergene poput nikla, sastojaka topikalnih pripravaka i drugih.

Intenzivan svrbež predstavlja glavnu karakteristiku AD-a. Štoviše, svrbež i grebanje su ključni faktori u razvoju tipičnih ekcematoznih lezija kod ovih bolesnika (8).

5. DIJAGNOZA ATOPIJSKOG DERMATITISA

Dijagnoza atopijskog dermatitisa postavlja se na temelju bolesnikove anamneze (osobne ili obiteljske), karakteristične kliničke slike i prisutnosti svrbeža kao neizostavnog simptoma bolesti. Prema kriterijima koje su postavili Hanifin i Rajka, dijagnoza atopijskog dermatitisa zahtijeva prisutnost najmanje tri od četiri glavna kriterija i tri od 23 manja kriterija. Glavni kriteriji uključuju svrbež, karakterističnu kliničku sliku ovisnu o dobi pacijenta (zahvaćanje pregiba ili lica u odraslih te ekstenzornih površina u dojenčadi), pozitivnu osobnu ili obiteljsku anamnezu za kožne i respiratorne alergije te kronični rekurentni tijek bolesti. Važni dijagnostički testovi uključuju određivanje serumskog IgE, čija je vrijednost povišena kod većine pacijenata (60-80%), kožne ubodne testove preosjetljivosti na inhalacijske i alimentarne alergene, te epikutani test ispitivanja preosjetljivosti na kontaktne alergene. Dodatni nalazi, poput prisutnosti eozinofila u nosnoj sluznici, eozinofilije u perifernoj krvi te specifičnih alergijskih testova poput vrijednosti specifičnog IgE na inhalatorne i alimentarne alergene, trebaju se razmotriti u ovisnosti o kliničkoj slici. Biopsija kožnih promjena je rijetko indicirana, a histološki nalaz uključuje spongiozu, akantozu, parakeratozu, perivaskularni infiltrat limfocita i histiocita uz prisutnost eozinofila u dermisu. (9).

6. PROCJENA TEŽINE ATOPIJSKOG DERMATITISA

Postoje mnogi alati za procjenu težine atopijskog dermatitisa, najčešće se koriste u kliničkim ispitivanjima, a rijetko se primjenjuju u kliničkoj praksi. Najčešće korišteni alati u kliničkoj praksi su SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) i EASI (Eczema Area and Severity Index). SCORAD je najbolje validirana skala za procjenu težine AD-a, uzimajući u obzir kliničke karakteristike (eritem, edem, iscjedak, ekzorijacije, lihenifikaciju, suhoću) te proširenost bolesti i prisustvo subjektivnih simptoma poput svrbeža i nesanice. EASI je modificirani indeks koji procjenjuje proširenost i težinu manifestacija bolesti (eritem, edem, ekzorijacije, lihenifikaciju). Ovi alati, osim što su korisni za standardiziranu procjenu težine bolesti u kliničkim ispitivanjima lijekova, pružaju i važne informacije o terapijskom odgovoru na liječenje, uključujući utjecaj na kvalitetu života bolesnika (10).

7. LIJEČENJE ATOPIJSKOG DERMATITISA

7.1. Edukacija pacijenta

Edukacija pacijenata je vrlo važna komponenta liječenja AD-a. Sustavni pregled devet randomiziranih kliničkih istraživanja (>2000 sudionika) sugerira da djeca i njihovi roditelji/skrbnici mogu imati koristi od edukacije koju pružaju multidisciplinarni timovi. U najvećem od ovih ispitivanja, koje je uključivalo 992 djece i adolescenata s AD-om i njihovih obitelji, uspoređen je šestotjedni obrazovni program bez dodatnih intervencija. Program se sastojao od dvosatnih tjednih sesija (pokrivajući medicinska, prehrambena i psihološka pitanja) koje je vodio multidisciplinarni tim dermatologa, pedijatar, psihologa i nutricionista. Nakon jedne godine, smanjenje simptoma atopijskog dermatitisa (prema SCORAD ocjeni) bilo je veće u intervencijskim skupinama u usporedbi s kontrolnim skupinama za sve dobne skupine (od 3 mjeseca do 18

godina). Također, kod pacijenata u dobi od 8 do 12 godina zabilježena su poboljšanja u subjektivnoj procjeni simptoma, intenzitetu svrbeža i psihičkom stanju (11).

7.2. Hidratacija kože

Emolijensi su kozmetički proizvodi u obliku losiona, krema i masti koji se koriste za vlaženje i sprječavanje isušivanja kože. Ovisno o fazi upale, mogu se koristiti emolijensi s prevagom hidrofilnih ili lipofilnih sastojaka (npr. vazelin, glicerol, urea, ceramidi). Ovi proizvodi su najučinkovitiji kada se nanose odmah nakon kupanja. Što se tiče kupanja, nije u potpunosti razjašnjeno koji je bolji izbor između tuševa i kupki za održavanje hidratacije kože kod osoba s ekcemom. Mlake kupke ili tuševi mogu pomoći u hidrataciji i smanjivanju svrbeža privremeno. Preporučuje se korištenje blagog sapuna bez mirisa ili sredstva za čišćenje bez sapuna (sindeta) umjereno. Važno je odmah nakon kupanja nanijeti emolijens kako bi se spriječilo isušivanje kože uslijed isparavanja vode. Ključno je izbjegavati vruće ili duge kupke i tuširanja, jer mogu dodatno isušiti kožu. U nekim situacijama mogu se preporučiti kupke s razrijeđenom otopinom hipokloritne kiseline kako bi se smanjila prisutnost bakterija na koži koje mogu pogoršati simptome. Takve kupke se obično preporučuju dva puta tjedno i treba ih popratiti primjenom emolijensa nakon kupanja (12).

7.3. Lokalna terapija

Lokalno se primjenjuju pripravci koji sadrže ureju, omega-masne kiseline, lipide, cink i bakar. Lokalno liječenje se prilagođava stadiju bolesti: u akutnoj fazi koriste se neutralne kreme i baze (hidrofilne kreme - emulzije ulja/vode). U subakutnoj fazi primjenjuju se blage antiflogističke kreme i paste, dok se u kroničnoj fazi koriste masti s većim udjelom ulja. Za tretman hiperkeratoza

i ragada koriste se keratolitici poput salicilne kiseline i rehidrirajuće masti s ureom, primjenom okluzivne tehnike tijekom 4-12 sati. Za vlažne i macerirane lezije preporučuju se oblozi s vodenoalkoholnim otopinama, ili cinkovom pastom. Uljne kupke su korisne za sve stadije bolesti, a u recidivu ekcema koriste se i lokalni kortikosteroidni pripravci, koji su i dalje ključni u liječenju bolesnika s AD-om, dok se lokalni imunomodulatori poput takrolimusa (0,03% ili 0,1%) posebno preporučuju za intertriginozna područja i kožu lica (8). Posljednji se mogu primjenjivati i prokativno, odnosno 2 odvojena dana u tjednu u fazama remisije dermatitisa, kako bi se odgodila pojava i umanjila težina recidiva.

7.4. Simptomatsko liječenje

Simptomatsko liječenje atopijskog dermatitisa uključuje uporabu različitih pripravaka. U kliničkoj praksi se relativno često, s ciljem umanjenja svrbeža, koriste antihistaminici (antagonisti H1 receptora) kao što su levocetirizin, desloratadin, bilastin. Fototerapija također može biti vrlo korisna kao dodatna terapija koja umanjuje svrbež. Infekcije kože uzrokovane bakterijom *S. aureus* česte su kod bolesnika s atopijskim dermatitisom, što rezultira pojavom vlažnih promjena na koži, pustula i krusti. Stoga je često potrebna oralna primjena antibiotika, najčešće cefalosporina. Za lokalizirane bakterijske promjene koriste se lokalni antibiotici, poput mupirocina. Za eliminaciju kvasaca *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*) koristi se ketokonazol šampon ili mikonazol, a u slučaju proširenih herpetičnih infekcija sustavni aciklovir ili valaciklovir (8).

7.5. Konvencionalni imunosupresivni lijekovi

7.5.1. Metotreksat

Izvorno je metotreksat (MTX) razvijen kao kemoterapijski lijek protiv mijeloproliferativnih bolesti poput akutne leukemije i limfoma. Niske doze MTX-a, odnosno 1/100 doze korištene u kemoterapiji koriste se u liječenju različitih upalnih i imunoloških bolesti. Protuupalni mehanizam MTX-a posredovan je adenzinskim putovima kao i supresijom aktivacije T stanica putem inhibicije sinteze DNA i RNA. Također je dokazano da MTX pokazuje protuupalnu aktivnost smanjenjem razine leukotriena B4 (LTB4) i 5-lipoksigenaze (5-LO) u neutrofilima i drugim krvnim stanicama, posebno kod reumatoidnog poliartritisa. Brojna ispitivanja pokazuju da je MTX dobar lijek za kontrolu umjereno teškog do teškog atopijskog dermatitisa kod djece i odraslih. Istraživanje od 102 ispitanika pokazalo je da je primjena MTX-a u relativno niskim dozama rezultirala postizanjem stabilnog statusa AD-a, i njegovim održavanjem nakon prekida liječenja. Šesnaest pacijenata (25,8%, 16/62) ostalo je stabilno tijekom najmanje tri mjeseca bez uzimanja MTX-a, a srednje razdoblje stabilnosti bilo je $20,0 \pm 10,4$ mjeseca. Kod većine bolesnika s AD-om ipak dolazi do pogoršanja kliničke slike kada se sustavna terapija obustavi (rebound fenomen) (13).

Metotreksat se primjenjuje jednom tjedno u početnoj dozi od 5–15 mg kod odraslih bolesnika te u rasponu između 0,2 i 0,3 mg/kg tjedno kod djece, s maksimalnom dozom od 0,5 mg/kg tjedno za djecu. Lijek se općenito dobro podnosi, iako su moguće blage gastrointestinalne smetnje poput mučnine. Rjeđe se javljaju teže nuspojave poput mijelotoksičnosti, plućne fibroze i hepatotoksičnosti. U slučaju izraženijih gastrointestinalnih

tegoba, može se razmotriti terapija metotreksatom u obliku supkutanih injekcija. Očekivani početak djelovanja metotreksata je 8 do 12 tjedana nakon početka primjene lijeka (14).

7.5.2. Azatioprin

Azatioprin je neaktivni predlijek 6-merkaptopurina (6-MP) koji djeluje kao antagonist purina, ali mu je za imunosupresiju potreban unos u stanicu i unutarstanični anabolizam za pretvorbu u tiogvaninske nukleotide. Tiogvaninski nukleotidi i drugi metaboliti (npr. 6-metilmerkaptopurinski ribonukleotidi) inhibiraju *de novo* sintezu purina i interkonverziju purinskih nukleotida. Tiogvaninski nukleotidi također se ugrađuju u nukleinske kiseline, a to pridonosi imunosupresivnim učincima lijeka (15).

Kod odraslih osoba preporučuje se početi s dozom od 50 mg dnevno. Ako nema nuspojava, dozu treba postupno povećavati na 2 do 3 mg/kg tjelesne težine dnevno. Kod djece se preporučuje započeti s dozom od 0,5 mg/kg tjelesne težine dnevno. Potom, svakih 7 dana dozu treba povećati za dodatnih 0,5 mg/kg tjelesne težine dnevno sve dok se ne postigne dnevna doza od 1 do 3 mg/kg tjelesne težine. Važno je uzeti u obzir individualnu podnošljivost i aktivnost enzima tiopurin metil-transferaze (TPMT), koja se mjeri prije početka terapije azatioprinom (14). Glavni štetni učinak azatioprina jest supresija koštane srži, koja se obično očituje kao leukopenija, iako mogu nastati i anemija i trombocitopenija. Kožni osipi, vrućica, mučnina, povraćanje, katkad i proljev, pojavljuju se povremeno, uglavnom pri uzimanju većih doza. Osim toga, može nastupiti hepatitis (15).

7.5.3. Mikofenolat mofetil

MMF djeluje inhibicijom inozin monofosfat dehidrogenaze, što blokira sintezu *de novo* guanin nukleotida. Za B i T limfocite, koji nemaju mehanizme za skupljanje purina, ovim se putem učinkovito inhibira sinteza DNA, postižući imunosupresiju (16).

Doza MMF za AD varira u širokom rasponu od 0,5 do 3 g dnevno (obično 1–2 g dnevno), podijeljeno u dvije dnevne doze, te se uzima oralno u obliku suspenzije, kapsula ili tableta. Za djecu se preporučuje doza od 20 do 50 mg/kg/dan. Najčešće nuspojave uključuju mučninu, povraćanje, grčeve u trbuhu, glavobolju i umor. Kod žena reproduktivne dobi potrebno je uvođenje kontracepcije. Očekivani početak djelovanja mikofenolat-mofetila je 8 do 12 tjedana nakon početka uzimanja lijeka (14).

7.5.4. Ciklosporin A

Ciklosporin je imunosupresivni lijek prvog izbora za djecu i adolescente s refraktornim AD-om za koje su dupilumab te drugi odobreni sistemski lijekovi i fototerapija nedostupni, nepoželjni ili neučinkoviti. Ciklosporin ima brzi početak djelovanja, a njegovi se učinci mogu primijetiti u prvih nekoliko tjedana liječenja. Ciklosporin se daje u dozi od 3 do 5 mg/kg/dan u dvije podijeljene doze tijekom dva do četiri mjeseca. Doza se zatim može postupno smanjivati tijekom nekoliko mjeseci (npr. za 1 mg/kg/dan svakih jedan do tri mjeseca) i prekinuti kada se postigne stabilno poboljšanje. Nakon toga, intermitentna terapija s 3 mg/kg ili 5 mg/kg dnevno koja se daje dva puta tjedno može biti opcija za sprječavanje recidiva uz smanjenje toksičnosti. Tijekom liječenja mora se pratiti funkcija bubrega i jetre. Štetni učinci uključuju nefrotoksičnost, hepatotoksičnost, hipertenziju, hipertriozu, povećan rizik od infekcije i malignosti. Kontrolirano ispitivanje iz 2023.

god. uspoređivalo je oralni ciklosporin u dozi 4 mg/kg/dan i oralni metotreksat 0,4 mg/kg/tjedan tijekom 36 tjedana u 103 djece u dobi od 2 do 16 godina s teškim AD-om (bodovanje atopijskog dermatitisa [SCORAD] indeks ≥ 30 i neadekvatan odgovor na lokalno liječenje, bez prethodne izloženosti sistemskim imunosupresivima ili biološkim lijekovima). U 12. tjednu, pacijenti koji su bili u skupini koja je primala ciklosporin doživjeli su veće poboljšanje SCORAD-a u odnosu na početnu vrijednost, u usporedbi s onima u skupini koja je primala MTX. Međutim, nije bilo razlike između dva lijeka u 36. tjednu. Nakon prekida liječenja, pogoršanja su bila češća u skupini koja je primala ciklosporin. Najčešće nuspojave bile su pogoršanje AD-a (43%), glavobolja (27%) i abnormalna stopa glomerularne filtracije (27,5%) u skupini koja je primala ciklosporin, te mučnina (43%), pogoršanje AD (29%) i umor (23%) u skupini koja je primala MTX oralno (17).

8. NOVE I NADOLAZEĆE METODE LIJEČENJA

8.1. Biološka terapija

Trenutno se u liječenju AD-a koristi nekoliko bioloških lijekova. Biološka terapija s najsnažnijim dokazima o učinkovitosti i dugoročnoj sigurnosti liječenja AD uključuje dupilumab te tralokinumab (11, 13). Lebrikizumab, nemolizumab, eblasakimab i ciljani biološki lijekovi OX40/OX40L procjenjuju se za liječenje AD-a u kliničkim ispitivanjima. Lebrikizumab je odobren u Europi (2023.), Ujedinjenom Kraljevstvu (2023.) i Japanu (2024.) za liječenje odraslih i adolescenata ≥ 12 godina s umjereno teškim do teškim AD-om (18).

8.1.1. Dupilumab

U ožujku 2017. u SAD-u je odobren dupilumab kao prva linija terapije za srednje teški i teški oblik AD-a kod odraslih, potom za djecu i adolescente od 12 do 18 godina, a u studenom 2020.

godine za liječenje teškog AD-a u djece u dobi od 6 do 11 godina (19). Dupilumab, monoklonsko protutijelo, namijenjen je dugotrajnoj uporabi, a može se davati s ili bez lokalnih kortikosteroida. Osobe s AD-om proizvode povećane količine IL-4 i IL-13. Dupilumab inhibira signaliziranje posredovano ovim citokinima blokiranjem njihovih receptora vezujući se na alfa podjedinicu receptora za IL-4, koja je ujedno sastavni dio receptora za IL-13. Preporučuje se početna udarna doza dupilumaba od 600 mg, koja se daje supkutano kao dvije injekcije od 300 mg na različitim mjestima. Nakon toga slijedi doza od 300 mg koja se daje svaka dva tjedna. Maksimalne koncentracije u serumu postižu se unutar 3-7 dana od injekcije. U istraživanju od 2119 ispitanika, kod 36-39% bolesnika s umjereno teškim do teškim dermatitisom lezije su nestale nakon 16 tjedana liječenja dupilumabom. Uočeno je minimalno dodatne koristi od dodavanja lokalnih kortikosteroida liječenju dupilumabom. Najčešće nuspojave liječenja dupilumabom uključivale su reakcije na mjestu injiciranja (9,6-15,9%), alergijski konjunktivitis (3-7%), bakterijski konjunktivitis (0,9-1,9%), blefaritis (0,4-4,5%), oralni herpes (2,5-3,8%), svrbež oka (0,4-2,9%) i suhoću oka (0,21,8%) (20). Za dupilumab u indikaciji AD-a se u Hrvatskoj čeka odobrenje od HZZO-a (14).

8.1.2. Tralokinumab

Tralokinumab, potpuno ljudsko IgG4 monoklonsko protutijelo, specifično se veže visokim afinitetom za IL-13, sprječavajući interakciju s receptorom i naknadno signaliziranje. U fazi II kliničkog ispitivanja, tralokinumab je pružio rano i trajno poboljšanje znakova i simptoma bolesti kod odraslih bolesnika s umjereno teškim do teškim AD-om. U kliničkom ispitivanju faze III, u 16. tjednu liječenja, više pacijenata koji su primali tralokinumab u odnosu na placebo je postiglo potpunu ili gotovo potpunu remisiju: 15,8% naspram 7,1% u ECZTRA 1 i 22,2% u odnosu na 10,9% u ECZTRA 2 studiji te 75% poboljšanja u EASI indeksu: 25,0 % u odnosu na 12,7% i 33,2% u odnosu

na 11,4% (21). Pritom su primijećena rana poboljšanja svrbeža, poremećaja spavanja, dermatološkog indeksa kvalitete života, i SCORAD indeksa. Većina onih koji su odgovorili na tralokinumab u 16. tjednu zadržali su odgovor do 52. tjedna uz nastavak liječenja tralokinumabom. Većina nuspojava nije bila ozbiljna, većina je nestala ili se povukla do kraja razdoblja liječenja, tek nekoliko pacijenata je imalo nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja. Najučestalije prijavljene nuspojave bile su infekcije gornjih dišnih puteva (uglavnom prijavljene kao obična prehlada) i konjunktivitis. (21). EMA (engl. European Medicines Agency) je odobrila tralokinumab u indikaciji AD-a u lipnju 2021., u dozi od 150 mg u obliku supkutanih injekcija, za primjenu svaka dva tjedna u liječenju umjereno teškog do teškog AD-a u odraslih bolesnika koji su kandidati za sustavnu terapiju. Tralokinumab nije odobren od HZZO-a za liječenje AD-a (14).

8.1.3. Lebrikizumab

Lebrikizumab (LEB), monoklonsko protutijelo visokog afiniteta usmjereno na IL-13, pokazalo je učinkovitost i sigurnost u bolesnika s umjereno teškim do teškim AD tijekom 16 tjedana monoterapije u ispitivanju faze IIb te 52-tjedna ispitivanja faze III. U ovom kliničkom ispitivanju, liječenje s LEB+TCS naspram placebo+TCS postiglo je statistički značajna poboljšanja u znakovima i simptomima AD-a kod adolescenata i odraslih. U 16. tjednu, potpunu ili gotovo potpunu remisiju postiglo je 41,2% pacijenata u skupini LEB+TCS naspram 22,1% u skupini placebo+TCS; odgovarajući udjeli pacijenata koji su postigli 75% poboljšanje u EASI indeksu bili su 69,5% naspram 42,2%. Većina nuspojava nastalih tijekom liječenja nisu bile ozbiljne i nisu dovele do prekida liječenja, a u skupini LEB+TCS uključivali su konjunktivitis (4,8%), glavobolju (4,8%), hipertenziju (2,8%), reakcije na mjestu injiciranja (2,8%) i herpes infekcije (3,4%) (22).

8.1.4. Eblasakimab

Eblasakimab je humano monoklonsko IgG4 protutijelo usmjereno protiv alfa-1 podjedinice receptora za IL-13 koje se procjenjuje u fazi 2b kliničkih ispitivanja za liječenje umjereno teškog do teškog AD kod odraslih pacijenata (11). Doze lijeka koje se ispituju su 600 mg svaka 4 tjedna, 400 mg svaka 2 tjedna i 300 mg svaka 2 tjedna. DOsadašnji rezultati ukazuju na brzi početak djelovanja u prvih nekoliko tjedana liječenja, sa statistički značajnim poboljšanjem EASI indeksa u četvrtom tjednu liječenja. Eblasakimab se općenito dobro podnosio u svim dozama, s niskim stopama konjunktivitisa i reakcija na mjestu injekcije.

8.1.5. Nemolizumab

Nemolizumab je humano monoklonsko protutijelo usmjereno protiv receptora IL-31, citokina za kojeg je poznato da je povezan sa svrbežom putem aktivacije receptora IL-31. Nekoliko istraživanja pokazuje da nemolizumab može biti učinkovit u kontroli svrbeža povezanog s AD-om (23). U 12-tjednom, nasumičnom kontroliranom ispitivanju faze II, procijenjena je učinkovitost nemolizumaba za liječenje odraslih bolesnika s umjereno teškim do teškim AD-om koji nije kontroliran lokalnim kortikosteroidima ili lokalnim inhibitorima kalcineurina. U ovom istraživanju, nakon 12 tjedana, svrbež se smanjio za 44, 60 i 63% u skupinama koje su primale 0.1, 0.5 odnosno 2 mg/kg nemolizumaba, prema 21% u skupini koja je primala placebo. Tjelesna površina zahvaćena AD-om smanjila se za 8, 20 i 19% u skupinama koje su primale 0.1, 0.5 odnosno 2 mg/kg, u usporedbi sa 16% u skupini koja je primala placebo. Nuspojave su se pojavile u otprilike 70% bolesnika u svim ispitivanim skupinama i općenito su bile blage, a najčešće su bile egzacerbacije AD-a i infekcije dišnog sustava (24). Učinkovitost nemolizumaba u smanjenju svrbeža povezanog s AD-om potvrđena je u naknadnom japanskom ispitivanju koje je uključivalo

215 pacijenata u dobi od 13 godina ili starijih s AD-om i umjerenim do jakim svrbežom. Bolesnici su primali supkutano nemolizumab u dozi od 60 mg ili placebo svaka 4 tjedna tijekom 16 tjedana te topikalnu terapiju za AD (npr. lokalne glukokortikoide, lokalne inhibitore kalcineurina). U 16. tjednu, srednja vrijednost vizualne analogne ljestvice svrbeža smanjena je za 43% u skupini koja je primala nemolizumab u usporedbi s 21% u skupini koja je primala placebo. Nuspojave su se pojavile u 71% bolesnika u obje skupine i općenito su bile blage. Iako se čini da je nemolizumab obećavajuće sredstvo za liječenje svrbeža povezanog s AD-om i prekid ciklusa svrbež-češanje, potrebna su veća te dugotrajnija ispitivanja kako bi se procijenila njegova dugoročna učinkovitost i sigurnost (25).

8.1.6. Sredstva koja ciljaju OX40/OX40L

Sredstva koja se vežu na OX40, kostimulacijski receptor na aktiviranim T stanicama (telazorlimab i rocatinlimab) ili na ligand OX40 (amlitelimab) procijenjena su u istraživanjima faze II kod odraslih bolesnika s obećavajućim rezultatima. Amlitelimab je potencijalno prvo u klasi potpuno ljudsko necitotoksično monoklonsko protutijelo koje blokira OX40-OX40L interakcije. Na temelju farmakodinamičkih opažanja iz studije faze I na zdravim dobrovoljcima, amlitelimab je pokazao potencijal kao novi lijek u imunološki posredovanim poremećajima. Istraživanje faze IIa provedeno na 20 pacijenata s umjereno teškim do teškim AD-om pokazalo je da je liječenje amlitelimabom rezultiralo trajnim i klinički značajnim poboljšanjem znakova i simptoma AD-a. Amlitelimab se primjenjuje intravenski svaka 4 tjedna kao monoterapija. Ovi podaci sugeriraju da ciljana modulacija odgovora T-stanica putem utjecaja na kostimulatornu signalizaciju može dovesti do značajnog poboljšanja simptoma i trajne remisije u atopijskom dermatitisu (26).

8.2. Inhibitori Janus kinaza

Napredak u razumijevanju ključne uloge signalizacije JAK-STAT putem u brojnim patološkim stanjima rezultirao je sve većom primjenom JAK inhibitora (27).

Janus kinaze (JAK) su unutarstanični enzimi koji prenose signale nastale interakcijom citokina ili faktora rasta s receptorima na staničnoj membrani, čime reguliraju procese hematopoeze i funkciju imunoloških stanica. JAK-ovi fosforiliraju i aktiviraju STAT-ove, koji moduliraju unutarstaničnu aktivnost, uključujući ekspresiju gena. Djelovanje JAK inhibitora započinje vrlo brzo, unutar nekoliko dana, no simptomi se ubrzo vraćaju nakon prestanka uzimanja lijeka (14).

8.2.1. Abrocitinib

Abrocitinib je oralni selektivni inhibitor Janus kinaze 1 (JAK1) odobren u Europi, Sjedinjenim Američkim Državama i Japanu za liječenje umjereno teškog do teškog AD-a u odraslih čija se bolest ne može kontrolirati drugim sistemskim terapijama (uključujući biološke) ili kada primjena tih terapija nije indicirana. U Sjedinjenim Američkim Državama abrocitinib je odobren i za djecu ≥ 12 godina. U istraživanju provedenom na 201 bolesniku, oralni abrocitinib u dozama od 200 mg ili 100 mg značajno je poboljšao znakove i simptome AD-a u usporedbi s placebom kod adolescenata i odraslih. Klinički odgovor bio je zabilježen već u drugom tjednu liječenja i održan do 12. tjedna, neovisno o dobi pacijenata. Abrocitinib je bio dobro podnošen s niskom incidencijom ozbiljnih nuspojava, prekida liječenja i ozbiljnih infekcija u usporedbi s placebom. Mučnina je bila prolazna, dovodeći do prekida liječenja kod jednog pacijenta u dozi od 200 mg. Nije bilo značajnih promjena u razini hemoglobina, neutrofila ili limfocita. Smanjenje broja trombocita opaženo je u 4. tjednu, stabilizirajući se do 12. tjedna bez posljedica. Pacijenti s

trombocitopenijom, koagulopatijom ili disfunkcijom trombocita bili su isključeni iz istraživanja. Mehanizam promjene broja trombocita kod abrocitiniba nije poznat. Abrocitinib je značajno smanjio svrbež u usporedbi s placebom unutar 24 sata od početka liječenja i kroz 12 tjedana, poboljšavajući kvalitetu života. Ovaj učinak može biti rezultat smanjenja upale i/ili izravne inhibicije JAK1 signalizacije pruritogenih citokina (28).

8.2.2. Upadacitinib

Upadacitinib je oralni selektivni JAK1-inhibitor koji je EMA odobrila u kolovozu 2021. za liječenje umjereno teškog do teškog AD-a u djece starije od 12 godina, adolescenata i odraslih bolesnika koji su kandidati za sustavnu terapiju. Odobren je u dvije doze od 15 mg i 30 mg i u obliku je peroralnog pripravka. Preporučena doza za liječenje AD-a je 30 mg dnevno. Doza od 15 mg dnevno preporučuje se za bolesnike u dobi od ≥ 65 godina i adolescente tjelesne težine najmanje 30 kg. Upadacitinib značajno i brzo (već od prvog tjedna) dovodi do poboljšanja znakova i simptoma AD-a (14). Kronični svrbež također je izravno posredovan neuronskom JAK1 signalizacijom (29). Češće nuspojave bile su infekcije gornjih dišnih putova, herpes zoster, akne, povećanje kreatin kinaze u krvi, dok su rjeđe bile mučnina i trombocitopenija pa je stoga potrebno laboratorijsko praćenje prije uvođenja i tijekom same terapije (14).

8.2.3. Baricitinib

Baricitinib je oralni selektivni JAK1/2 inhibitor koji je odobren u Europi za odrasle s AD-om, ali ne i u Sjedinjenim Američkim Državama u kojima je odobren samo za odrasle s teškom alopecijom areatom. Iako je dovršeno više studija faze 3 na odraslim bolesnicima s AD-om, samo jedno ispitivanje faze 3 provedeno je na djeci. U ovom istraživanju, 483 djece u dobi od 2 do <18 godina

nasumično su uzimala oralnu dozu baricitiniba jednom dnevno (1 mg, 2 mg ili 4 mg) ili placebo zajedno s TCS. Nakon 16 tjedana, više pacijenata u skupini koja je primala 4 mg baricitiniba postiglo je potpunu ili gotovo potpunu remisiju ("čistu" ili "gotovo čistu" kožu) u usporedbi s placebo. Nuspojave su bile blage ili umjerene, uključujući bol u trbuhu, akne i glavobolju (30). U dva 16-tjedna ispitivanja faze III na odraslima, više pacijenata liječenih baricitinibom u dozi od 2 i 4 mg kao monoterapiji postiglo je "čistu" ili "gotovo čistu" kožu u usporedbi s placebo (31). Učestalije nuspojave bile su nazofaringitis i glavobolja. U 52-tjednom produženom istraživanju, baricitinib je pokazao dugotrajnu učinkovitost kod odraslih s AD-om (32).

8.2.4. Lokalni inhibitori Janus Kinaza

8.2.4.1. Ruxolitinib

Ruxolitinib je JAK1/2 inhibitor koji je FDA odobrila u rujnu 2021. za kratkotrajno liječenje blagog do umjereno teškog AD-a u imunokompetentnih pacijenata starijih od 12 godina, kod kojih bolest nije kontrolirana topičkim lijekovima. Nanosi se dva puta dnevno na zahvaćena područja kože, pri čemu površina primjene ne smije prelaziti 20% tjelesne površine, a maksimalna doza je 60 g tjedno ili 100 g u dva tjedna. Evaluiran je u dva osmotjedna, nasumična istraživanja faze III. U oba istraživanja, više pacijenata postiglo je primarni cilj potpune ili gotovo potpune remisije ("čistu" ili "gotovo čistu" kožu) u usporedbi s placebo grupom. Također su postigli 75% smanjenje EASI indeksa i klinički značajno smanjenje svrbeža. Nuspojave su uključivale peckanje i svrbež na mjestu aplikacije, infekcije gornjih dišnih puteva i glavobolju (11). Iako se čini obećavajućim za kratkotrajno liječenje AD-a, nedostaju podaci o dugoročnoj sigurnosti i potencijalnim nuspojavama zbog sistemske apsorpcije. Naime, postoji upozorenje o potencijalnim ozbiljnim

infekcijama, velikim kardiovaskularnim događajima, trombozi, malignitetima i smrtnosti, slično kao kod oralnih JAK inhibitora (33).

8.2.4.2. Delgocitinib

Delgocitinib je lokalni JAK inhibitor koji je odobren u Japanu (kao 0,5% mast) za odrasle pacijente s AD-om. U četverotjednom nasumičnom ispitivanju, 137 pacijenata u dobi od 2 do 15 godina (od kojih je polovica imala umjeren AD) koristilo je delgocitinib 0,25%. Prosječna postotna promjena na temelju EASI bila je 39%. Poboljšanje kliničke slike bilo je održano i u produžetku ispitivanja s primjenom lijeka do 52. tjedna (34).

Slični rezultati dobiveni su u japanskom ispitivanju koje je uključivalo 158 pacijenata u dobi od 16 godina ili starijih s umjerenom teškim ili teškim AD-om kojima je dodijeljeno četverotjedno liječenje delgocitinibom (0,5% mašču), gdje je uočeno 40% poboljšanje (35).

8.3. Crisaborole

Crisaborole je topički inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4) odobren od strane FDA za liječenje blagog do umjerenom teškog AD kod odraslih i djece starije od tri mjeseca (36). Crisaborole, u obliku 2% masti, nanosi se dva puta dnevno na zahvaćena područja. U fazi III ispitivanja, crisaborole je pokazao značajno poboljšanje u liječenju AD-a u usporedbi s placebo, s većim brojem pacijenata koji su postigli potpunu remisiju. Dugotrajno istraživanje je pokazalo da je crisaborole siguran za kontinuiranu upotrebu (37). Najčešće nuspojave uključuju žarenje i peckanje na mjestu primjene, što može smanjiti suradljivost pacijenata. Sustavna izloženost je ograničena čak i nakon maksimalne uporabe. Hlađenje tube s lijekom ili razrjeđivanje crisaborola može pomoći u smanjenju nuspojava na mjestu primjene (38).

8.4. Eksperimentalne lokalne terapije

Nekoliko lokalnih terapija je u kliničkim ispitivanjima za liječenje AD.

8.4.1. Roflumilast

Roflumilast je lokalni PDE4 inhibitor koji se pokazao učinkovitijim od crisaborola, uz minimalne nuspojave poput peckanja ili pečenja. U kliničkom ispitivanju faze III, koje je trajalo četiri tjedna i bilo je nasumično kontrolirano, roflumilast 0,15% krema primijenjena jednom dnevno kod pacijenata starijih od 6 godina pokazala je vrlo dobre rezultate. Značajno veći broj pacijenata koji su koristili roflumilast postigao primarni ishod potpune ili gotovo potpune remisije ("čistu" ili "gotovo čistu" kožu), uz poboljšanje od 32% u usporedbi s kontrolnom skupinom (39).

8.4.2. Difamilast

Difamilast je selektivni lokalni PDE4 inhibitor. U nasumičnom kliničkom istraživanju, 251 dijete s prosječnom dobi od 7 godina i blagim do umjereno teškim AD-om bilo je dodijeljeno liječenju difamilastom u koncentraciji od 0,3% ili 1% masti ili nosačem, dva puta dnevno. Nakon 4 tjedna, značajno više pacijenata u skupinama koje su primale difamilast postiglo je "čistu" ili "gotovo čistu" kožu, u usporedbi s kontrolnom skupinom (45% i 47% u odnosu na 18%). Nuspojave su bile slične učestalosti u svim skupinama i uključivale su nazofaringitis, impetigo i pogoršanje AD-a (40). U drugom ispitivanju koje je uključilo 364 pacijenta u dobi od 15 do 70 godina, više pacijenata u skupini koja je primala difamilast 1% mast postiglo je primarni ishod "čiste" ili "gotovo čiste" kože nakon 4 tjedna (41%). Rezultati ovih studija sugeriraju da difamilast može biti učinkovita opcija za liječenje blagog do umjereno teškog AD s povoljnim profilom nuspojava.

8.4.3. Tapinarof

Tapinarof (poznat i kao benvitimod) je agonist receptora aril ugljikovodika za koji se pokazalo da poboljšava funkciju epidermalne barijere, smanjuje upalu i smanjuje svrbež. U fazi II ispitivanja za određivanje doze kod pacijenata u dobi od 12 do 65 godina s AD-om, više pacijenata koji su primali tapinarof 1% kremu dva puta dnevno postiglo je "čistu" ili "gotovo čistu" kožu u 12. tjednu uz poboljšanje simptoma od 53% (42). Slični rezultati su viđeni u kasnijoj fazi IIb ispitivanja u adolescenata i odraslih s AD-om (43). Lokalne formulacije roflumilasta i tapinarofa odobrila je FDA 2022.godine i za liječenje plak psorijaze (11).

8.4.4. Brepocitinib

Brepocitinib je inhibitor tirozin kinaze (TYK) 2 i JAK1. Topikalna formulacija brepocitiniba 0.1, 0.3, 1 ili 3% primijenjena jednom ili dva puta dnevno procijenjena je u šestotjednom ispitivanju faze IIb na 292 adolescenata i odraslih s blagim ili umjereno teškim AD-om. Nakon 6 tjedana, pacijenti u skupinama koje su primale brepocitinib 1% imali su veći srednji postotak smanjenja EASI indeksa u odnosu na početnu vrijednost. Nuspojave su se pojavile u 34% pacijenata, a najčešće su bile nazofaringitis i pogoršanje AD-a. Razine brepocitiniba u plazmi općenito su bile niske, ali su pokazivale povećanje ovisno o dozi (44).

8.4.5. Bakterioterapija

Bakterioterapija korištenjem komenzalnog organizma *Staphylococcus hominis* A9 (ShA9) izoliranog iz zdrave ljudske kože ispitivana je kao lokalna terapija za AD. ShA9 ubija *S. aureus* i inhibira ekspresiju stafilokoknog proupalnog toksina. U fazi I kliničkog ispitivanja, primjena lokalnog preparata ShA9 na kožu podlaktice 54 odrasle osobe sa *S. aureus* pozitivnim AD-om

tijekom jednog tjedna pokazala se sigurnom i rezultirala je značajnim smanjenjem gustoće *S. aureusa* (45).

9. RASPRAVA

Liječenje atopijskog dermatitisa uključuje različite pristupe usmjerene na smanjenje simptoma, prevenciju pogoršanja i poboljšanje kvalitete života pacijenata. Edukacija pacijenata i njihovih obitelji ključna je komponenta u kontroli AD-a, a strukturirani edukacijski programi, vođeni multidisciplinarnim timovima, pokazali su se korisnima u smanjenju težine bolesti i poboljšanju emocionalnog suočavanja, posebno kod djece i adolescenata. Ovi programi pružaju informacije o medicinskim, prehrambenim i psihološkim aspektima bolesti, što omogućuje bolje razumijevanje i samopomoć pacijenata.

Hidratacija kože ključna je u terapiji AD-a. Emolijensi igraju važnu ulogu u očuvanju hidratacije i prevenciji isušivanja kože. Kupke ili tuševi s blagim sredstvima za čišćenje također mogu pomoći u ovlaživanju kože i smanjenju svrbeža. Lokalna terapija AD-a uključuje različite pripravke s aktivnim sastojcima. Ovisno o stadiju bolesti, koriste se različiti preparati, uključujući lokalne kortikosteroide, imunomodulatore, antiseptike i antibiotike.

Simptomatsko liječenje AD-a uključuje primjenu antihistaminika za smanjenje svrbeža te fototerapiju. U situacijama kada su simptomi izrazito teški i rezistentni na druge terapije, primjenjuju se sistemski imunosupresivi ili moderni lijekovi iz skupine JAK inhibitora ili bioloških lijekova. Ovaj sveobuhvatan terapijski pristup AD-u naglašava važnost individualizacije tretmana prema težini bolesti i potrebama svakog pacijenta.

Rasprava o novim i nadolazećim metodama liječenja AD-a uključuje pregled biološke terapije, koja se pokazala izuzetno učinkovitom u kontroliranju simptoma bolesti. Biološki lijekovi poput dupilumaba, tralokinumaba, lebrikizumaba, eblasakimaba i nemolizumaba predstavljaju inovativne pristupe koji ciljaju specifične dijelove imunološkog sustava, kao što su interleukini ili njihovi receptori. Dupilumab, prvi odobreni biološki lijek za AD, pokazao je dugoročnu učinkovitost u smanjenju simptoma bolesti i poboljšanju kvalitete života pacijenata. Tralokinumab, lebrikizumab, eblasakimab i nemolizumab također su potencijalno obećavajuće opcije koje se trenutno procjenjuju u kliničkim ispitivanjima.

Biološka terapija predstavlja inovativan i obećavajući pristup u liječenju AD-a, pružajući mogućnost personaliziranog pristupa liječenju i potencijalno poboljšavajući kvalitetu života pacijenata s ovom kroničnom kožnom bolešću. Ova nova terapijska sredstva omogućuju ciljanje specifičnih patofizioloških procesa u AD-u, što može dovesti do bolje kontrole simptoma i smanjenja potrebe za sistemskim kortikosteroidima ili drugim imunosupresivnim lijekovima. Biološka terapija može pružiti dugoročnu remisiju bolesti kod određenih pacijenata. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjela dugoročna učinkovitost i sigurnost ovih lijekova, kao i njihov potencijalni utjecaj na različite aspekte AD-a, uključujući svrbež, upalu i kožnu barijeru. Također je važno razmotriti ekonomske aspekte ovih terapija i njihovu dostupnost pacijentima diljem svijeta. Istraživanja novih terapija za AD donose nadu za najteže pacijente s AD-om. Primjerice, lijekovi koji ciljaju OX40/OX40L interakciju, poput amlitelimaba, pokazuju obećavajuće rezultate u kliničkim studijama faze 2.

Lijekovi iz skupine sustavnih JAK inhibitora (abrocitinib, upadacitinib i baricitinib) predstavljaju novu klasu lijekova koji iznimno brzo ublažavaju simptome AD-a. Lokalni JAK inhibitori, kao što su

ruxolitinib i delgocitinib, također su pokazali obećavajuće rezultate u poboljšanju simptoma AD-a. Crisaborole, topički PDE4 inhibitor, nameće se kao sigurna i učinkovita opcija za liječenje blagog do umjereno teškog AD-a. Eksperimentalne terapije, poput roflumilasta, difamilasta, tapinarofa i brepocitiniba, pokazuju potencijal u smanjenju simptoma AD-a, ali daljnja istraživanja su potrebna kako bi se potvrdila njihova dugoročna sigurnost i učinkovitost. Sveukupno, napori u istraživanju novih terapija otvaraju nove mogućnosti za pacijente koji se bore s AD-om.

10. ZAKLJUČAK

Liječenje atopijskog dermatitisa usmjereno je na povlačenje vidljivih kožnih promjena, ublažavanje kliničkih simptoma kao što su svrbež i nesanica, sprječavanje pogoršanja bolesti i smanjenje rizika povezanih s terapijom. Terapijski pristup obuhvaća eliminaciju čimbenika koji pogoršavaju stanje, obnovu integriteta kožne barijere, optimalnu njegu kože, edukaciju pacijenata te farmakološko suzbijanje upalnog procesa.

Liječenje pacijenata s blagim do umjerenim AD-om primarno se temelji na lokalnim terapijama. Preporučuje se primjena topikalnih kortikosteroida i emolijensa kao terapije prvog izbora. Selekcija potencije kortikosteroida treba biti prilagođena dobi pacijenta, lokalizaciji lezija i intenzitetu upale. U anatomskim regijama s visokim rizikom od atrofije kože, poput lica i kožnih nabora, topikalni inhibitori kalcineurina (takrolimus i pimekrolimus) predstavljaju sigurniju alternativu. Mogućnosti druge linije terapije uključuju primjenu topikalnog crisaborola za odrasle i djecu, te topikalnog ruxolitiniba za odrasle i djecu stariju od 12 godina. Za pacijente koji postignu kontrolu simptoma uz kontinuiranu primjenu lokalnih terapija, preporučuje se održavajuća ili proaktivna terapija topikalnim kortikosteroidima ili topikalnim inhibitorima

kalcineurina kako bi se spriječio relaps. Ovi lijekovi se primjenjuju jednom dnevno, dva do tri puta tjedno.

Za pacijente s umjereno teškim do teškim AD-om koji ne postižu zadovoljavajući odgovor na topikalne terapije, preporučuje se primjena bioloških lijekova kao što su dupilumab ili tralokinumab, ukoliko su dostupni, radije nego imunosupresiva ili fototerapije. Novije terapijske opcije, uključujući abrocitinib, upadacitinib i baricitinib, dostupne su za odrasle pacijente koji ne odgovaraju adekvatno na terapiju dupilumabom ili tralokinumabom.

U odraslih i adolescenata s umjereno teškim do teškim AD-om, fototerapija uskospektralnim ultraljubičastim (UV) B zrakama predstavlja alternativnu prvu liniju terapije, pod uvjetom da je dostupna i prihvatljiva za pacijenta. Fototerapija se obično provodi u medicinskim ustanovama dva do tri puta tjedno, iako pridržavanje ovom režimu može biti izazovno.

11. SAŽETAK

Atopijski dermatitis je česta upalna kožna bolest koja uzrokuje intenzivan svrbež i vidljive kožne lezije, što značajno utječe na kvalitetu života pacijenata. Tradicionalno liječenje bilo je nespecifično, često neuspješno, s raznim nuspojavama. Novi terapijski pristupi obuhvaćaju raznolike strategije, uključujući ciljane agense, lokalne i sistemske lijekove, fototerapiju te psihosocijalnu podršku. Lokalna farmakološka terapija uključuje primjenu kortikosteroida, imunomodulatora poput takrolimusa te lokalnih antibiotika za sekundarne infekcije. Sustavni kortikosteroidi primjenjuju se samo kao kratkotrajna opcija za akutna pogoršanja srednje teških i teških oblika bolesti, izbjegavajući njihovu dugotrajnu upotrebu radi sprečavanja rebound efekta. Biološka terapija, kao što je dupilumab, cilja specifične upalne medijatore, dok JAK inhibitori moduliraju brojne citokine uključene u patogenezu bolesti. Sustavni konvencionalni imunosupresivi poput ciklosporina i metotreksata koriste se za teže oblike bolesti, ali zahtijevaju strogo praćenje zbog mogućih nuspojava. Inovativne terapije poput lokalnih inhibitora JAK-a i PDE4 pokazuju obećavajuće rezultate. Također, eksperimentalne terapije kao što su roflumilast, difamilast, tapinarof i brepocitinib, te bakterioterapija sa *Staphylococcus hominis* A9, istražuju se kao potencijalne opcije u liječenju atopijskog dermatitisa. Osim dostupnosti pojedinih terapijskih opcija, u kontroli atopijskog dermatitisa nužan je individualni pristup svakom pacijentu.

Ključne riječi: atopijski dermatitis, biološka terapija, inhibitori Janus Kinaza

12. SUMMARY

Atopic dermatitis is a common inflammatory skin disease that causes intense itching and rash, significantly impacting patient's quality of life. Traditional treatments have been nonspecific, often unsuccessful, and accompanied by various side effects. New therapeutic approaches encompass diverse strategies, including targeted agents, local and systemic pharmacological therapies, phototherapy, and psychosocial support. Local pharmacological therapy includes the use of corticosteroids, immunomodulators such as tacrolimus, and topical antibiotics for secondary infections. Systemic corticosteroids are used only as a short-term option for acute exacerbations of moderate to severe disease, avoiding long-term use to prevent rebound effects. Biological therapy, such as dupilumab, targets specific inflammatory mediators, while JAK inhibitors modulate multiple cytokines in the pathogenesis of the disease. Systemic traditional immunosuppressants like cyclosporine and methotrexate are used for more severe forms of the disease but require strict monitoring due to potential side effects. Innovative therapies such as topical JAK inhibitors and PDE4 inhibitors show promising results. Additionally, experimental therapies like roflumilast, difamilast, tapinarof, and brepocitinib, as well as bacteriotherapy with *Staphylococcus hominis* A9, are being investigated as potential options in the treatment of atopic dermatitis. In addition to the question of the availability of certain therapeutic options, an individual approach to each patient is necessary in the control of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, biological therapy, Janus kinase inhibitors

13. LITERATURA

1. Lipozenčić J, Ljubojević S, Gregurić S. ATOPIJSKI DERMATITIS U DJECE I ODRASLIH. Acta medica Croatica : Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske [Internet]. 1.4.2011.; [citirano 15.4.2024.]; 1;65(2):87–95. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/en/87804>
2. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. American family physician [Internet]. 15.5.2020. [citirano 15.4.2024.];101(10). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412211/>
3. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. Clin Rev Allergy Immunol. [Internet]. 1.12.2021.; [citirano 15.4.2024.]; 61(3):324–38. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34338977/>
4. 1. Atopijski dermatitis (ekcem): Patogeneza, kliničke manifestacije i dijagnoza - UpToDate [Internet]. 24.4.2024. [citirano 15.4.2024.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/atopic-dermatitis-eczema-pathogenesisclinical-manifestations-anddiagnosis?search=4.%09Silvezberg%2C%20J.%2C%20Howe%2C%20W.%20%282024.%29%20Atopic%20dermatitis%20%28eczema%29%3A%20Pathogenesis%2C%20clinical%20manifestations%2C%20and%20diagnosis.%20UpToDate&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
5. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. Allergy Asthma Proc. [Internet]. 1.3.2019. [citirano 15.4.2024.]; 40(2):84–92. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6399565/>
6. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a Distinctive Feature of Type 2 Inflammation. Vaccines (Basel) [Internet]. 23.3.2021. [citirano 16.4.2024.]; 9(3):303. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807098/>
7. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. [Internet]. 21.6.2018. [citirano 16.4.2024.]; 4(1):1. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29930242/>
8. Juzbašić Basta A. Dermatovenerologija. 1. izd. Zagreb. Medicinska naklada.; 2014.
9. Šitum M, Goren A, Dermatovenerology Textbook and Atlas. Zagreb. Medicinska Naklada; 2021.
10. Meštrović Štefekov J. Povezanost atopijskoga dermatitisa i stresa određenoga salivarnim kortizolom i psihološkim testovima kvalitete života. University of Zagreb. School of Dental Medicine. [Internet]. 2019. [citirano 16.4.2024.]; Dostupno na:

<https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:164520>

11. Treatment of atopic dermatitis (eczema) - UpToDate [Internet]. 5.6.2024. [citirano 17.4.2024.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema?search=treatment%20of%20atopic%20dermatitis&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
12. Patient education: Eczema (atopic dermatitis) (Beyond the Basics) - UpToDate [Internet]. 13.12.2022. [citirano 17.4.2024.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/eczema-atopic-dermatitis-beyond-thebasics?search=patient%20education%20eczema&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
13. Lee JH, Yun SJ, Lee JB, Lee SC. Therapeutic Efficacy and Safety of Methotrexate in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Retrospective Study of Korean Patients at Tertiary Referral Hospital. *Ann Dermatol.*; [Internet]. 1.10.2020. [citirano 17.4.2024.]. 32(5):402–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33911775/>
14. Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N, Lugović Mihić L, Ožanić-Bulić S, Puizina-Ivić N, Peternel S, i ostali. Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa. *Liječnički vjesnik.* [Internet]. 13.12.2022. [citirano 9.10.2022.];144(9–10):279–94. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/284364>
15. Katzung G. *Temeljna i klinička farmakologija.* 14. Izdanje. Zagreb. Medicinska naklada; 2020.
16. Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* [Internet] prosinac 2020. [citirano 17.4.2024.];31(8):810–4. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31294617/>
17. Management of severe, refractory atopic dermatitis (eczema) in children - UpToDate [Internet]. 6.6.2024. [citirano 17.4.2024.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/management-of-severe-refractory-atopicdermatitis-eczema-in-children?search=managment%20of%20severe%20refractory&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2
18. Ratchataswan T, Banzon TM, Thyssen JP, Weidinger S, Guttman-Yassky E, Phipatanakul W. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect. *J Allergy Clin Immunol Pract.* [Internet]. Ožujak 2021. [citirano 17.4.2024.];9(3):1053–65. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685604/>
19. Zhou S, Qi F, Gong Y, Zhang J, Zhu B. Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatology.* . [Internet]. 18.3.2021. [citirano 17.4.2024.];

- 237(4):542–52. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33735876/> 20. Dupilumab for atopic dermatitis. Aust Prescr.[Internet]. 10.10.2019. [citirano 17.4.2024.];42(6):207–8. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6954865/>
21. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, i ostali. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). Br J Dermatol. [Internet]. Ožujak 2021. [citirano 17.4.2024.]; 184(3):437–49. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33000465/>
22. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, Weidinger S, Armstrong A, Soung J, i ostali. Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. JAMA Dermatol. [Internet]. 11.1.2023. [citirano 18.4.2024.];159(2):182–91. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9857439/>
23. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, i ostali. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. J Allergy Clin Immunol. [Internet]. Siječanj 2020. [citirano 18.4.2024.];145(1):173–82. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31449914/>
24. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, i ostali. AntiInterleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. [Internet]. 2.3.2017. [citirano 18.4.2024.];376(9):826–35. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249150/>
25. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M, Nemolizumab-JP01 Study Group. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. N Engl J Med. [Internet]. 9.7.2020. [citirano 18.4.2024.];383(2):141–50. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640132/>
26. Weidinger S, Bieber T, Cork MJ, Reich A, Wilson R, Quarantino S, i ostali. Safety and efficacy of amltelimab, a fully human nondepleting, noncytotoxic anti-OX40 ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomized placebo-controlled trial. Br J Dermatol. [Internet]. 25.10.2023. [citirano 18.4.2024.];189(5):531–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37463508/>
27. McLornan, D. P., Pope, J. E., Gotlib, J., & Harrison, C. N. (2021). Current and future status of JAK inhibitors. Lancet (London, England) [Internet]. 28.8.2021. [citirano 18.4.2024.] 398(10302), 803–816. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454676/>

28. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, i ostali. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* [Internet]. 1.8.2020. [citirano 18.4.2024.] 56(8):863–73. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492087/>
29. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, i ostali. 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.* [Internet]. 5.6.2021. [citirano 18.4.2024.];397(10290):2151–68. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023008/>
30. 1. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* [Internet]. Rujan 2022. [citirano 18.4.2024.];35(9):e15636. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35703351/>
31. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, i ostali. 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.* [Internet]. Kolovoz 2020. [citirano 21.4.2024.];183(2):242–55. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995838/>
32. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier AM, i ostali. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* [Internet]. 1.6.2021. [citirano 21.4.2024.];157(6):691–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33978711/>
33. Gong X, Chen X, Kuligowski ME, Liu X, Liu X, Cimino E, i ostali. Pharmacokinetics of Ruxolitinib in Patients with Atopic Dermatitis Treated With Ruxolitinib Cream: Data from Phase II and III Studies. *Am J Clin Dermatol.* [Internet]. Srpanj 2021. [citirano 21.4.2024.]; 22(4):555–66. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33982267/>
34. 1. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kabashima K, Oda M, i ostali. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol.* [Internet]. 10.1.2021. [citirano 21.4.2024.];85(4):854–62. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118298/>

35. Nakagawa, H., Nemoto, O., Igarashi, A., Saeki, H., Kaino, H., & Nagata, T. (2020). Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, [Internet]. Travanj 2020. [citirano 21.4.2024.];82(4), 823–831. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029304/>
36. Draelos ZD, Stein Gold LF, Murrell DF, Hughes MH, Zane LT. Post Hoc Analyses of the Effect of Crisaborole Topical Ointment, 2% on Atopic Dermatitis: Associated Pruritus from Phase 1 and 2 Clinical Studies. *J Drugs Dermatol*. [Internet]. Travanj 2016. [citirano 21.4.2024.];15(2):172–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26885784/>
37. 1. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, i ostali. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. Rujan 2016. [citirano 21.4.2024.];75(3):494-503.e6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27417017/>
38. Ahmed A, Solman L, Williams HC. Magnitude of benefit for topical crisaborole in the treatment of atopic dermatitis in children and adults does not look promising: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. [Internet]. Ožujak 2018.. [citirano 27.4.2024.];178(3):659–62. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29205284/>
39. Borgt J van der. Arcutis Announces Positive Results from INTEGUMENT-PED Pivotal Phase 3 Trial of Roflumilast Cream 0.05% for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children Ages 2 to 5 Arcutis Biotherapeutics. [Internet]. 19.9.2023 [citirano 27.4.2024.]. Dostupno na: <https://www.arcutis.com/arcutis-announces-positiveresults-from-integument-ped-pivotal-phase-3-trial-of-roflumilast-cream-0-05-forthe-treatment-of-atopic-dermatitis-in-children-ages-2-to-5/>
40. Saeki H, Ito K, Yokota D, Tsubouchi H. Difamilast ointment in adult patients with atopic dermatitis: A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. Ožujak 2022. [citirano 10.5.2024.];86(3):607–14. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34710557/>
41. Saeki H, Baba N, Ito K, Yokota D, Tsubouchi H. Difamilast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, ointment in paediatric patients with atopic dermatitis: a phase III randomized double-blind, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol*. [Internet]. Siječanj 2022. [citirano 11.5.2024.];186(1):40–9. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9298328/>

42. 1. Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, Wu S, Robbins K, Gallagher K, i ostali. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. Siječanj 2019. [citirano 12.5.2024.];80(1):89-98.e3. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30554600/>
43. Paller AS, Stein Gold L, Soung J, Tallman AM, Rubenstein DS, Gooderham M. Efficacy and patient-reported outcomes from a phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of adolescents and adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. Ožujak 2021. [citirano 15.5.2024.];84(3):632–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32502588/>
44. Landis MN, Arya M, Smith S, Draelos Z, Usdan L, Tarabar S, i ostali. Efficacy and safety of topical brepocitinib for the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb, randomized, double-blind, vehicle-controlled, dose-ranging and parallel-group study. *Br J Dermatol*. [Internet]. Prosinac 2022. [citirano 18.5.2024.];187(6):878–87. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35986699/>
45. 1. Nakatsuji T, Hata TR, Tong Y, Cheng JY, Shafiq F, Butcher AM, i ostali. Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. *Nat Med*. [Internet]. Veljača 2022. [citirano 18.5.2024.] 27(4):700–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33619370/>

14. ŽIVOTOPIS

Marija Sabol, rođena 7. lipnja 1996. u Moskvi, Rusija, pohađala je osnovnu školu u Ivanovcu te srednju medicinsku školu u Varaždinu. Godine 2018. upisala je studij medicine na Peoples' Friendship University of Russia u Moskvi, a 2020. prebacila se na Medicinski fakultet u Rijeci. Na Medicinskom fakultetu u Rijeci aktivna je članica studentske udruge CroMSIC, gdje sudjeluje u projektu "Pogled u sebe", koji se bavi temama mentalnog zdravlja, održavajući edukativne radionice u srednjim školama. U istoimenoj udruzi djelovala je i kao asistentica u "Odboru za spolno i reproduktivno zdravlje, uključujući HIV i AIDS". Kroz ovaj odbor održavala je predavanja u srednjim školama na teme reproduktivnog zdravlja i kontracepcije. Sudjelovala je aktivno i pasivno na raznim stručnim skupovima i kongresima, uključujući Kongres hitne medicine "HitRi", Piknik, First International Student Symposium on Future Doctors Educating the World, AMICO kongres, OSCON te Tjedan mozga u Tuzli (Tuzla Brain Week). Tijekom četvrte godine studija odlazi na znanstvenu razmjenu na Tajland, gdje u laboratoriju provodi istraživanje u sklopu projekta pod nazivom: "Intranazalno cjepivo bazirano na ekstraktu cijelog tijela *Periplaneta americana* za terapiju alergije na žohare". Na petoj godini postaje članica Sekcije Medicine Fluminensis, gdje učestvuje u raznim projektima i organizacijama kongresa. Pronašla je velik interes u dermatologiji i venerologiji te je na 6. godini sa svojim kolegama osnovala Sekciju za dermatovenerologiju i venerologiju u kojoj preuzima ulogu predsjednice.