



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

Çocukluk Çağı Atopik Dermatit Tedavisinde Güncel Durum Raporu

Editörler

Özge Uysal Soyer

Emine Dibek Mısırlıoğlu



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

Çocukluk Çağı Atopik Dermatit Tedavisinde Güncel Durum Raporu

Editörler

Özge Uysal Soyer

Emine Dibek Mısırlıoğlu

Ankara, 2023

www.aid.org.tr

Çocukluk Çağı Atopik Dermatit Tedavisinde Güncel Durum Raporu

Editörler

Özge Uysal Soyer Emine Dibek Mısırlıoğlu

Yazarlar

Ayşegül Ertuğrul, Demet Can, Emine Dibek Mısırlıoğlu, İlknur Külhaş Çelik,
Özlem Yılmaz Özbek, Özge Uysal Soyer, Ümit Murat Şahiner



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

Yönetim Kurulu

Prof. Dr. V. Dilşad Mungan, Başkan
Prof. Dr. A. Füsün Kalpaklıoğlu, 2. Başkan
Prof. Dr. Demet Can, Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu, Genel Sekreter
Prof. Dr. Aslı Gelincik, Dış İlişkiler Sorumlusu
Prof. Dr. Özge Uysal Soyer, Sayman
Prof. Dr. Sevgi Keleş, İletişim Sorumlusu

Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3
Söğütözü, Çankaya, Ankara
Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57
E-posta : sekreter@aid.org.tr
www.aid.org.tr

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri
Bahriye Üçok Caddesi 9/1, Beşevler, 06500 Ankara
Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07
www.bulustasarim.com.tr
E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Yayıncı Sertifika No.: 41885

“Çocukluk Çağı Atopik Dermatit Tedavisinde Güncel Durum Raporu”nun basım ve yayın hakları Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'ne aittir. Bu rehberin içeriğinin tümü veya bir bölümü Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'nin yazılı izni olmadıkça kullanılamaz. Ancak kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Sözlü ya da yazılı olarak veya daha başka bir yöntemle çoğaltılamaz ya da yayınlanamaz.

Bu rehber yayınlanmış kaynaklardan alınan bilgileri içermektedir. Bu görüşlerden dolayı Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği sorumlu tutulamaz. Ayrıca tıbbın gelişmekte olan bir bilim dalı olduğu gerçeğinden yola çıkarak, bu rehberde verilen bilgilerin bugün için kabul edilen en güncel bilgiler olduğu, bu bilgilerin zamanla değişime uğrayabileceği dikkate alınmalıdır.

İÇİNDEKİLER

Tanım.....	3
Prevalans	3
Patogenez.....	3
Tanı.....	3
Tedavi	4
Tetikleyici Faktörlerden Kaçınma	5
Banyo ve Temizlik	6
Topikal Tedaviler	6
Nemlendiriciler	6
Topikal Kortikosteroidler	7
Topikal Kalsinörin İnhibitörleri	8
Topikal Fosfodiesteraz- 4 İnhibitörleri.....	9
Topikal Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri	10
Sistemik Tedaviler	10
Siklosporin	10
Sistemik Kortikosteroidler	10
Metotreksat.....	11
Azotiopürin.....	11
Mikofenolat Mofetil	11
Biyolojik Ajanlar.....	12
Dupilumab	12
Tralokinumab.....	14
Lebrikizumab	15
Nemolizumab	15
Omalizumab	16
Benralizumab.....	16
JAK İnhibitörleri	16
Upadasitinib	17
Abrositinib	18
Alerjene Özgü İmmünoterapi	19

Çocukluk Çağı Atopik Dermatit Tedavisinde Güncel Durum Raporu

Editörler: Özge Uysal Soyer, Emine Dibek Mısırlıoğlu

Yazarlar: Ayşegül Ertuğrul, Demet Can, Emine Dibek Mısırlıoğlu, İlknur Külhaş Çelik, Özlem Yılmaz Özbek, Özge Uysal Soyer, Ümit Murat Şahiner

ÖNSÖZ

Atopik dermatit (AD) çocukluk çağında sık görülen kronik bir deri hastalığıdır. Atopik dermatit tedavisinde amaç, deride inflamasyonu ve semptomları azaltmak, deri bariyer fonksiyonlarını iyileştirmek, atakları önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Nemlendirme ve topikal tedaviler öncelikli olmakla birlikte orta-ağır atopik dermatitlerde son yıllarda kullanıma giren yeni sistemik ilaçlar, tedavi algoritmalarını çok değiştirmiştir. Bu güncelleme raporunda AD tedavisinde bu yeni tedavilere daha çok yer verilerek okuyucunun günlük pratiğinde uygulayacağı tedavi seçeneklerinin güncellenmesi amaçlanmıştır. Ülkemizdeki onay ve geri ödeme koşulları raporun çıktığı dönemdeki koşullardır, bu konudaki gelişmeler zaman içinde yine güncellenecektir.

TANIM

Atopik dermatit (AD) genetik, çevresel ve immünolojik etkileşimler ile bozulan deri bariyer disfonksiyonu sonucu oluşan, akut alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Atopik marş dediğimiz alerjik yürüyüşün besin alerjisi ile birlikte ilk basamağı olması nedeniyle sonraki alerjik hastalıkların habercisi kabul edilir. Sıklıkla çocuklarda görülen AD, eşlik eden atopik ve non-atopik komorbid hastalıklar yanı sıra özellikle gece uykusunu, okul başarısını, sosyal aktiviteleri etkileyen şiddetli kaşıntı nedeniyle çocuk ve ailenin yaşam kalitesini bozan önemli bir sağlık sorunudur (1, 2).

PREVALANS

Atopik dermatit sıklıkla 2 yaş altında özellikle süt çocukluğu döneminde başlar, çocuklarda ortalama %15-20, yetişkinlerde %1-10 arasında prevalans bildirilmektedir (3). Ülkemizde sıklığı %7,5-%17,1 arasında bulunmuştur ve bölgeler arasında farklılık göstermektedir (4).

PATOGENEZ

Genetik, çevresel, mikrobiyolojik ve immünolojik faktörlerin etkileşimiyle deri bariyer fonksiyonunun bozulması esastır. Filaggrin proteinini kodlayan genin fonksiyon kaybettiği mutasyonları şu ana kadar AD için gösterilmiş en güçlü risk faktörü olup bu mutasyona sahip bireylerde deri bariyeri bozulur. Hasar görmüş bariyerdan alerjenlerin, iritanların ve mikrobiyal ajanların içeriye girmesi hızlanır. Bu ajanlar Th2 inflamasyonun tetiklenmesinde önemli rol alan timik stromal protein (TSLP), Interlökin (IL)-33 epitelyal sitokinlerinin salgılanmasına yol açar. Th2 hücre inflamasyonunun tetiklenmesi ile beraber diğer tip 2 sitokinlerin (IL-4, IL-13, Interferon-gamma, IL-17, IL-22) salgılanması artar. Patogenezde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de (kentsel yaşam tarzı, bozulmuş diyet içerikleri, artmış çevre kirliliği, değişen mikrobiyota ve sigara dumanı vb) epigenetik etkilerle rol aldığı düşünülmektedir (5).

TANI

Atopik dermatitte tanı; öykü, tipik morfolojik dağılım gösteren deri lezyonları ve eşlik eden bulgulara dayanılarak klinik olarak tanı konulur. Günümüzde Hanifin-Rajka ve İngiliz Çalışma Grubu Tanı Kriterleri en sık kullanılmakla birlikte Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından Hani-

fin kriterleri modifiye edilerek yeniden sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (6, 7).

Atopik dermatitte klinik bulgular hayatın her döneminde ortaya çıksa da en sık 3 ile 6 ay arasında başlar. Tekrarlayan egzematöz lezyonlarla karakterizedir, hastalığın seyrine göre lezyonların özellikleri değişkenlik gösterir. Akut dönemde döküntü eritemli zeminde papülo-veziküller karakterdedir, deride ödem ve erozyonlar görülür, sızıntı ve kabuklaşma oluşur. Subakut dönemde ise bunlara ek olarak hafif pullanma, deride kalınlaşma (likenfifikasyon) ve ekzoriyasyonlar vardır. Kronik dönemde ise eritem azalır ve likenfifikasyon belirginleşir. Hastalığın her döneminde deri kuruluğu ve yaşam kalitesini ciddi düzeyde etkileyen şiddetli kaşıntı vardır. Hastanın yaşına göre lezyonların anatomik dağılımı AD için tipiktir. Süt çocuklarında yanaklar, saçlı deri, kulak arkası, boyun, ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri ve gövde tutulur. Daha ileri yaşlarda antekubital, popliteal bölge, el ve ayak bileği fleksör yüzlerin tutulumu alır. Hiçbir yaşta inguinal ve aksiller bölge tutulmaz (8, 9).

Laboratuvar tetkiklerinin tanısal değeri sınırlıdır. Aeroalerjen ve/veya besin duyarlılığını saptamak amacıyla deri prik testi (DPT) ve/veya serum alerjen spesifik IgE (sIgE) ölçümleri yapılabilir. Özellikle erken başlangıçlı, uygun tedaviye yeterli klinik yanıt alınamayan veya kliniğin sık tekrarladığı orta-ağır AD çocukların yaklaşık yarısında besin alerjisi birlikteliği görülebilir. Başta yumurta olmak üzere süt, fıstık, kuruyemiş, buğday, balık, soya ve mercimek duyarlılığı saptanmaktadır. Duyarlılık saptanan besin ile AD arasındaki ilişkiyi belirlemek için kısa süreli diyet eliminasyonu ve eliminasyona yanıt veren olgularda aynı besinle yükleme testi yapılmalıdır (10). Son on yılda alerjen duyarlılığının klinik ile ilişkili olup olmadığı daha yüksek seçicilikle gösterebilen “bileşene dayalı tanı testleri” geliştirilmiştir (11).

Hastalığın şiddetini değerlendirmek için çeşitli skorelama sistemleri kullanılır. Bunlar arasında en yaygın kullanılanı “atopik dermatit ağırlık ölçeği” (SCORAD) indeksidir. Bu ölçekte deri tutulumunun yaygınlığı, lezyonların özellikleri (eritem, ödem/papulasyon, sulanma/ kabuklanma, ekzoriyasyon, likenfifikasyon, kuruluk) ve bunların hastada yarattığı olumsuzlukların (kaşıntı ve uyku bozukluğu) bir formülle matematiksel hesaplaması yapılır. Hesaplama sonucu 25’in altı hafif, 25-50 orta ve 50’nin üzeri ağır AD olarak tanımlanır (9, 12).

Tablo 1: Atopik Dermatit Tanısında Amerikan Dermatoloji Derneği Önerisi (7).

1. Esas özellikler (mutlaka olması gereken özellikler) - Kronik ve tekrarlayıcı olması, kaşıntı olması - Yaşa göre lezyonların yerleşim paterni - infant ve çocuklarda: yüz, ense ve ekstensör yüz tutulumu - ileri yaş gruplarında: fleksural lezyonlar - herhangi bir yaş grubunda: inguinal ve aksiller bölgenin tutulmaması - Egzema aşaması: akut, subakut, kronik - Egzema şiddeti: hafif, orta, ağır - İmmünoendotip: Beyaz ve siyah ırkta Th2 hücre, Asya ırkında Th2 ve Th17 hücre inflamasyon 2. Önemli özellikler (çoğu vakada olması beklenir, tanıyı destekler) - Erken yaş - Atopi - Bireysel ve/veya aile alerjik hastalık öyküsü - Yükselmiş total serum IgE, serum slgE düzeyi - Kserozis (ciltte kuruluk) 3. Eşlik eden özellikler (AD tanısını akla getiren, ancak nonspesifik oldukları için araştırma veya epidemiyolojik çalışma amaçlı kullanılmaları uygun olmayan özellikler) - Atipik vasküler yanıt (beyaz dermografizm, yüzde solgunluk vb) - Keratozis pilaris, avuç içinde aşırı çizgilenme, iktiyoz - Göz, göz çevresinde değişiklikler - Diğer bölgesel lezyonlar (ağız çevresi, kulak arkası vb) - Perifoliküler belirginleşme, prurigo lezyonları, likenifikasyon 4. İlişkili durumlar (komorbid hastalıklar) - Atopik komorbiditeler: Besin alerjisi, rinit, konjuktivit, astım - Non-atopik komorbiditeler: Bakteriyel cilt enfeksiyonları (impetigo, staf. aureus kolonizasyonu, cilt absesi), viral cilt enfeksiyonları (eczema herpeticum, molluscum contagiosum), mantar cilt enfeksiyonları (dermatofitoz, candidiazis), inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, bozulmuş yaşam kalitesi (uyku bozukluğu), anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, dikkat eksikliği-hiperaktivite, obezite, kardiyovasküler hastalıklar	5. Dışlanması gereken durumlar Konjenital bozukluklar - Netherton sendromu - Ailevi keratozis pilaris Kronik dermatozlar - Seboreik dermatit - Kontakt dermatit, numuler dermatit - Psöriazis, İktiyozis İnfeksiyonlar ve infestasyonlar - Skabies (uyuz), dermatofitoz - HIV-ilişkili dermatit Maligniteler - Kutanöz T hücreli lenfoma (Sezary) - Langerhans hücreli histiyositoz Otoimmün hastalıklar - Dermatitis herpetiformis - Pemfigus foliaceus - Graft-versus host hastalığı - Dermatomyozit, SLE İmmün yetmezlikler - Wiskott-Aldrich sendromu - SCID, Hiper-IgE sendromu - DOCK-8 eksikliği, IPEX sendromu Metabolik hastalıklar - Çinko eksikliği, Pridoksin (Vitamin B6) eksikliği - Multiple karboksilaz eksikliği, Fenilketanüri
--	--

Özellikle erken başlangıçlı, tedaviye yeterli yanıt alınamayan ve deri tutulumunun yaygın olduğu ağır olgularda, tedavi yönetiminin tamamen farklı olduğu immün yetmezlik ve genetik-metabolik hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması son derece önemlidir (13).

TEDAVİ

Tedavinin amacı semptomları azaltmak, alevlenmeleri önlemek ve tedaviye bağlı riskleri en aza indirmektir (Şekil 1). Hastaların yönetimi; tetikleyici faktörlerden kaçınma, temel tedavi olarak cildin nemlendirilmesi, topikal anti-

inflamatuvarlar (topikal kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri), antimikrobiyal ve antipruritik tedavi preparatlarının kullanımı etrafında toplanmıştır. Topikal tedaviler yetersiz kaldığında ise sistemik tedaviler gerekebilir. Bu çok yönlü tedavinin doğru bir şekilde uygulanabilmesi ve tedavi başarısı için hasta ve aile eğitimi son derece önemlidir (14).

Hastalarda yanlış anlama, bilgi eksikliği, tedaviye olan güvensizlik tedavide başarısızlığa ve hastalığın iyi yönetilememesine yol açabilir. Hastalara ve ailelerine yönelik uygun deri bakımı, antiseptik önlemler, tetikleyicilerden

kaçınma, farmakolojik tedavi ile birlikte psikolojik yaklaşımları kapsayan eğitim programları tedavinin uzun dönemde başarısını artırır.

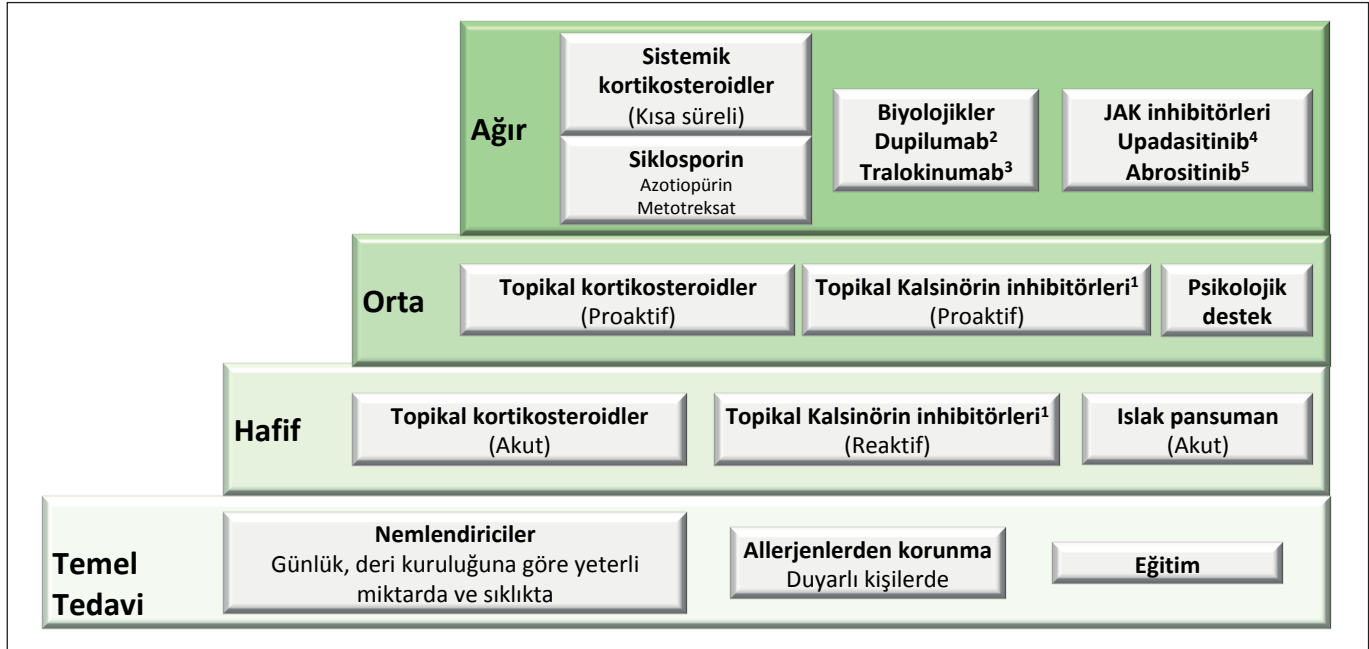
Tedavi prensipleri Tablo 2’de görülmektedir. Çocukluk çağı atopik dermatitine güncel tedavi yaklaşımı Şekil 1’de özetlenmiştir (15).

TETİKLEYİCİ FAKTÖRLERDEN KAÇINMA

Enfeksiyonlar, sıcaklık, nem, tahriş edici maddeler, duygusal stres, gıda alerjenleri ve aeroalerjenler gibi birçok faktör AD’ in şiddetlenmesine katkıda bulunabilir. Bu faktörler belirlenmeli ve bunlardan kaçınma yöntemleri hastalara tavsiye edilmelidir. Çocuklarda AD’i sıklıkla şiddetlendiren faktörlerin deri kuruluğu, mevsimsel değişim, ev

tozu, bazı gıdalar, hayvan tüyü, duygusal değişim, sigara dumanı ve cilt enfeksiyonları olduğu bildirilmiştir. Ailelerin tetikleyici faktörleri ve korunma yöntemlerini bilmeleri remisyon dönemlerinin uzamasını sağlayacağından önemlidir (8).

Deriyi tahriş edebilecek veya kurutacak etkenlerden, özellikle sabun, yumuşatıcı ve deterjanlardan mümkün olduğu kadar uzak durulmalı, deterjan tozlarının giysilerin üzerinde kalmaması için çamaşırların bol su ile durulanmasına dikkat edilmelidir. Çocukta terleme ve kaşıntıya neden olacak yünlü, vücuda yapışan, deriyi tahriş edici sentetik giysilerden kaçınılmalıdır. Fazla formaldehit içeren giysiler çocukta tahriş ve kaşıntıya neden olabilir, bu yüzden yeni alınan giysiler giyilmeden önce yıkanmalıdır (8).



Şekil 1. Çocukluk çağı atopik dermatitine güncel tedavi yaklaşımı

¹Ülkemizde pimekrolimus %1 krem ve takrolimus %0.03 merhem 2 yaş ve üzeri için onaylanmıştır.

²Dupilumab, ülkemizde sistemik tedaviye aday olan orta ila şiddetli atopik dermatitli yetişkin ve 12 yaş ve üzeri adolesan hastaların tedavisinde endikedir. FDA onayı 6 ay ve üzeri orta-ağır atopik dermatitli çocuklarda; EMA onayı 12 yaş ve üzeri orta-ağır atopik dermatitli çocuklarda, 6 ay-12 yaş ağır atopik dermatitli çocuklarda şeklindedir.

³Tralokinumab, FDA onayı sadece erişkinler içindir; EMA onayı 12 yaş ve üzeri orta-ağır atopik dermatitli çocuklar şeklindedir.

⁴Upadasitinib ülkemizde, diğer sistemik tedavilere (sistemik steroid ve siklosporin) yeterli yanıt alınamayan ya da sistemik tedavilerin kontraendike olduğu orta/şiddetli atopik dermatit tedavisinde endikedir. Adölesan için pozolojisi verilmiştir. FDA onayı orta-ağır atopik dermatitli 12 yaşında ve üzeri, en az 40 kg ağırlığındaki çocuk hastalarda; EMA onayı orta-ağır atopik dermatitli 12 yaşında ve üzeri, en az 30 kg ağırlığındaki çocuk hastalar şeklindedir.

⁵Abrositinib ülkemizde erişkin ve 12 yaş ve üzeri adolesanlarda, diğer sistemik tedavilere (sistemik steroid ve siklosporin) yeterli yanıt alınamayan ya da sistemik tedavilerin kontraendike olduğu orta/şiddetli atopik dermatit tedavisinde endikedir. FDA onayı 12 yaş ve üzeri orta-ağır atopik dermatitli çocuklarda; EMA onayı erişkinler içindir.

(Endikasyon ayrıntıları için metine bakınız)

Tablo 2: Atopik Dermatit Tedavi Prensipleri (8).

Amaç: Semptomları (kaşıntı ve dermatit) azaltmak, alevlenmeleri önlemek ve tedaviyi optimize etmek
- Hasta ve aile eğitimi - Hastalığın şiddetinin belirlenmesi (SCORAD, POEM, EASI vb.) - Tetikleyici faktörlerden kaçınma (irrtianlar, allerjenler, mikroorganizmalar, stres) - Banyo 27-30 derece su, hipoalerjen şampuanlarla yapılmalı, 5-10 dakika ile sınırlandırılmalı - Nemlendiriciler koku ve koruyucu içermemeli
Topikal tedaviler: Topikal kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörü, fosfodiesteraz 4 inhibitörleri, topikal antibiyotikler
Sistemik tedaviler: Sistemik antibiyotikler, antihistaminikler, kortikosteroidler, immünomodülatörler, biyolojik ajanlar
Islak pansuman
Alerjene özgü immünoterapi
Fototerapi
Psikolojik ve psikosomatik müdahaleler
Destek tedaviler
Atopik dermatit komorbiditelerinin değerlendirilmesi

Besin eliminasyonu, klinik olarak kanıtlanmış besin alerjisi varlığında yapılmalıdır (10). Besin alerjisi küçük çocuklarda görülürken, daha büyük çocuklarda aeroalerjenler ön plana geçer. Çocuklarda duyarlanmaya en sık neden olan ev içi alerjen, ev tozu akarlarıdır ve ev tozunun alevlenmelerde rolünün olabileceği üzerinde durulmaktadır. Ev tozları için uygun ortamlar olan halı, battaniye ve peluş oyuncaklar kaldırılmalıdır. Hayvan tüyü, küf, ev tozu gibi olası aeroalerjenler için oda sık sık havalandırılmalı, özel alerji filtreli (HEPA) süpürge kullanılmalı ve oda nemi %40-50 oranında, sıcaklık 18-19°C'de olmalıdır. Sigara maruziyetinden kaçınılmalıdır (16, 17).

BANYO VE TEMİZLİK

Epidermal su kaybını önlemek için haftada 2-3 kez banyo yapılmalı ve banyo süresi yaklaşık 5 dakika ile sınırlandırılmalıdır. Banyo sırasında 27-30°C'lik su sıcaklığı tercih edilmelidir. Sabun, kese, lif ve sünger kullanılmamalı, nötr veya asidik, hipoalerjenik, parfümsüz bir temizleyici tercih edilmeli, banyonun son 2 dakikasında banyo yağları kullanılmalıdır. Cildi nazikçe kuruttuktan sonra, nemli cilde topikal emolyentler uygulanmalıdır. Cilt bariyerini iyileştirmeyi amaçlayan hidrolize buğday proteini, pirinç nişastası ve pirinç kepeği gibi gıda bileşenleri eklenen emolyent ve şampuanlar epikutanöz gıda duyarlılığı riskini artırdığından AD'li hastalarda dikkatli kullanılmalıdırlar. Banyo

yaptırmanın semptomlara olumlu etkisi olduğu gösterilmekle birlikte, banyo sıklığı değerlendirildiğinde haftada iki kez ile her gün arasında herhangi bir fark gösterilmemiştir. Banyo suyuna seyreltilmiş (%0,005) sodyum hipoklorit (NaOCl) gibi antiseptiklerin eklenmesinin (çamaşır suyu banyosu) faydalı olduğu, topikal kortikosteroidler ve topikal antibiyotik kullanımında azalma sağladığı gösterilmiştir. Özellikle tekrarlayan enfeksiyonları olan orta-ağır AD'li ve hastalara haftada 2-3 kez, 5-10 dk uygulanması önerilse de çamaşır suyu banyolarının sadece su ile yapılan banyolara göre daha etkili olduğu konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (18).

TOPIKAL TEDAVİLER

Nemlendiriciler

Epidermal bariyerin güçlendirilmesi ve kserozisin giderilmesi için derinin düzenli olarak her gün nemlendirilmesi tedavinin en önemli basamağıdır. Atopik dermatit tedavisinin her basamağında derinin nemlendirilmesi gerektiğinden nemlendiriciler ve emolienler hafif AD'de temel birincil tedavi seçeneği, orta ve ağır hastalıkta ise tedavinin bir parçası olmalıdır. Nemlendiriciler kaşıntıyı gidererek eritem, fissürasyon ve likenifikasyon gibi bulguları azaltmaktadır. İdeal bir nemlendirme alevlenmeleri ve kortikosteroid gereksinimini minimize ederek ilaç yan etkilerini azaltır (19).

Nemlendiriciler; deriyi yumuşatıcı özellikte olan *emo-liyenler* (yağ asitleri, yağ alkoller, kolesterol, skualen, psödoseramidler), stratum korneumun hidrasyonunu destekleyen *humektanlar* (üre, sorbitol, pantenol, gliserol, propilen glikol, hyaluronik asit, alfa hidroksi asitler), buharlaşmayı azaltan *okluzifler* (vazelin, mineral yağ) olarak 3'e ayrılır (20). Nemlendirici formları mevsimsel farklılıklar (yazın daha hidrofilik, kışın daha fazla lipid içeriği olanlar) ve vücudun bölgesel özellikleri dikkate alınarak (yüz için çok yağlı olmayan formlar, intertriginöz bölgeler için yağlı formlar) seçilir. Nemlendiricilerde taşıyıcı olarak gün içinde, yaz aylarında, akut sulantılı dönemde ve idame tedavide *krem* tercih edilmelidir. *Pomadlar* ise gece, kış aylarında, akut alevlenmelerde, kronik kuru lezyonlarda uygulanmalıdır (12).

Nemlendiricilerin banyo veya duşu takiben nazik bir kuru-lama yapıldıktan hemen sonra uygulanması önerilir. Nemlendirilen cilde ise daha sonra topikal antiinflamatuvar tedaviler uygulanır. Alevlenme dönemlerinde günde 2-3, idame dönemde günde 1 kez uygulanmalıdır. Nemlendirici miktarı, parmak ucu ünitesi kuralına göre belirlenir. Parmak ucu ünitesi (FTÜ), işaret parmağının ucundan distal cilt kıvrımına kadar olan mesafeyi örten merhem miktarıdır. Yaklaşık 0,5 gram olan bu miktar ile bir yetişkin vücut yüzey alanının yaklaşık %2'si olan iki yetişkin avuç bölgesi büyüklüğünde bir alan için yeterli miktardır (12).

Boya, parfüm veya koruyucu içeren nemlendiriciler deride irritasyona neden olabileceğinden kullanılmamalıdır. Üre içeren nemlendiriciler çocuklar için uygun değildir. Ayrıca 2 yaşın altındaki hastalarda propilen glikol içeren nemlendirici kullanımı irritasyona neden olabilir. Hindistan cevizi veya zeytinyağı gibi saf yağ ürünlerinin kullanımı emülsiyonlar yerine cildi kurutacağı ve transepidermal su kaybını artıracığı için önerilmemektedir (21, 22).

Topikal Kortikosteroidler

Atopik dermatit tedavisinde topikal kortikosteroidler (TKS) birinci basamakta ilk tercihtir. Topikal kortikosteroidlerin moleküler ağırlığının düşük olması, cilde iyi nüfuz etmesini ve sitoplazmadaki steroid reseptörüne bağlanmasını sağlar. Kortikosteroid -reseptör kompleksi bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür hem proinflamatuar sitokinlerin sentezini azaltır hem de anti-inflamatuar mediatörlerin sentezinin artırılmasını sağlar (22).

Topikal kortikosteroidlerin seçiminde hastanın yaşı, uygulanacak bölge, vücut alanı, TKS'nin gücü ve galenik for-

mulasyon göz önünde bulundurulmalıdır. Topikal kortikosteroidlerin gücü Niedner sınıflamasında zayıftan (sınıf I) güçlüye (sınıf IV) kadardır (Tablo 3) (23). Bu sınıflandırma Avrupa'da kullanılmaktadır. ABD'de kullanılan sınıflandırmada ise en güçlüden (sınıf I) zayıfa (sınıf VII) doğrudur (12).

Topikal kortikosteroidler hastanın yaşı, uygulanacak vücut bölgesi ve egzemanın şiddetine göre belirlenmelidir. Akut alevlenmelerde çocuklarda kısa süreli düşük-orta potens adölesan ve yetişkinlerde orta ve güçlü potens TKS tercih edilmelidir (22, 24, 25). Çocuklarda gerekli durumlarda güçlü potens TKS ler doktor gözetiminde kısa süreli kullanılabilir.

TKS dozu olarak parmak ucu ünitesi (FTÜ) kullanılır. Bir yetişkin işaret parmağının distal falanksının ilk transvers çizgi boyunu kaplayacak 0.5 cm yarıçaplı tüpten çıkan krem veya pomad miktarı 1 parmak ucu ünitesi olarak tanımlanmış olup, yaklaşık 0.5 gr ilaç karşılığıdır. Yüz ve

Tablo 3: Topikal Kortikosteroidlerin Güçlerine Göre Sınıflandırılması (Niedner sınıflaması).

Sınıf 4 (Çok güçlü)	Klobetazol propiyonat Betametazon dipropiyonat Diflukortolon valerat
Sınıf 3	Mometazon furoat Diflukortolon valerat Flutikazon propiyonat Betametazon valerat Halometazon monohidrat Halsinoid Fluokortolon
Sınıf 2	Fluokortolon Flumetazon pivalat Halsinoid Flusinolon asetonid Prednikarbat Metiprednizolon aseponat Hidro Kortizon butirat Klobetazon butirat Triamsinolun aseponid
Sınıf 1 (Az güçlü)	Klokortolon Prednizolon Hidro Kortizon asetat Hidro Kortizon

ense için 3-6 aylık ise 0.5gr (1 FTÜ), 1-5 yaş 0.75gr (1.5 FTÜ), 6-10 yaş için 1 gr (2 FTÜ) 12 yaş üstünde 2 gr (4 FTÜ) yeterli olmaktadır. Bazı ülkelerde sadece hidrokortizon asetat ve hidrokortizon bütirat 1 yaş altı çocuklarda kullanılabilmektedir. Mometazon furoat ve flutikazon propionat ise 2 yaş ve üzerinde kullanılabilir. Diğer güçlü TKS'ler 12 yaş üstünde uygulanabilmektedir (22, 24, 25). İlaç emiliminin yüksek olduğu yüz, boyun bölgesinde yan etkiler daha hızlı gelişebileceğinden hafif-orta güçte TKS'ler öncelikle tercih edilmelidir (24). Topikal kortikosteroidler gebelik ve laktasyonda güvenlidir ancak yaygın deri alanında kullanılırsa fetal büyüme üzerine olumsuz etkisi yapabileceği dikkate alınmalıdır. Emzirme döneminde emzirmeden hemen önce göğüs bölgesine TKS sürülmemelidir.

Akut alevlenmelerde erken düzelme için kontrol sağlanana kadar günde iki kez sürülmeli, sonrasında remisyon olana kadar günde bir kez uygulanabilir. Hafif atopik dermatit tedavisinde günlük iyi nemlendirme ve haftada iki-üç kez TKS (bebeklerde ayda ortalama 15 gr, çocuklarda 30 gr ve ergenlerde 60-90 gr) kullanımı genellikle yeterli olmaktadır (22, 25).

Kaşıntı tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde anahtar semptomdur. Başlangıçta düzenli nemlendirici ile düşük ve orta potensli TKS'in günde bir-iki kez uygulanması tedavi için yeterli olacaktır. Alevlenmeleri engellemek için doz azaltma genellikle yapılmasına rağmen bunun etkili olduğunu gösteren kontrollü çalışmalar gösterilmemiştir. Azaltma önerileri daha az güçlü TKS'e geçme ya da güçlü TKS'in kullanım sıklığını azaltma (aralıklı kullanım) şeklinde olabilmektedir. TKS kullanma sıklığını azaltmanın ve yan etkilerden kaçınmanın en etkili yolu alevlenme sırasında erken dönemde yoğun olarak TKS kullanmaktır (22).

Ayrıca, orta veya şiddetli atopik dermatit tedavisinde ya da aynı vücut bölgelerinde sık tekrarlayan alevlenmeleri olan AD'lilerde orta ya da güçlü bir TKS (sınıf II-III) ile uzun süreli proaktif tedavi kullanımı önerilmektedir (26). Proaktif tedavide sık relaps olan vücut bölgelerine haftada iki kez TKS uygulaması ile alevlenme oluşma zamanının uzadığı saptanmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda AD kontrol altına alındıktan sonra haftada iki kez orta güçte TKS'nin (flutikazon propionat ya da metilprednizolon aseponat) 16-20 hafta kullanımının alevlenmeleri azalttığı ve ilk alevlenmenin ortaya çıkma süresini geciktirdiği gözlenmiştir (26, 27). Proaktif tedavide aralıklı TKS kullanımı ile deri atrofi saptanmamıştır.

Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri hastanın yaşına, TKS'in gücüne ve kullanım süresine ve uygulanan bölgeye göre değişmektedir. Lokal olarak görülen yan etkiler; uygulanan bölgede özellikle güçlü TKS'lerin uzun süre kullanımı ile deri atrofi, telenjektazi, stria, pigmentasyon bozukluğu, akneiform döküntüler, hipertrikozis ve lokal enfeksiyon görülebilmektedir. Tedaviye tolerans (taşifilaksi) ya da TKS'in ani kesilmesiyle yeniden alevlenmeler gelişebilir (25). Özellikle çocuklarda uzun dönem güçlü TKS'lerin kullanımı hipotalamo-pitüer aksın baskılanması, Cushing sendromu ya da büyüme geriliği gibi sistemik yan etkilere neden olabilmektedir. Topikal kortikosteroidlerin yüzde uzun süre ve uygunsuz kullanımı rosesea benzeri perioral dermatite neden olabilir, persistan eritem, yanma ve batma hissi ile karakterizedir (28).

Bu yan etkilerin çoğu uygunsuz kullanım ile ilişkilidir. Ailelerin ve hastaların steroid kullanma fobisi nedeniyle ilaca uyum azalmaktadır ve beklenen etki sağlanamayabilir. Bu nedenle aileler tedavi ve doğru TKS kullanımı konusunda eğitilmelidir.

Topikal kortikosteroidler ile topikal kalsinörin inhibitörlerinin (TKİ) aynı vücut bölgesinde birlikte kullanımı önerilmemektedir. Hassas vücut bölgelerinde örneğin yüzde TKİ uygulanırken diğer vücut bölgelerinde TKS kullanımı pratikte uygulanabilmektedir (4).

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri (TKİ)

Atopik dermatit tedavisinde iki TKİ; takrolimus pomad ve pimekrolimus krem kullanılmaktadır. Ülkemizde pimekrolimus %1 krem ve takrolimus %0.03 merhem 2 yaş ve üzeri için onaylanmıştır. Avrupa Birliğinde pimekrolimus krem 3 ay ve üzeri için onaylanmıştır. Takrolimus %0.1 pomad sadece 15 yaş ve üzerinde orta-ağır atopik dermatit tedavisinde kullanılmaktadır. Takrolimus pomadın anti-inflamatuar etkisi pimekrolimus kremden daha fazladır (29).

Kalsinörin inhibitörleri immünosupresiftir, fosforilaz enzimi kalsinörinin aktivitesini inhibe eder ve böylece T lenfositlerin aktivasyonunu inhibe eder. Deride *S. aureus* kolonizasyonunu azaltırlar. Mast hücre degranülasyonunu inhibe ederek kaşıntıyı azaltırlar (4, 22). Deride TKİ'nin penetrasyonu TKS'ninkinden daha düşüktür. Topikal kortikosteroidler gibi deri atrofi yapmadıkları için hassas veya ince deri bölgelerinde TKİ'lerin kullanımı özellikle önerilmektedir. Her iki ilacın da klinik çalışmalarda kısa süreli (3 hafta) ve uzun süreli (1 yıl) etkinliği gösterilmiş-

tir. Randomize kontrollü çalışmalarda takrolimus %0.1 pomadın etkinliği orta güçteki (grup II TKS) hidrokortizon butirat %0.1 pomad ile benzer bulunmuştur (30, 31). Takrolimus %0.03 pomadı hidrokortizon butirat %0.1 pomad kadar etkili bulunmamıştır ancak zayıf güçteki (grup I TKS) hidrokortizon asetat %0.1 pomaddan daha etkili olduğu gösterilmiştir (4, 31, 32). Yetişkinlerde takrolimus % 0.1 merhemin uzun dönem proaktif tedavide sınıf III TKS ile karşılaştırıldığında alevlenmeleri önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (10). Hem yetişkin hem de çocuklarda takrolimus pomadın proaktif tedavide kullanımının güvenli ve etkili olduğu saptanmıştır. Çocuklarda takrolimus % 0.03 pomadın, haftada iki kez kullanımı ile alevlenmelerde azalma bildirilmiştir (31).

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin günde iki kez uygulanması lezyonların ve kaşıntının giderilmesinde etkilidir. Takrolimus pomad eroziv ya da ülseratif yüzeylere uygulanamaz ve bu bölgelerde ilacın etkinliği sınırlıdır (32). Takrolimus ve pimekrolimusun deriden sistemik absorbsiyonu çok düşük olduğu için rutin uygulamada kanda düzey ölçümü önerilmemektedir (7). Ancak, başka bir rehberde, ilacın kan konsantrasyonunda artışını önlemek, ilaç güvenliğini korumak için erişkinlerde %0.1'lik formun üst sınırı 5 gr olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde çocuklarda, %0.03'lük merhem için üst sınır 2-5 yaş (vücut ağırlığı <20 kg) için 1 gr, 6-12 yaş (vücut ağırlığı, 20-50 kg) için 2-4 gr, 13 yaş ve üzeri (vücut ağırlığı ≥50 kg) için 5 gr olarak belirlenmiştir (33).

Proaktif TKS ya da TKİ'lerin kullanımı AD alevlenmelerini önlemede etkin görünmektedir, ancak kullanımla ilgili yanıtlanmamış sorular vardır. Topikal kortikosteroidlerle TKİ'lerin proaktif tedavide karşılaştıran çalışma olmadığı için hangisinin daha etkin olduğu bilinmemektedir. Meta-analizlerde relapsları önlemede topikal flutikazonun takrolimusa göre üstün olduğu rapor edilmiştir (31, 32).

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin en sık görülen lokal yan etkileri genellikle tedavinin ilk günlerde ortaya çıkan yanma, batma ve kaşıntıdır. Bu bulgular pomad sürüldükten beş dakika içinde başlar, bir saat kadar sürebilir, birkaç gün sonra da geçer. Hastaların bu lokal yan etkiler hakkında bilgilendirilmesi tedaviyi erken bırakmalarını önlemek için gereklidir. Topikal kalsinörin inhibitörlerinin egzema herpetikum ya da egzema molluskum prevalansını artırabileceğini belirten yayınlar olmakla birlikte ilişki saptanmayan yayınlar da vardır (4, 22, 25). Tedavi sırasında

hastada lokal viral enfeksiyon gelişirse tedaviye ara verilmelidir.

Her iki TKİ'nin güvenlik verileri birçok klinik çalışmada (takrolimusun 10 yıllık, pimekrolimus 5 yıllık) bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarından elde edilen ilk verilerde lenfoma riskinde artış olması nedeniyle ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) tarafından malignensi uyarısında bulunulmuştur. Uzun vadeli bir güvenlik çalışması çocuklarda %0.03 veya %0.1 takrolimus merhem kullanarak 10 yıldan fazla kanser veya lenfoma riskinde artış gösterilmemiştir (34). Topikal kalsinörin inhibitörleri uygulamalarında melanom dışı cilt kanseri, diğer maligniteler veya fotokarsinogenite riskinde artış görülmemiştir (34). Retrospektif bir kohort çalışmada 90.000'den fazla katılımcı ve 10 yıldan fazla izlemde bazal hücreli karsinom veya skuamöz hücreli karsinom riskinde artış gözlenmiştir (35). JOELLE çalışmasında TKİ ve TKS kullanımı ile lenfoma ve cilt kanserlerinde pozitif ilişki saptanmış ancak çalışma tasarımı hastalığın şiddeti gibi faktörler göz ardı edilmediği için tam değerlendirilememiştir (36). Son yıllarda yayınlanan bir pediyatrik prospektif gözlemsel kohort çalışmada (APPLES, n = 7954) 10 yıllık izlemde düzenli takrolimus kullanımı ve lenfoma riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (37). Klinisyenler TKİ üzerindeki uyarının farkında olmalı ve tedaviyi buna göre planlamalıdır.

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı sırasında cildin güneş ışığına maruz kalması en aza indirilmelidir ve etkili UV koruması olan güneş kremlerinin kullanılması önerilmektedir. Ayrıca, TKİ ve fototerapinin kombine kullanımından kaçınılmalıdır.

Sonuç olarak TKİ cilt atrofisine neden olmaz (33, 37). Bu nedenle hassas vücut bölgelerinde (göz kapağı, perioral cilt, genital bölge, aksilla bölgesi veya kasık bölgesi) TKS'lerin yerine kullanımı önerilmektedir.

Gebelikte ve emziren annelerin TKİ'nin kullanması uygun değildir.

Topikal Fosfodiesteraz- 4 İnhibitörleri

Topikal fosfodiesteraz-4 inhibitörü olan crisaborol Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avustralya'da 3 ay ve üstü hastalarda hafif-orta dereceli AD tedavisi için önerilmiştir. Avrupa da 2020 yılında 2 yaş üstü hastalarda onaylanmış ancak satışa sunulmamıştır, ülkemizde henüz onaylanmamıştır.

Crisaborol merhem, %2 bor-bazlı, benzoksaborol fosfodi-esteraz 4 (PDE4) inhibitörüdür. Bu bileşik siklik AMP'deki fosfatı taklit eder ve PDE-4 inhibisyonu yaparak hücrel enflamasyonu azaltır. Bileşen moleküler olarak küçük yapıda ve lipofilik özellikte olması nedeniyle dermise penetre olarak enflamasyon bölgesinde etki edebilir. Crisaborol ayrıca Th2 kaynaklı sitokinleri de baskılamaktadır.

Crisaborol merhem uygulaması ile ilk gün uygulama yerinde ağrı (yanma, batma hissi) sıklıkla olmakta ve semptomlar bir gün içinde geçmektedir. Deride atrofi ve telenjektazi görülmemiştir. Kısa (28 gün) ve uzun (52 hafta) dönem kullanımında güvenli olduğu gösterilmiştir (38).

Bir diğer PDE-4 inhibitörü olan difamilast Japonya'da 2 yaş ve üstü hafif-orta atopik dermatit tedavisi için onay almıştır (39).

Topikal Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri

JAK inhibitörleri interlökin-4, IL-13 ve IL-31 inhibisyonu yaparak enflamasyonu azaltmaktadır. İlk atopik dermatit tedavisinde kullanılan tofacitinibdir ancak yan etkileri nedeniyle faz 2 çalışmaları durdurulmuştur.

Delgocitinib % 0.5 krem ve yağ formülasyonu olan JAK inhibitörüdür. Japonya'da 2020 yılında 16 yaş ve üstünde hafif-orta atopik dermatit tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır, Japonya'da yakın zamanda 2 yaş üstü içinde kullanım onayı almıştır (40, 41).

Bir diğer JAK inhibitörü olan ruxolitinib ile 12 yaş üstü hafif-orta atopik dermatit tedavisi faz 3 çalışması tamamlanmıştır. Triamsinolon krem ile ruxolitinib karşılaştırıldığı hafif- orta atopik dermatit tedavisinde benzer etki gösterilmiştir. Amerika'da ruxolitinib 12 yaş üstü için atopik dermatit tedavisinde kullanımı onayı almıştır (42).

SİSTEMİK TEDAVİLER

Topikal tedavilere yanıt vermeyen ağır AD'li hastalara sistemik immünosupresif tedaviler kullanılabilir. Oral kortikosteroidler, siklosporin, azatioprin, metotreksat ve mikofenolat mofetil bu amaçla en sık kullanılan ilaçlardır.

Siklosporin

Tolypocladium inflatum mantarından izole edilen ve bir kalsinörin inhibitörü olan siklosporin, T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu baskılayarak immünmodülatör etki göstermektedir. Siklosporin, hem çocuklarda hem

de yetişkinlerde AD tedavisinde etkili bulunmuş ve birçok Avrupa ülkesinde yetişkinlerde AD tedavisi için onay almıştır (43, 44). Topikal konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, ağır AD'li erişkin hastalarda kullanımı önerilmektedir (45). Çocuklarda 16 yaş altında kullanım onayı bulunmamakla birlikte, refrakter ve ağır AD'li hastalarda kullanılmaktadır (46).

Dozu günlük 3-5mg/ kg/gün olup, iki doza bölünmüş olarak kullanılmaktadır. Yüksek başlangıç dozlarının hastalığı daha hızlı kontrol altına aldığı bildirilmektedir (47, 48). Akut alevlenmelerde kısa süreli kullanımda 4-5 mg/ kg/gün, uzun süreli kullanımda ise 2,5-5 mg/ kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Genellikle tedaviden sonra 2-6 hafta içinde hastalığın aktivitesi azalmaktadır. Siklosporin kullanılırken nemlendiricilere ve ihtiyaç halinde topikal antiinflamatuvar ilaçlara (kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleri) devam edilebilir (46). Ancak, cilt kanseri gelişme riskinin potansiyel olarak artması nedeniyle, ultraviyole (UV) ışığı (UVA, UVB ve PUVA) ile birlikte kullanılmamalıdır (46).

Siklosporine bağlı yan etki görülme oranı geniş bir aralığa sahip olup, %0 ile %100 arasında değişmektedir. Çocuklarda genellikle yetişkinlere göre daha iyi tolere edilmektedir (46). En sık görülen yan etkiler, hipertansiyon ve nefrotoksisitedir. Bunların dışında, hipertrikoz, titreme, baş ağrısı diş eti hiperplazisi, gastrointestinal semptomlar, hiperlipidemi, hiperürisemi, hipomagnezemi, hiperkalemi, melanom dışı cilt kanseri ve malignite riskinde artışa da neden olabilmektedir (46, 48). Uluslararası rehberler tarafından, siklosporin yan etkilerinin takibi açısından; tedavi başlangıcında, tedavinin 1. ve 3. ayında hastaların kan basıncı, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesini önerilmektedir. Ayrıca, tedaviye başlamadan önce hepatit B, C ve HIV taraması da yapılabilir (46). Yüksek doz ve uzun süreli kullanımlarda yan etki riski artmakta olup, kullanım süresinin bir yılı aşmaması önerilmektedir (46, 49). Hamilelikte kullanılması durumunda konjenital malformasyon ve fetal ölüm riskinde artış bildirilmemiştir (50).

Sistemik Kortikosteroidler

Steroidler, glukokortikoid reseptör kompleksini aktive ederek, anti-inflamatuvar proteinlerin ekspresyonunun artmasına, pro-inflamatuvar proteinlerin ekspresyonunun ise baskılanmasına neden olarak geniş anti-inflamatuvar etkiye yol açmaktadır (51). Sistemik kortikosteroidler

dupilumabın FDA tarafından onaylanmasından önce hem erişkin hem de çocuklarda FDA onaylı tek sistemik tedaviydi.

Etkileri güçlü ve hızlı başladığı için ağır AD'li hastalarda akut alevlenme döneminde veya başka bir tedaviye geçilecekse köprü tedavisi olarak kısa süreli kullanımları tercih edilmekle birlikte, düzenli ve uzun süreli kullanımları yan etki riskini artırdığı için önerilmemektedir (52, 53). Akut alevlenmelerin tedavisinde bir veya iki hafta 0,5 mg/kg/gün kullanılması önerilmektedir (46). Tedavi mümkün olan en kısa sürede azaltılmalı veya kesilmelidir. Uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımda (>0,5 mg/kg/gün) cilt atrofisi, kilo alımı, uyku bozukluğu, hiperglisemi, peptik ülserler/gastrit, osteoporoz ve enfeksiyonlara karşı duyarlılıkta artma gibi yan etkiler görülebilir (54).

Metotreksat

Metotreksat hücre bölünmesini ve lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek anti-inflamatuvar etkilere neden olan bir folik asit antagonistidir. Hem çocuk hem de erişkinlerde AD tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş olup, topikal tedavilere yanıt vermeyen ağır AD'li hastalarda kullanılmaktadır. Siklosporin ve sistemik kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında, etkisi daha yavaş başlamaktadır. Tipik olarak kullanılmaya başlandıktan en az 6 hafta sonra etkisi görülmektedir. Erişkinlerde başlangıç dozu olarak haftada bir kez 5-15 mg (maksimum doz:haftada 25 mg) , çocuklarda ise haftada bir kez 0.2-0.7 mg/kg kullanılması önerilmektedir. Oral ve subkütanöz olarak kullanılabilir. Subkütan uygulamada, biyoyararlanım, tolere edilebilirlik ve hasta uyumu daha iyi olup, özellikle gastrointestinal yan etkiler nedeniyle ilacı tolere edemeyen ve oral yolla tedaviye yeterince yanıt alınamayan hastalarda subkütanöz yol tercih edilebilir (46, 55). Genellikle iyi tolere edilmektedir. En sık görülen yan etkiler, bulantı, iştahsızlık, halsizlik, karaciğer enzimlerinde yükselme, baş ağrısı ve baş dönmesidir. Nadiren kemik iliği baskılanması, hepatotoksisite, renal yetmezlik ve interstisyel pnömoni gibi daha ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Metotreksatın alındığı gün dışında diğer kalan günlerde 1 mg folik asit alınmasının yan etkileri azalttığı gösterilmiştir (56). Yan etkilerinin takibi açısından tedavi başlangıcında, tedavinin ilk 3 ayında 4 haftada bir, daha sonra ise 8-12 haftada bir hastaların tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi önerilmektedir. Teratojenik olması nedeni ile doğurgan yaştaki kadınlar etkili kontrasepsiyon ile kullanmalıdırlar (46).

Azatioprin

Azatioprin, bir 6-merkaptopürin analogudur ve pürin sentezini inhibe ederek, immünosupresif etki göstermektedir. Atopik dermatit tedavisindeki etkinliği metotreksat ile benzer olup, dupilumab ve siklosporine göre daha düşüktür (57). Ayrıca etkisi metotreksat gibi yavaş başlamaktadır. Erişkin ve çocuklarda 1-3 mg/kg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Eğer mevcutsa ilaca başlamadan önce gelişebilecek yan etkilerden kaçınmak için tiyopürin-metiltransferaz (TPMT) enzim seviyesine bakılmalıdır. Düşük bulunan hastalara düşüklüğün şiddetine göre tedavi hiç başlanmayabilir veya daha düşük dozda başlanabilir (46, 58). Uzun ve kısa süreli kullanımda en sık bildirilen yan etkiler, gastrointestinal semptomlar ile birlikte hepatotoksisite ve miyelosüpresyondur. Uzun süreli ve diğer immünosupresif ilaçlarla kullanımında enfeksiyonlara karşı duyarlılık ve malignite (skvamöz hücreli deri kanseri ve non-Hodgkin lenfoma) riskinde artışa neden olabilir (46, 58). Yan etkilerinin takibi açısından, hastaların tedavinin ilk iki ayında ayda iki kez, daha sonra dört ay boyunca ayda bir kez, ardından iki ayda bir kez tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer testlerinin izlenmesini önerilmektedir. Cilt kanseri gelişme riskini artırdığı için, UV ışığı (UVA, UVB ve PUVA) ile birlikte kullanılmamalıdır (46). Teratojenite riski nedeni ile hamilelerde azatiopürin kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Gebelik öncesi tedavi başlanan ve başka tedavi seçeneği bulunmayan hastalarda doz %50 azaltılarak devam edilebilir. Ancak gebelik öncesi tedavi almayan hastalarda gebelik oluştuktan sonra tedavi başlanmamalıdır (50).

Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil, inosin monofosfat dehidrogenaz enzim inhibitörü olup, pürin sentezini bloke ederek lenfosit aktivasyonunu inhibe eder. Hem erişkin hem de çocuklarda AD tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılmış bir meta analizde, yetişkin ve çocuk vakaların tedavi sonuçları arasında fark olmadığı bildirilmiştir (59). Metotreksat ve azatioprin gibi etkisi yavaş başlar, bu nedenle akut AD alevlenmesinin tedavisinde iyi bir seçenek olmayıp, AD'in idame tedavisinde kullanılmaktadır. Kullanım dozu yetişkinler için 1-3 gr/gün, çocuklar için ise 30-50 mg/kg/gün önerilmektedir (46). En sık bulantı, kusma, abdominal kramplar gibi gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Daha nadir olarak da miyelosüpresyon görülebilmekle birlikte, güvenlik profili iyidir. Teratojenik olup, doğurgan yaştaki kadınlar etkili kontrasepsiyon kullanmalıdırlar.

BİYOLOJİK AJANLAR

Atopik dermatit (AD) patogeneğinde Th2 yolağın merkezi öneminin anlaşılması ile monoklonal antikörlerin (mAb) kullanıma girmesi hastalığın yönetiminde paradigma-yı geniş sistemik immünsüpresiflerden hedef odaklı ve güvenli alternatiflere yöneltti (60). Tedavide nihai hedef, mevcut genelleştirilmiş “herkese uyan tek ilaç” yöneti-minden daha kişiselleştirilmiş “hasta endotipine özgü” bir tedavi yönetimine evrildi (61). Biyolojik tedaviler, immü-nosüpresan ajanlardan ve oral JAK inhibitörlerinden daha hedef odaklı, tek bir ekstraselüler reseptörün alt birimini veya sitokini hedefleyen ilaçlardır. Bu nedenle ilaç güven-liği yüksektir ve laboratuvar izlemi gerektirmez, gelenek-sel sitokrom bazlı mekanizmalarla metabolize edilmez veya renal olarak atılmazlar. Bu da olası ilaç etkileşimlerini en aza indirir (62).

Atopik dermatitte inflamasyondan sorumlu sitokinler IL-4 ve IL-13’dür. Th2 sitokinlerden IL-4 ve IL-13 aynı zaman-da anti-mikrobiyal peptitleri, cilt bariyer proteinlerini ve lipidlerin ekspresyonunu azaltırlar. Th2 hücreler tarafın-dan üretilen IL-31 ise AD’de histaminerjik olmayan kaşıntı-da anahtar rol oynar (41, 60). Orta-şiddetli AD’li çocuk-lar için 6 aylıktan itibaren Food and Drug Administration (FDA) onaylı tek biyolojik ilaç olan Dupilumab, IL-4Rα’yı bloke ederek, IL-4 ve IL-13 tarafından aktive edilen sin-yali inhibe eder. Bu hümanize mAb, IL-4Rα’ya bağlanarak IL-4/IL-13 sinyalini bloke eder çünkü IL-4Rα zinciri her iki IL-4R kompleksinde ortaktır: tip 1 (IL-4Rα/γc; IL-4’e özgü) ve tip 2 (IL-4Rα/IL-13Rα1; IL-4 ve IL-13’e özgü) (41). Atopik dermatit için diğer iki biyolojik, tralokinumab ve lebrikizumab, her ikisi de IL-4Rα/IL-13R1α heterodimer aktivasyonunu azaltmak için IL-13 sitokini doğrudan inhibe eder. Tralokinumab, IL-13’e bağlanarak reseptör aktivasyonuna engel olan yüksek afiniteli bir IgG4 mAb’dır. ABD’de erişkinlerde kullanım için FDA onaylıdır, Avrupa’da EMA onayı ile 12 yaş ve üzerindeki hastalarda kullanılmaktadır (60). Lebrikizumab, IL-13Rα’yı bloke ede-rek, IL-13 sinyalini inhibe eden yüksek afiniteli humanize IgG4 mAb’dır. Lebrikizumab’ın ergen ve yetişkin çalış-maları FDA onayı için sunum aşamasındadır. Nemolizumab IL-31Rα’yı hedefleyen, benralizumab ise IL-5Rα’yı hedef-leyen bir mAb’dır (41). Omalizumab, IgE’ye karşı geliştiri-lmiş bir antikördür ve serbest IgE’yi bağlar. IgE’nin mast hücresi, bazofil ve epidermal dendritik hücrelere bağlan-masını ve immünolojik etkilerini inhibe eder (46). Atopik dermatit çalışmaları devam eden diğer biyolojik hedefler arasında TSLP, IL-33, OX40, IL-17C ve IL-22 yer almaktadır

(63, 64). İn vitro çalışmalar, TSLP ve IL-33’ün deride tip 2 immün yanıtı başlatan anahtar sitokinler olduğunu öne sürse, tezepelumabın (Anti-TSLP mAb) kullanıldığı AD klinik çalışmalarında belirgin bir fayda raporlanmamıştır (65). IL-33 inhibitörü etokimabın yalnızca kavram kanıtı klinik çalışmaları mevcuttur (66). Hümanize bir mAb olan GBR830’un (anti-OX40), OX40-OX40 ligand etkileşimini engelleyerek, TSLP kaynaklı tip 2 enflamasyonu engelle-mesi hedeflenir (63).

Bu güncellemede çocukluk/ergen yaş grubunda atopik dermatit için çalışmaları yapılmış biyolojik ajanlardan (dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab, nemolizumab, omalizumab, benralizumab) bahsedilecektir.

Dupilumab

Dupilumab, 2019’da 12 yaş ve üzeri ergenlerde, 2020’de 6 yaş ve üzeri çocuklarda, ve son olarak (Haziran 2022’de) 6 aylık bebekler ve daha büyük çocuklarda FDA onayı bulu-nan bir biyolojiktir (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761055s042lbl.pdf). Dupilu-mabın FDA onayı “Orta-ağır AD’li 6 aydan büyük çocuk ve erişkin hastaların tedavisinde, topikal reçeteli tedaviler ile yeterli kontrol sağlanamadığında veya bu tedavilerin kul-lanımı önerilmiyor ise endikedir” şeklindedir.

Dupilumab, ülkemizde sistemik tedaviye aday olan orta ila şiddetli atopik dermatitli yetişkin ve 12 yaş ve üzeri adölesan hastaların tedavisinde endikedir. Oniki ila 17 yaş aralığındaki, 60 kg ve üzeri adölesan hastalara öne-rilen dupilumab dozu, 600 mg’lık bir başlangıç dozu (300 mg’lık iki enjeksiyon), bunu takiben iki haftada bir sub-kütan enjeksiyon olarak verilen 300 mg’dır. 16 haftalık atopik dermatit tedavisinden sonra yanıt vermeyen has-talarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Kısmi cevap veren bazı hastalarda 16. haftadan sonra tedaviye devam edilmesi durumunda klinik iyileşme daha belirgin olabi-lir (https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAt-tachments/DUPXENT150kb_e9f88728-b58f-4fd0-83a1-58ce524d60fd.pdf).

Dupilumab ile yapılan çalışmalarda AD için üç farklı şid-det değerlendirme ölçeğinde (EASI, IGA, SCORAD) önem-li klinik etkiler gösterilmiştir. Hem intrinsik hem de eks-trinsik tipte AD’de etkinlik saptanmış, kaşıntıyı da önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir. Kabul görmüş güvenlik profili ve yüksek yanıt oranları ile dupilumab, mevcut olduğunda, dirençli orta-şiddetli AD’de ilk seçenek hali-ne gelmiştir (41, 46). Altı ay ve üzeri çocuklarda kullanım

onayı, dupilumab'ın 16 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü "LIBERTY AD PRESCHOOL" çalışma sonuçlarına (NCT03346434) dayanmaktadır. Bu çalışmanın primer sonlanım noktasında TKS ve dupilumab alan grubun %28'inde ciltte neredeyse tamamen düzelme (plasebo ile %4), hastaların %48'inde kaşıntıda belirgin düzelme (plasebo ile %9) saptanmıştır (67). Orta-şiddetli AD'li olan 6-18 yaş aralığında dupilumab tedavisi alan 61 çocuk hastada 28 haftalık tedaviden sonra hastalık şiddeti önemli ölçüde gerilemiş, ek olarak hastalarda şiddet ile ilişkili serum biyobelirteçleri [TARC (thymus and activation regulated chemokine), PARC (pulmonary and activation regulated chemokine), periostin, sIL-2Ra ve eotaksin-3] de önemli ölçüde azalmıştır (67, 68). Çocuklar ve ergenler için uzun dönem veriler dupilumab tedavisinin kabul edilebilir ölçüde güvenli ve etkin olduğunu göstermektedir. Tedavi izlemi için herhangi bir biyokimyasal parametre veya muayenenin gerekli olduğu bildirilmemiştir (46). Faz 3 açık etiketli bir çalışmada, her 2 veya 4 haftada bir 300 mg dupilumab ile tedaviye başladıktan sonra 52. haftada ergenlerin %43'ünün cildi neredeyse tamamen düzelmiştir. Bu hastaların %29'unda tedavi kesilmiş ve ortalama 18 hafta sonra, hastaların %43'ü dupilumab'a yeniden başlama ihtiyacı duymamışlardır (69). Yapılan çalışmalarda plaseboya kıyaslandığında dupilumab alan hastalarda cilt bütünlüğünün sağlanması ile ciltte enfeksiyon oluşumunun da azaldığı görülmüştür (60).

Dupilumab'ın uygulama dozu çocuklarda kiloya göre değişir. Vücut ağırlığı 5-15 kg arasındaki çocuklarda 4 haftada bir 200 mg, 15-30 kg arasındakilere 4 haftada bir 300 mg uygulanır. Altı yaş ve üzeri 15-30 kg arasındaki çocuklara 600 mg yükleme dozu sonrası 4 haftada bir 300 mg, 30-60 kg arasındakilere 400 mg yükleme sonrası her 2 haftada bir 200 mg uygulanır. 60 kg üzerindeki çocuklar için 600 mg yükleme sonrası her 2 haftada bir 300 mg önerilir. 30 kg altında olan çocuklara ilaç 4 hafta aralıkla uygulanır, 6 yaşından küçük çocuklarda yükleme yapılmaz (41, 60). 200 mg ve 300 mg'lık subkütan enjeksiyona hazır şırınga seçeneği ve ergenler ile yetişkinler için önceden enjeksiyona hazır kalem formu mevcuttur. Kalem formülasyonu halen 6-11 yaş grubunda test edilmektedir. Ağrıyı azaltmak için dupilumab oda sıcaklığında uygulanmalıdır (buzdolabından en az 45 dakika, ideal olarak birkaç saat önce çıkarılır ve uygulamadan önce 14 güne kadar oda sıcaklığında stabilize sağlanır) (62). Anafilaksi nadiren bildirilmiştir, bu nedenle ilk enjeksiyon genellikle enjeksiyon eğitimi ile birlikte sağlık merkezinde yapılır. Kaşıntı ve buna bağlı ekzoriyasyon genellikle tedaviye başladıktan sonra

iki hafta içinde düzelir, ardından endurasyon, eritem ve kabuklanma gibi egzama belirtileri geriler (64). Dupilumab ile TKS, topikal kalsinörin inhibitörü ve UV ışık kombinasyon tedavilerinin eş zamanlı kullanımı pratikte iyice yerleşmiştir. Astım, nazal polip ve alerjik rinokonjonktivit veya eozinofil özofajit gibi tip 2 komorbiditeleri olan AD hastalarında dupilumab tedavisi komorbid hastalıklara da etkili olabilir (46).

Dupilumab tedavisinde genel yaklaşım uzun süreli remisyonu sağlamak için bir yıl kadar tedaviye devam etmektir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra, dupilumab doz sıklığı doktor-aile ortak kararı ile azaltılabilir (örneğin, ilacın kullanım sıklığının birkaç ay boyunca 2 haftada birden 3-4 haftada bire düşürülmesi, ardından tolere edildiğinde daha da azaltılması ve bu şartlarda hastalık kontrolü sadece bir TKS kullanımı ile sağlanabiliyorsa, her 6 haftada bir uygulama sonrası ilaç kesilmesi denenir) (60). Pediatrik AD tedavisini ele alan farklı bir derlemede, üç aylık tam bir düzelme sonrasında doz azaltımına gidilebileceğini, üç ay içinde azaltılan doza rağmen semptomlar kontrol altında olursa ilacın kesilmesini önerilmektedir (64). Dupilumab'a yeniden başlamak gerektiğinde (3 haftadan uzun bir ara verilirse bir yükleme dozu yapılabilir) genellikle başlangıçtaki iyileşme düzeyi sağlanır (60). Bir biyolojik ilacın kullanımı sırasında ara verip yeniden başlanması klinik olarak ilgili ilaç için antikor gelişimine neden olabilir (63). Yapılan faz 3 çalışmalarında dupilumab ile aşırı duyarlılık reaksiyonu olan iki hastada yüksek ilaç antikor titresi saptanmıştır (70).

Dupilumab'a bağlı bildirilen yan etkiler arasında oküler yüzey hastalığı (OSD), geçici eozinofili (özellikle ilaç başladıktan 4 ila 8 hafta sonra, ancak klinik olarak anlamlı olmadığı veya müdahale gerektirmediği için laboratuvar izlemi gerekmez), alopesi areata, psöriasiform döküntüler, yüzde eritem, inflamatuvar artrit, enjeksiyon yeri reaksiyonları yer alır (41, 60, 62). Altı yaş ve üzeri 128 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama tedavi süresi 15 ay olan hastalarda dupilumab genellikle iyi tolere edilmiştir; en yaygın ve tipik yan etkiler baş ve boyun dermatiti (%20), konjonktivit (%16), deride eritem, kaşıntı ve soyulma (%11) ile göz kuruluğu (%8) olmuştur (71). İlaç yan etkisi olarak bildirilen yüzde eritem ve inflamasyonun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır ve Malassezia kolonizasyonu, psöriazis ve alerjik kontakt dermatit gibi çeşitli tetikleyicilerin neden olabileceği düşünülmüştür (64). Dupilumab kullanan 3.300'den fazla hastayı analiz eden sistematik bir incelemede, %26.1 konjonktivit insidansı bildirilmiştir (72). Atopik dermatit

şiddetinin yüksek olması ve geçmişte oküler inflamasyon öyküsü varlığı, ilaca bağlı konjonktivit gelişimi için risk faktörleri olarak saptanmıştır (62). Oküler yüzey hastalığı klinik açıdan önemlidir, çocukların küçük bir kısmında görülür ve dupilumab'ın AD dışındaki kullanımlarında görülmez. Çoğu konjonktivit anti-inflamatuar göz damlaları ile tedavi edilebilir ve nadiren tedavinin kesilmesine neden olur (73). Dupilumab alan AD'li bir hasta bilateral hiperemik ve kaşıntılı gözlerle başvurduğunda konjonktivit açısından değerlendirilmelidir. Tanıyı doğrulamak ve tedaviyi yönetmek için oftalmoloji konsültasyonu önerilir. Hafif şiddette konjonktivit tedavisinde suni gözyaşı, sodyum hiyalüronat, trehaloz/hiyalüronat gözyaşı veya antihistaminik göz damlası kullanılırken, orta veya şiddetli konjonktivitlerde kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri veya siklosporin içeren antiinflamatuar göz damlaları veya merhemlerin kullanması gerekir (73). Tip 2 yolağı hedef alan etki mekanizması hem immün hem de epidermal anormallikleri düzeltme potansiyeli taşısa da klinik çalışmalarda dupilumab tedavisi artan enfeksiyon riski açısından izlenmiştir (63). Atopik dermatiti olan 54 hastayı randomize ederek oluşturulan ve 16 hafta boyunca dupilumab (haftada 200 mg) veya plasebo ile tedavi edilen hastaların değerlendirildiği çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada dupilumab ile tedavi edilen hastalarda *Staphylococcus aureus* kolonizasyonunun azaldığı ve mikrobiyal çeşitliliğin arttığı gösterilmiştir (74). Atopik dermatitli erişkinlerde yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, dupilumabın aşılarla (Tdap ve kuadriyalan meningokokal polisakkarit) verilen antikor yanıtlarını olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (75). Dupilumab kullanımı sırasında atenüe canlı aşı uygulamasının etkileri ise bilinmemektedir. Şu anki öneri, dupilumabın başlamasından en az 4 hafta önce aşılama yapılması ve vaka bazında canlı aşılarla olan ihtiyacın değerlendirilmesidir. Erişkin çalışmaları baz alındığında, inaktif influenanza aşısı da dahil olmak üzere herhangi bir inaktif aşının uygulanması için dupilumabın kesilmesine gerek yoktur (76).

Dupilumab tedavisine yanıtı öngörebilmek için yapılan bir çalışmada, 12 yaş üstü AD tanısıyla dupilumab tedavisi başlanan 419 hastanın 145'inin (%35) dupilumab tedavisine yanıtı olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada ilaç yanıtı beş bölümde değerlendirilmiştir; a) Dupilumabın kesilmesi b) Tedaviye siklosporin, metotreksat, oral kortikosteroid veya fototerapi gibi sistemik bir immünsüpresan eklenmesi c) Daha önce kullanılmayan yüksek etkili TKS kullanımı d) Atopik dermatit nedeniyle hastane

yatışı veya acil servis ziyareti e) Cilt enfeksiyonunun ortaya çıkması. Bu çalışmada dupilumab yanıtı olmadığı en sık nedeni dupilumabın kesilmesi olarak bulunmuştur. Yazarlar AD'li hastaların dupilumab tedavisini kesme nedenlerinin; şiddetli konjonktivit veya yüz ve boyun dermatiti gibi yan etkiler, iğne fobisi, maliyet, erişim veya yetersiz yanıt olabileceğini öne sürmüşlerdir (77). Pediatrik hastalarda dupilumab tedavisine duyulan ihtiyacı destekleyen faktörler; Orta-şiddetli AD, cilt tutulumu dışındaki diğer atopik morbiditelerin varlığı (astım, alerjik rinit, eozinofilik gastrointestinal hastalık, besin alerjisi), yüksek serum toplam IgE ve ailede güçlü bir atopi öyküsü olarak belirlenmiştir (64).

Biyolojik maddeleri ve küçük molekülü terapötikleri doğrudan karşılaştıran çalışmalar, bu yeni ajanların etkinlik farkını belirlemek için önemlidir. Heads-Up çalışmasında dupilumab ve upadacitinib'in göreceli etkinliği (78), JAK1 Atopik Dermatit Etkinlik ve Güvenlik (JADE) COMPARE çalışmasında dupilumab ile abrocitinib'in etkinliği karşılaştırılmıştır (79). Heads-Up çalışmasının sonuçları; günde bir kez alınan 30 mg oral upadacitinib'in, 16 hafta boyunca iki haftada bir 300 mg uygulanan dupilumab'a kıyasla, özellikle EASI-90, EASI-100 ve pruritus sayısal derecelendirme ölçeği puanlarında, önemli ölçüde daha iyi bir yanıtı açtığını göstermektedir. Bu çalışmada 16 haftalık tedavi sırasında upadacitinib, orta ila şiddetli AD'si olan hastalarda dupilumab'a kıyasla üstün etkinlik göstermiştir. JADE COMPARE çalışmasında ise abrocitinib ve dupilumab'a verilen klinik yanıtlar benzer bulunmuştur.

Tralokinumab

IL-13'e bağlanarak reseptör aktivasyonunu engelleyen tralokinumab 2021 yılında, AD'li erişkinlerde FDA onayı (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761180lbl.pdf) almıştır. Tralokinumab'ın FDA onayı "Orta- ağır AD'li erişkinlerin tedavisinde, topikal reçeteli tedaviler ile yeterli kontrol sağlanamadığında veya bu tedavilerin kullanımı önerilmiyor ise endikedir" şeklindedir. Tralokinumab, 2021 yılında öncelikle erişkinlerde, 2022 güncellemesi ile 12 yaş ve üzeri ergen hastalarda ise EMA onayı (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_en.pdf) almıştır. Tralokinumab'ın EMA onayı "Sistemik tedaviye aday olan 12 yaş ve üzeri ergen ve erişkin orta-ağır AD'li hastaların tedavisinde endikedir" şeklindedir.

Tralokinumab, ECZTRA1 ve ECZTRA2 faz 3 çalışmalarında güvenlik/etkinliği kanıtlandıktan sonra orta-şiddetli AD'si olan yetişkinler için onaylanmıştır (80). Ergenlerde çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada tralokinumab monoterapisinde (ECZTRA 6) plaseboya kıyasla IGA ve EASI-75'te iyileşme olduğu gözlenmiştir (NCT03526861). Tralokinumab ile ilgili aktif pediatrik çalışmalar (NCT03587805, NCT05388760) halen devam etmektedir. Önerilen tedavi şeması, tedavinin başlangıcında 600 mg yükleme dozundan sonra 2 haftada bir 300 mg'dır. On altı haftalık tedaviden sonra neredeyse tamamen düzelmiş bir cilt elde eden hastalarda her dört haftada bir doz azaltımına gidilebilir.

Dupilumab ile karşılaştırıldığında IL-13 inhibitörlerinin farklı bir rolü olup olmayacağı henüz belirsizdir. İlaça bağlı istenmeyen etkiler dupilumab kullanımına benzerdir (41). Özellikle, tralokinumab'ın dupilumab'tan daha düşük oküler komplikasyon oranlarına sahip olduğu görülmektedir. Topikal kortikosteroid, topikal kalsinörin inhibitörü ve UV ışık tedavisi ile kombine edilerek kullanılabilir. Tedavi izlemi için herhangi bir biyokimyasal parametre veya muayene gerekmez (46). Henüz pediatrik hastalar için tralokinumab geniş ölçüde mevcut olmasa da ECZTRA 6 denemesi, yakında ergenler için FDA onayını almasını sağlayabilir (41).

Lebrikizumab

IL-13R α inhibitörleri, IL-13 inhibitörleri kadar etkili ajanlar olabilir. IL-13 inhibitörleri gibi, dupilumab ile karşılaştırıldığında IL-13R α inhibitörlerinin farklı bir rolü olup olmayacağı henüz belirsizdir (41). Lebrikizumab ile erişkinlerde yapılan bir faz 2b çalışmasında EASI, IGA0/1 ve kaşıntı için doza bağımlı iyileşme saptanmıştır. Daha önce dupilumab tedavisine yanıt vermeyen 12 hasta lebrikizumab almak üzere randomize edildiğinde tedavinin 16. haftasında hastaların beşinin EASI-75'e ulaştığı görülmüştür (81). Erişkin ve ergenlerin dahil olduğu randomize çift kör faz 3 klinik lebrikizumab çalışmaları birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır (NCT04146363, NCT04178967, NCT04250337) (41, 60). Lebrikizumab için farklı dozlarının etkili olduğu kanıtlanmış olsa da, optimal doz rejimleri henüz belirlenmemiştir. İlaça bağlı gözlenen istenmeyen etkiler arasında enjeksiyon yeri reaksiyonları, eozinofili, herpes virus enfeksiyonları ve konjunktivit rapor edilmiştir. Lebrikizumab tedavisinde dupilumab alanlara göre daha düşük oküler komplikasyon oranları saptanmıştır. Tedavi izlemi için herhangi bir biyokimyasal parametre veya muayenenin gerekli olduğu bildirilmemiştir. Atopik dermatit

alevenmelerinde TKS'lerin lebrikizumab ile kombinasyon hâlinde kullanımı faydalı olabilir (46).

Nemolizumab

IL-31R α antikoru olan nemolizumab, AD'de cilt bulgularına kıyasla kaşıntı üzerinde daha fazla etki gösteren bir biyolojik ajandır. Atopik dermatit patogenezinde yer alan ve kaşıntıya sebep olan sitokin IL-31'in ekspresyonunun çocuklarda erişkinlere göre daha yüksek olması nemolizumab tedavisinin çocukluk çağında daha fazla etkinliğe sahip olabileceğini düşündürse de AD tedavisinde rolü hâlen belirsizdir. Bununla birlikte, nemolizumab ile yapılan faz 2 ve faz 3 yetişkin çalışmalarında umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Hastalarda dermatit için daha az iyileşme sağlasa da özellikle kaşıntıyı azaltır (41). Nemolizumab tedavisi için izlemde herhangi bir biyokimyasal parametre veya muayenenin gerekli olduğu bildirilmemiştir (46). Erişkinlerde yapılan bir faz 2b çalışmasında 30 mg nemolizumab ve TKS tedavisi ile hastalarda EASI skorlarında, PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale), uyku ve DLQI (Dermatology Life Quality Index) ölçümlerinde belirgin düzelme saptanmıştır (82, 83). Son dönemde yayınlanan faz 3, çift kör bir çalışmada orta-şiddetli kaşıntısı ve AD'si olan hastalara 16 hafta süreyle, topikal tedavilerle birlikte her 4 haftada bir subkutan nemolizumab (60 mg) verilmiş, topikal tedavilere ek olarak nemolizumab alan grupta plasebo ve topikal tedavi alan gruba göre kaşıntı şikayetinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (84). Japon ergenlerde nemolizumab ile yapılan faz 3 uzun dönemli bir çalışmada benzer şekilde kaşıntıda kalıcı bir yanıtla iyileşme olduğu, 16. haftada EASI, uyku ve yaşam kalitesinde düzelme olduğu saptanmıştır (85). Nemolizumab ile ergenlerde ve çocuklarda faz 2/3 çalışmaları hâlen devam etmektedir (NCT03921411, NCT04921345, NCT03985943, NCT03989349, NCT03989206). Mevcut çalışmalara göre, nemolizumab'a ek olarak nemlendiriciler, TKS ve kalsinörin inhibitörleri gibi topikal tedavilerin kullanılması (kurtarma tedavisi), AD ve ilişkili kaşıntı tedavisinde sinerjistik bir etkiye sahip olabilir (46).

Nemolizumab kullanımına bağlı en sık görülen yan etkilerin enjeksiyona bağlı reaksiyonlar, kas-iskelet ve bağ dokusu semptomları, üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, karın ağrısı, ishal, periferik ödem ve artmış kreatin fosfokinaz olduğu bildirilmiştir. Nemolizumab'ın AD hastaları için kalıcı bir etkinliğe sahip olup olmadığı ve güvenli olup olmadığı daha uzun süreli büyük çalışmalar ile ortaya konulacaktır (82).

Omalizumab

Atopik dermatit hastalarının çoğunda yüksek serum IgE seviyeleri vardır, ancak IgE'nin AD'deki patojenik rolü hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Omalizumab, astım ve kronik ürtiker tedavisi için lisans almasına rağmen AD tedavisi için onaylanmamıştır. Literatürde etkinlikle ilgili tartışmalı sonuçlar ve omalizumab tedavisine yanıt veren AD hastalarını tanımlayacak spesifik belirteçlerin tanımlanamamış olması, AD'nin tedavisi ile ilgili olarak omalizumab için genel bir öneri yapılmasını engellemektedir (46, 86).

Atopik dermatit tedavisi için hastalarda genel olarak her 2-4 haftada bir, 150-450 mg arasında değişen farklı dozlar kullanılmıştır. Omalizumab tedavisinin daha düşük bazal serum IgE düzeyi olan hastalarda, çok yüksek düzeyde serum IgE'si olan hastalara kıyasla, daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (86). Omalizumab kullanımıyla ilişkili klinik sonuçlar; yaş, cinsiyet, hastalık şiddeti, eşlik eden astım öyküsü ve 600 mg/ay veya daha fazla omalizumab kullanımı ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir (87). ADAPT (Atopic Dermatitis Anti-IgE Pediatric Trial) çalışması, 24 hafta boyunca eşlik eden alerjik hastalığı (astım, alerjik rinokonjonktivit veya besin alerjisi) olan ağır pediatrik AD tedavisinde omalizumab'ın olası rolünü değerlendiren bir çalışmadır. Bu çalışmada omalizumab dozu, tedavi öncesi ölçülen bazal serum IgE (30-1500 IU/mL) ve vücut ağırlığına göre belirlenmiş ve belirli bir formül $[0,016 \times \text{ağırlık(kg)} \times \text{IgE seviyesi(kU/L)}]$ kullanılarak hesaplanmıştır. Bu randomize klinik çalışma, omalizumab'ın atopi ve şiddetli egzaması olan bir pediatrik popülasyonda başlangıçtaki yüksek serum IgE seviyelerine rağmen AD şiddetini önemli ölçüde azalttığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir. Ancak bu gelişme, ana sonuç için (objektif SCORAD) klinik olarak önemli olan minimum farkın altında kalmıştır (88).

Omalizumab'ın genel olarak iyi güvenlik profili hakkında genel bir fikir birliği vardır ve bazı çalışmalar dört yıla kadar mükemmel tolere edilebilirlik bildirmektedir (89). Omalizumab'ın AD veya diğer alerjik hastalıklar için kullanılan diğer ilaçlarla bildirilmiş herhangi bir etkileşimi yoktur. Omalizumab tedavisinin izlenmesi için herhangi bir biyokimyasal parametre veya muayenenin gerekli olduğu bildirilmemiştir. Omalizumab uygulamasını takiben IgE seviyeleri yükselir ve ilacın kesilmesinden sonra bir yıl kadar yüksek kalabilir (90). Paraziter enfeksiyonlar için yüksek risk taşıyan ve solunum yolu alerjisi olan erişkin hastalarda yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalış-

mada omalizumab alan grupta paraziter hastalık insidansında ılımlı bir artış saptanmıştır (90).

Benralizumab

Atopik dermatit patogenezinde artan Th2 sitokinlerinden IL-5, eozinofil aktivasyonunu ve IgE üretimini uyarır. Bu sebeple benralizumab'ın hipereozinofilik sendromla ilişkili AD'nin tedavisinde bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Atopik dermatit tedavisinde benralizumab erken deneme aşamasındadır. Yetişkinlerde randomize çift kör plasebo kontrollü bir faz 2 çalışması tamamlanırken (NCT03563066), ergenlerde faz 2 çalışması devam etmektedir (NCT04605094) (41).

Atopik dermatitli bir hastanın sistemik tedaviye aday olup olmadığını değerlendirirken, önce hastalığın şiddeti tanımlanmalı ve mevcut tedavi gözden geçirilmelidir. Biyolojik bir ajan ile tedaviye başlamadan önce alternatif tanılar ve eşlik eden enfeksiyonlar, stres faktörleri ve tetikleyiciler (irritan, alerjik veya mikrobiyal) göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın ağır AD tanısı klinik olarak kesinleştirildikten sonra, hastanın optimal sistemik olmayan tedavilere tam uyumuna rağmen hastalık kontrol altına alınamıyor ve ağır seyrediyorsa hastaya sistemik tedavi başlanmalıdır. Hastaya AD'nin kronik, tekrarlayan doğası hakkında eğitim verilmeli, ilgili vücut yüzey alanı da dahil olmak üzere AD şiddeti kayıt altına alınmalıdır, dikkat edilmesi gereken potansiyel yan etkiler gözden geçirilmelidir. Biyolojik ilaç kullanan AD'li hastaların beraberinde topikal bir antiinflamatuvar ilaç ile tedavi gerektirebileceği de unutulmamalıdır (63, 91).

JAK İNHİBİTÖRLERİ

Janus kinaz (JAK) enzim ailesi, JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2 (TYK2)'dan oluşur ve sitoplazmik tirozin kinaz sınıfındadır (92). JAK'lar sitoplazmada bulunur ve tip 1 ve tip 2 sitokin reseptörlerine bağlanır. Spesifik ligand bağlanması aktive olan JAK'lar fosforilasyona uğrar.

Daha sonra, JAK'lar ilişkili STAT proteinlerini fosforile eder, STAT proteinleri dimerize olur ve çekirdeğe göç ederek gen transkripsiyonunu düzenler (93). AD ile ilişkili sitokinleri de içeren (IL-4, IL-5 ve IL-13) çok sayıda sitokin JAK-STAT yolağını uyarır (94).

JAK inhibitörleri, hücre içine girebilen küçük moleküllerdir ve JAK'ların kinaz kısmını bloke eder. Fosforilasyon engellenir ve hücre içi sinyal iletimi inhibe edilir (95). Kutanöz

enflamatuvar sitokin sinyalinin bozulmasından sonra, JAK inhibisyonunun kronik kaşıntıyı hafiflettiği ve deri bariyer proteini filagrin ekspresyonunu düzenleyerek deri bariyeri fonksiyonunu iyileştirdiği bildirilmiştir (96).

Birinci nesil JAK inhibitörleri (örneğin tofasitinib ve bari-sitinib) 50'den fazla sitokin ile etkileşime girer ve böylece çok sayıda dokuyu etkiler. AD tedavisinde öncelikle tercih edilen ikinci nesil JAK inhibitörlerinin JAK1 selektivitele-ri vardır ve birinci nesil JAK inhibitörlerinden daha iyi bir güvenlik profiline ve daha yüksek etkinliğe sahiptirler. Oral JAK inhibitörleri topikal ve sistemik tedavilere direnç-li orta-ağır atopik dermatitli hastalarda kullanılabilir (62). Oral JAK inhibitörleri biyolojik immünmodulatorler veya diğer immünsupresanlar ile bir arada kullanılamazlar. Bu güncellemeye çocukluk/ergen yaş grubunda çalışmalara yapılmış ikinci nesil JAK inhibitörlerinden upadasitinib (Rinvoq®) ve abrositinib (Cibinqo®) dahil edilecektir.

Upadasitinib

Oral kullanım için geri dönüşümlü JAK inhibitörüdür; JAK1 için JAK2, JAK3 ve TYK2'den daha fazla inhibe edici potansiyele sahiptir (97). Onaltı haftalık, çift kör plasebo kontrolü faz 2 çalışmasına topikal tedaviler ile kontrol altına alınamayan orta-ağır AD'li 167 erişkin hasta alınmış, doz olarak 7.5 mg, 15 mg ve 30 mg upadasitinib tedavileri uygulanmış ve egzama alan şiddet endeksinde (EASI) doz bağımlı düzelme gözlenmiştir (98). Faz 3 çalışmaları olan Measure up 1 ve Measure up 2 araştırmalarına 1609 orta-ağır AD'li hasta alınmış, hastaların 221'i 12 yaş ve üzeri ergen hastalar olarak rapor edilmiştir. Ergen hastalarda 16. haftadaki EASI skorlarında %75'in üzerinde iyileşme (EASI-75) yanıtı 15 mg ve 30 mg upadasitinib gruplarında benzerdir (Measure up 1, %53.3 ve %63.4; Measure up 2 %60 ve %73, plaseboya göre düzeltilmiştir.); bu etki 52. tedavi haftasında da devam etmektedir (Measure up 1, %87.9 ve %89.2; Measure up 2 %81.5 ve %89.7). En kötü kaşıntı numerik skorları (WP-NRS4), upadasitinib 30 mg grubunda, 15 mg grubuna göre daha fazla hastada 4 puan ve üzerinde düşmüştür (99, 100). Upadasitinib'in topikal kortikosteroidler ile birlikte kullanıldığı 16 haftalık faz 3 AD Up çalışması ve 52 haftalık devam çalışmasına 116'sı ergen olan 901 orta-ağır AD'li hasta dahil edilmiş ve upadasitinib'in topikal kortikosteroidler ile uzun süreli kullanımının etkili ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (101, 102). Upadasitinib faz 3 çalışmalarındaki klinik iyileşme, anksiyete, depresyon, uyku ve hayat kalitesinde düzelme ile ilişkilidir (103). Şiddetli atopik dermatitli 2-12 yaş çocuklarda Faz 1 çalışmasına başlanmıştır (NCT03646604).

2023 yılı itibarıyla Upadasitinib faz 3 çalışmalarına 552 ergen alınmış ve en sık görülen yan etkiler akne, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, kan kreatin fosfokinaz (CK) seviyesinde yükselmeler ve nazofarenjitir. Upadasitinib ile tedavi edilen hastalarda akne oluşumuna kadar geçen süre yaklaşık 50 gündür [30 mg: 51.5 (11-103) gün; 15 mg: 47,5 (1-102) gün]. Akne hafif-orta şiddette, yüz ve gövde ile sınırlı ve komedon, iltihaplı papüller ve püstüller şeklinde ortaya çıkmıştır. Sıklıkla topikal tedavilere yanıt vermiştir. Herpes zoster 4 hastada gelişmiş, 2'sinde oftalmik form olduğu için tedavi sonlandırılmıştır. Fırsatçı enfeksiyonlar, aktif tüberküloz, malign neoplazmlar, kardiyovasküler veya tromboembolik olay veya GIS yan etki rapor edilmemiştir (104). Japonya'da tamamlanan 2 yıllık upadasitinib izlem çalışmasında 1 hastada apandisit, 2 hastada herpes zoster rapor edilmiştir, hiçbir hastada malignite, kardiyovasküler veya tromboembolik olay gözlenmemiştir. 3 ergende anemi gelişmiştir (105). Ergen hastalarda topikal kortikosteroidler ile birlikte kullanımının büyüme üzerine olumsuz etkisi de olmamıştır (106).

Upadasitinib tedavisi alan ergenlerin %4-5'inde evre 3 ve üzere asemptomatik CK seviyelerinde artış saptanmış, hemen hepsi tedaviye devam ederek veya ara vererek normale dönmüştür. Karaciğer enzimlerinde veya kreatininde evre 3 artış, her çalışmada birer hastada gözlenmiştir. Tüm grupta 6 hastada evre 3 nötropeni, 1 hastada trombositopeni saptanmıştır (104).

Upadasitinibin Food and Drug Administration (FDA) onayı "orta-ağır atopik dermatitli 12 yaşında veya daha büyük, en az 40 kg ağırlığındaki çocuk hastalarda ve erişkinlerin tedavisinde, diğer sistemik tedaviler (biyolojikler dahil) ile yeterli kontrol sağlanamadığında veya diğer tedavilerin kullanımı önerilmiyor ise endikedir" şeklindedir. Başlangıç dozu günde bir kez 15 mg'dır, yanıt yetersiz ise doz günde 1 kez 30 mg'a artırılabilir. En düşük etkin idame dozun kullanımı önerilir (www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/211675s004lbl.pdf). European Medicines Agency (EMA) onayı, sistemik tedaviye aday, 12 yaş ve üzeri orta-ağır atopik dermatitli hastalardır. En az 30 kg ağırlığında, 12-17 yaş ergenlerde önerilen doz, günde 1 kez 15 mg'dır. Upadasitinib, topikal kortikosteroidlerle birlikte veya tek başına kullanılabilir. Oniki haftalık tedaviden fayda görülmez ise upadasitinib'in kesilmesi önerilir (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf). Japon AD'de JAK inhibitörü kullanım kılavuzuna göre son ≥6 ayda topikal antiinflamatuvar ilaç tedavisinin etkisinin

yeterli olmadığı 12 yaş ve üzerine atopik dermatitli hastalarda [hepsi olmalı; IGA puanı: ≥ 3 , EASI skoru: ≥ 16 veya yüzün geniş belirgin inflamasyonu (referans olarak, EASI skoru baş ve boyun: $\geq 2,4$), vücut yüzey alanının yüzdesi olarak atopik dermatit lezyonu: ≥ 10 .] upadasitinib endikedir (107).

Upadasitinib, ülkemizde, diğer sistemik tedavilere (sistemik steroid ve siklosporin) yeterli yanıt alınamayan ya da sistemik tedavilerin kontraendike olduğu orta/şiddetli atopik dermatit tedavisinde endikedir (https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/dynamicModulesAttachment/JanusKinazJAKinhibitrirenrnlrkhk_5f02cbf9-5f2f-44b1-b8ae-cd12441ca711.pdf). Kısa ürün bilgisinde, en az 30 kg ağırlığındaki adolesanlar (12 yaşından 17 yaşına kadar) için tavsiye edilen upadasitinib dozu günde bir kez 15 mg olarak belirtilmiştir. 12 haftalık tedaviden sonra terapötik yarar kanıtı göstermeyen herhangi bir hastada upadasitinib tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir (https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/RINVOQKOMSYONKB_3e56f898-58d2-4a45-93f9-17b5c867af1d.pdf).

Abrositinib

Abrositinib, oral bir JAK1 selektif inhibitörüdür ve monoterapi (JADE MONO-1 ve -2 çalışmaları) olarak ve topikal tedaviler ile kombine (JADE COMPARE çalışması) kullanıldığında orta-ağır AD'li hastalarda IGA ve EASI-75 yanıtları değerlendirilerek plaseboya göre etkin bulunmuştur (108-110). Abrositinibin ilk faz 2b çalışması 267 orta-ağır AD'li erişkin hastayı kapsamıştır ve EASI skorunda azalma 200 mg abrositinib grubunda %82.6, 100 mg abrositinib grubunda %59 ve plaseboda %35.2 olarak gösterilmiştir (111). Abrositinib'in 100 ve 200 mg monoterapi olarak verildiği, 12 haftalık plasebo kontrollü MONO-1 ve 2 çalışmalarına alınan 778 hastanın 124'ü ergendir. Çalışma kollarında 200 mg vs 100 mg abrositinib ile plasebo karşılaştırıldığında 12. haftalık tedavinin sonunda Investigator Global Assessment (IGA) skoru 0/1; MONO 1'de %43.8, %23.7 ve %7.9 ve MONO 2'de %38.1, %28.4 ve %9.1 (sırasıyla) olarak rapor edilmiştir. Oniki haftalık tedavi sonunda EASI-75 skorları 200 mg vs 100 mg abrositinib ile plasebo grupları karşılaştırıldığında MONO 1'de %62.7, %39.7 ve %11.8 ve MONO 2'de %61.0, %44.5 ve %10.4 (sırasıyla) olarak saptanmıştır. Ayrıca pik kaşıntı skorları (PP-NRS4) da abrositinib grubunda plaseboya göre ilk 2 hafta içinde anlamlı şekilde azalmıştır (108, 109). Sadece ergen hastaların dahil edildiği JADE TEEN çalışmasına 12-17 yaş aralığında 285 hasta alınmış, 12 haftalık tedavi için hasta-

lar abrositinib 100 mg, 200 mg ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Çalışma sonunda 200 mg ve 100 mg abrositinib ve plasebo gruplarında IGA 0/1 yanıtı %46.2, %41.6 ve %24.5 ve EASI 75 yanıtı %72.0%, %68.5 ve %41.5 (sırasıyla) bulunmuştur (79). Aktif karşılaştırma kolu olarak dupilumab'ın kullanıldığı, erişkin hastaların alındığı 16 haftalık COMPARE çalışmasında, 2. haftadaki kaşıntı skorlarındaki iyileşme abrositinib 200 mg ile dupilumab'a göre anlamlı olarak daha yüksektir. Son olarak yayınlanan JADE REGIMEN Faz 3 çalışmasına 987 erişkin ve 246 ergen alınmış; ilk olarak tüm hastalara abrositinib 200 mg, günde tek doz, 12 hafta süreyle verilmiştir. Oniki hafta sonunda, 40 haftalık idame tedavisi için hastalar abrositinib 200 mg, 100 mg ve plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Ergenlerde abrositinib 200 mg grubunda %14.9, 100 mg grubunda %42.9 ve plasebo grubunda % 75.5 hastada atopik dermatit alevlenmesi gözlenmiştir ve bu oranlar erişkinlere benzerdir (112).

Abrositinib, AD'li hastalarda da genel olarak iyi tolere edilmiştir ve en yaygın yan etkileri mide bulantısı, baş ağrısı ve aknedir. Mide bulantısı, abrositinib (≤ 15) ile, upadasitinibe (≤ 3) göre daha fazladır. Akne de upadasitinib (≤ 17) ile, abrositinibe (≤ 5) göre daha siktir (113). Ayrıca, baş dönmesi, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları, epigastrik ağrı, kusma, folikülit görülebilir; bu yan etkiler hafiftir ve kendini sınırlar, bazen tedaviye ara verilir. Herpes zoster enfeksiyonu 200 mg abrositinib alan hastalarda relatif daha siktir. Daha ciddi yan etki olarak egzema herpetikum, herpanjina, pnömoni, akut pankreatit ve kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı bildirilmiştir (114). JADE TEEN çalışmasında, ergenlerde plasebo, abrositinib 100 mg ve 200 mg tedavi kollarında (sırasıyla) bulantı %1 vs %7.4 vs %18.1; üst solunum yolu enfeksiyonu %10.4 vs %9.5 vs 10.6; başağrısı %7.3 vs %5.3 vs %8.5; nazofarenjit %9.4 vs %8.4 vs %8.5; akne %1 vs %3.2 vs %5.3; kusma 0 vs %4.2 vs %5.3; folikülit %1 vs %7.4 vs %2.1 olarak rapor edilmiştir. Herpes simpleks (n=1), oral herpes (n=3) ve egzema herpetikum (n=1) de bildirilmiştir. Ağır enfeksiyon, venöz tromboemboli, malignensi veya majör kardiyovasküler olay gözlenmemiştir(79). JADE REGIMEN faz 3 çalışmasının 40 haftalık idame tedavi bölümünde; ergen atopik dermatitli hastalarda plasebo, abrositinib 100 mg ve 200 mg tedavi gruplarında bulantı %18.4 vs %16.3 vs %29.8; akne/folikülit %14.3 vs %16.3 vs %9.2 ve herpes zoster enfeksiyonu 0 vs %4.1 vs %4.3 saptanmıştır (112). Otuzsekiz yaşında erkek bir hastada abrositinib 100 mg tedavisinin 322. gününde retinal ven trombozu gelişmiştir (115).

Abrositinib ile tedavi edilen hastalarda trombosit değerlerinde doza bağlı düşmüş, 4. haftada en belirgin olmuş ve takiben kendiliğinden bazal değerlere dönmüş ve tedavi süresince stabil kalmıştır. JADE TEEN çalışmasında 4. haftada median trombosit sayısı, 200 mg abrotisinib grubunda 229.000/ μ L ve 100 mg abrotisinib grubunda 246.000 / μ L olarak gösterilmiştir (79). Tedavinin sonlandırılmasını gerektiren trombositopeni nadirdir. Klinik olarak anlamlı hemoglobin, nötrofil veya lenfosit değişiklikleri gösterilmemiştir. Total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinde ılımlı artış 4. haftada plato yapmıştır. 4. haftada LDL kolesterol yüksekliği (1.2xnormalin üst sınırı), 200 mg abrotisinib grubunda %3.2, 100 mg abrotisinib grubunda %2.1 ve plasebo grubunda %2.1 olarak rapor edilmiştir (79).

Abrositinib Food and Drug Administration (FDA) onayı “orta- ağır atopik dermatitli 12 yaşında veya daha büyük çocuk hastalarda ve erişkinlerin tedavisinde, diğer sistemik tedaviler (biyolojikler dahil) ile yeterli kontrol sağlanamadığında veya diğer tedavilerin kullanımı önerilmiyor ise endikedir” şeklindedir (www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213871s000lbl.pdf). Abrositinib dozu günde bir kez oral olarak 100 mg’dır. Oniki haftalık 100 mg tedaviden sonra yeterli yanıt alınmazsa, doz günde bir kez oral olarak 200 mg’a çıkarılabilir. Doz günde bir kez 200 mg’a çıkarıldıktan sonra yetersiz yanıt görülürse tedavi kesilmelidir. Abrositinib EMA onayı sistemik tedaviye aday, 18 yaş ve üzeri orta- ağır atopik dermatitli erişkin hastalardır (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_en.pdf). Japon AD’de JAK inhibitörü kullanım kılavuzuna göre son ≥ 6 ayda topikal antiinflamatuvar ilaç tedavisinin etkisinin yeterli olmadığı 12 yaş ve üzerine atopik dermatitli hastalarda [hepsi olmalı; IGA puanı: ≥ 3 , EASI skoru: ≥ 16 veya yüzün geniş belirgin inflamasyonu (referans olarak, EASI skoru baş ve boyun: $\geq 2,4$), vücut yüzey alanının yüzdesi olarak atopik dermatit lezyonu: $\geq 10\%$] abrositinib endikedir (107).

Abrositinib ülkemizde erişkin ve 12 yaş ve üzeri adölesanlarda, diğer sistemik tedavilere (sistemik steroid ve siklosporin) yeterli yanıt alınamayan ya da sistemik tedavilerin kontraendike olduğu orta/şiddetli atopik dermatit tedavisinde endikedir (https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/cibinqo100temizkub_f3e8a1c5-1dcb-46b8-8046-008a663f93.pdf) ([https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/dynamicModulesAttachment/JanusKinazJAKinhibitrierenrnlrkhk_5f02cbf9-](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/dynamicModulesAttachment/JanusKinazJAKinhibitrierenrnlrkhk_5f02cbf9-5f2f-44b1-b8ae-cd12441ca711.pdf)

[5f2f-44b1-b8ae-cd12441ca711.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/cibinqo100temizkub_f3e8a1c5-1dcb-46b8-8046-008a663f93.pdf)). Kısa ürün bilgisinde, 12-17 yaş arası adölesanlar için önerilen doz günde 1 kez 100 mg’dır. 12 hafta sonra yeterli terapötik fayda görüldüğüne dair herhangi bir kanıt görülmez ise tedavinin sonlandırılması değerlendirilmelidir. Başlangıçta kısmi yanıt veren bazı hastalar, 12 haftayı aşan devam eden tedaviyle daha sonra iyileşebilir (https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/cibinqo100temizkub_f3e8a1c5-1dcb-46b8-8046-008a663f93.pdf).

JAKkinaz inhibitörü ile tedavi edilmesi planlanan hastaların seçimi ve izlemde laboratuvar monitörizasyonu için yönlendirme Şekil 2’de verilmiştir (107, 116). Tedaviden hemen önce ve süresince canlı aşı yapılmaması önerilir. Beraberinde immünsupresif ilaçların kullanımı kontraendikedir (107). İlaç etkileşimleri açısından kısa ürün bilgisine güncel olarak bakılması önerilir.

ALERJENE ÖZGÜ İMMÜNOTERAPİ

Alerjene özgü immünoterapi (AIT), alerjenlere karşı uzun süreli toleransa neden olan arı venomu anafilaksisi, alerjik rinit ve alerjik astım gibi IgE aracılı hastalıklarda; son dönemde de atopik dermatit ve besin alerjisi gibi hastalıklarda kullanılan bir tedavi yöntemidir. Klasik AIT yöntemleri subkütan immünoterapi (SKIT) ve dil altı immünoterapidir (SLIT). SLIT, son 30 yılda SKIT’e etkili bir alternatif hâline gelmiştir (117, 118). AIT’nin etkinliğinin artırılması, yan etkilerinin azaltılması ve tedavi süresinin kısaltılması ihtiyacı, epikütan alerjen immünoterapi (EPIT), intralenfatik alerjen immünoterapi (ILIT) ve oral alerjen immünoterapi (OIT) gibi yeni tedavi yöntemlerinin denenmesine ve geliştirilmesine yol açmıştır. Bu yöntemlerin OIT dışında hiçbirisi şu anda standart tedavi uygulaması olmasa da, geliştirme aşamasındadırlar (118). AIT etkisini periferik tolerans gelişimini sağlayarak gösterir. Bu süreçte önemli rol oynayan bloke edici IgG1/IgG4 antikorları etkilerini mast hücreleri, bazofiller ve B hücreleri üzerindeki IgE’ye bağlı reaksiyonları inhibe ederek gösterirler. Antijene özgü T regulatuvar hücreler, IL-10 üretir ve Th2 bağışıklığını baskılar ve bağışıklık dengesi, Th1 tipi bir yanıtı geçer. B regulatuvar hücreler, yakın zamanda tanımlanmış yeni bir hücre tipi olup, aynı zamanda IL-10 aracılı efektör T hücresi baskılaması, dendritik hücre olgunlaşmasının inhibisyonu ve bloke edici antikorların üretimi yoluyla immün tolerans gelişiminde de yer almaktadırlar. AIT, eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller ve tip 2 doğal lenfositler gibi hedef organlardaki efektör hücrelerin sayısında azalma ile de ilişkilendirilmiştir (119). AIT etkili ve hastalığı modifiye

Tarama		İzlem		
- Tüberküloz - Ciddi enfeksiyon/sepsis - Hepatit B / C enfeksiyonu/riski - Önceden herpes virüs enfeksiyonu geçirme - Oral kontraseptif/ hormon replasman tedavisi - Tromboemboli/ kanama bozukluğu hikayesi/ riski - Kardiyovasküler hastalık - Malignensi - Ciddi karaciğer disfonksiyonu - Ciddi böbrek yetmezliği - Nötrofil sayısı <1200/mm³ - Lenfosit <500/ mm³ - Hemoglobin <8 gr/dl - Trombosit <150000/mm³ - Hamilelik/ emzirme		1. ay	3. ay	Her 3 ayda
- Tam kan sayımı - Karaciğer ve Böbrek fonksiyon testleri - Kreatin kinaz - Tüberküloz araştırılması / Akciğer grafisi - Hepatit B/ C & HIV serolojisi - Lipid profili		- Tam kan sayımı - Karaciğer ve Böbrek fonksiyon testleri - Kreatin kinaz - Lipid profili		
		Ara verin		
		- Nötrofil sayısı <1000/mm³ - Lenfosit <500-750/mm³ - Hemoglobin <8 gr/dl veya 2gr/dl düşme - Trombosit <50000/mm³		
		Karaciğer fonksiyonlarında bozulma		
		Böbrek fonksiyonlarında bozulma (kreatin klirensi <60 ml/min)		

Şekil 2. JAKkinaz inhibitörü ile tedavi edilmesi planlanan hastaların seçimi ve izlemde laboratuvar monitörizasyonu için yönlendirme.

edici bir tedavi olmasına rağmen, tüm hastalar tedaviye tam yanıt vermez veya yanıtı kalır. Etkili biyobelirteçlerin tanımlanması, yanıt verme olasılığı en yüksek olan hastaların, tedavinin ne zaman durdurulacağını, nüksün nasıl tahmin edileceğinin ve ne zaman rapel tedavinin uygulanacağını belirlenmesine yardımcı olabilir. Şu anda, klinik yanıtı tahmin etmek için tanımlanmış ve doğrulanmış bir klinik biyobelirteç yoktur. Aday biyobelirteçler arasında sIgE, IgE/Total IgE, sIgE/IgG4, bazofil aktivasyon testleri, bazı sitokinler, IgE için serum inhibitör aktivitesi, hücrel belirteçler ve provokasyon testleri bulunur. Ancak standardizasyon eksikliği, sonuçların tekrarlanabilirliği, yanıt veren ve yanıt vermeyenlerin tanımlanması ve laboratuvar yöntemlerindeki teknik zorluklar aday biyobelirteçlerle ilgili sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır (119).

Tipik bir SKIT protokolünde, alerjen ekstresi çok küçük dozlarda başlanır (doz artırımı aşaması) ve bu doz genellikle önceden tanımlanmış bir idame dozuna ulaşılan kadar yükseltilir (idame aşaması) (120). AIT'nin ilk birkaç dozundan sonra bile desensitizasyon gelişir, ancak idame dozu, immün toleransı sağlamak için alerjenin tipine bağlı olarak (idame aşaması) 3 ila 5 yıl boyunca 4-6 hafta aralıklarla verilir. Özellikle VIT hastaları için doz artırımı aşaması

için klasik, "clustered" "rush" ve "ultra-rush" protokoller vardır. Genel olarak, aeroalerjenler için klasik veya clustered protokoller tercih edilir (121). SLIT durumunda, başlangıç doz artırımı aşaması gerekli değildir ve doğrudan bir idame dozu başlatılabilir. SKIT ve SLIT'in etkinliği karşılaştırılabilir görünmektedir ve SLIT'in güvenlik açısından bazı avantajları vardır (117).

Atopik dermatit tedavisi için AIT hâlâ tartışmalı bir konudur, ancak çalışmaların sayısı artmaktadır (122). Çoğunlukla ev tozu akarı alerjisini içeren 12 çalışmayı değerlendiren yeni bir meta-analiz, ikincil sonuçlardaki bazı faydalara rağmen, AIT'nin hastalık şiddetini azaltmadaki etkisinin net olmadığını ve veri kalitesinin düşük olduğunu bulmuştur (123). Sekiz çalışmayı içeren başka bir meta-analizde, araştırmacılar AIT alan hastalarda AD semptomlarında önemli bir iyileşme bildirmişlerdir (OR 5.35; GA %95 GA, 1.61-17.77). Ancak, çalışmalar arasında büyük bir heterojenlik vardır (124). Bu analizlerin her ikisinde de yazarlar, kanıta dayalı bir sonuca varmak için daha iyi tasarlanmış, daha az heterojen ve yüksek güçlü deneylere yönelik açık bir ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. AD'de AIT kararı için, alandaki bazı uzmanlar aeroalerjen duyarlılığının prik testi veya spesifik IgE ile doğrulanma-

sını, duyarlılaştırılmış aeroalerjenlere maruz kalındığında AD'nin alevlenmesini ve standart bir AIT ürününün kullanılmasını önermektedir.

Amerikan Dermatoloji Akademisi, AD'de AIT kullanımını öneren kanıtların yeterli olmadığını öne sürmüştür. Avrupa Dermatoloji Akademisi'nin en son kılavuzu, AIT'nin AD için birinci basamak bir tedavi olmadığını, ancak ev tozu akarı, çim poleni veya beltulacea'ya yüksek derecede alerjisi olan belirli bir hasta alt popülasyonunun AIT'den fayda sağlayabileceğini tavsiye etmektedir (125).

KAYNAKLAR

- Boguniewicz M, LIDIAN, Bochner BS, Burks AW, et al. Atopic dermatitis. Middleton's Allergy Principles and Practice, Philadelphia: Elsevier. 2014:540-64.
- Novak N, LIDL, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis C, Sampson HA, editors. Role of Barrier Dysfunction and Immune Response in Atopic Dermatitis. Pediatric Allergy Principles and Practice. 2020;4th edition:438-47.
- Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. Br J Dermatol. 2021;184(2):304-9.
- Aksu K AM, Asilsoy S, et al. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım: Ulusal Rehber 2018. Asthma Allergy Immunol 2018;16(2):1-95. 2018;16(2):1-95.
- Serbes M HK, Özkan B, Can D, Meşe T ve ark. Deri alerjileri. İzmir Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 2022:514-23.
- Rudski E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Gałeczki W, Raczka A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. Dermatology. 1994;189(1):41-6.
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338-51.
- Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(12):2717-44.
- Wang Q, Liu L, Gao S, Su S. Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review. Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(2):132-41.
- Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. Allergy. 2007;62(7):723-8.
- Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. Pediatr Allergy Immunol. 2023;34 Suppl 28:e13854.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zach S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):657-82.
- Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(1):91-101.
- Çelebi Çelik F CDASATKb. Atopik dermatitte tedavi prensipleri. Çocukluk Çağında Atopik Dermatitde Güncellemeler. Ankara. Türkiye Klinikleri. 2023.
- European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema. <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clbm6nh6x07tw0d3qtyb1ukrt-0-atopic-eczema-gl-full-version-dec-2022.pdf>. Accessed August 25, 2023.
- Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):295-9.e1-27.
- Galli E, Neri I, Ricci G, Baldo E, Barone M, Belloni Fortina A, et al. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis. Ital J Pediatr. 2016;42:26.
- Koutroulis I, Petrova K, Kratimenos P, Gaughan J. Frequency of bathing in the management of atopic dermatitis: to bathe or not to bathe? Clin Pediatr (Phila). 2014;53(7):677-81.
- Åkerström U, Reitamo S, Langeland T, Berg M, Rustad L, Korhonen L, et al. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. Acta Derm Venereol. 2015;95(5):587-92.
- Elias PM. Optimizing emollient therapy for skin barrier repair in atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;128(5):505-11.
- Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, Clark AR, O'Neill JR, Fountain J, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. J Drugs Dermatol. 2011;10(5):531-7.
- Wollenberg A, Kinberger 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):1904-26.
- R N. Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. Hautarzt. 2001;52:1062-71.
- Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016. J Dermatol. 2016;43(10):1117-45.

25. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):729-47.
26. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):415-28.
27. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem O, Allegra F, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *Bmj*. 2003;326(7403):1367.
28. Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, Nedorost ST, Lio PA, Paller AS, et al. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):541-9.e2.
29. Pena J, Zameza PA, Pixley JN, Remitz A, Feldman SR. A Comparison of Topical Corticosteroids and Topical Calcineurin Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(5):1347-59.
30. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel), SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 2002;204(1):63-8.
31. El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2009;54(2):76-87.
32. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2005;330(7490):516.
33. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116-32.
34. Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, Diepgen TL, Elmets C, Margolis DJ, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):375-81.
35. Asgari MM, Tsai AL, Avalos L, Sokil M, Quesenberry CP, Jr. Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Keratinocyte Carcinoma Risk Among Adults With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(10):1066-73.
36. Castellsague J, Kuiper JG, Pottegård A, Anveden Berglind I, Dedman D, Gutierrez L, et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation - JOELLE study). *Clin Epidemiol*. 2018;10:299-310.
37. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis - an update on safety issues. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(3):167-72.
38. Martín-Santiago A, Puig S, Arumi D, Rebollo Laserna FJ. Safety Profile and Tolerability of Topical Phosphodiesterase 4 Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2022;96:100679.
39. 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*. 2022;86(3):607-14.
40. Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int*. 2022;71(1):40-6.
41. Kondratuk K, Netravali IA, Castelo-Soccio L. Modern Interventions for Pediatric Atopic Dermatitis: An Updated Pharmacologic Approach. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(2):367-89.
42. Papp K, Szepletowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Leung DYM, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):863-72.
43. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(5):606-19.
44. Seger EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):411-6 e4.
45. Dermatitis SGoNTfA. Treatment: Safety and efficacy of intermittent cyclosporin MEPC therapy in patients with severe adult atopic dermatitis: multicenter, openlabel, long-term clinical trial. *Jpn J Clin Dermatol*. 2009;63:163-71.
46. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-31.
47. Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, Schöpf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(4):653-9.
48. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(2):327-49.
49. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(2):429-38.

50. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(9):1644-59.
51. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1711-23.
52. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergology International*. 2020;69(3):356-69.
53. Drucker A, Eyerich K, de Bruin-Weller M, Thyssen JP, Spuls P, Irvine A, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *British Journal of Dermatology*. 2018;178(3):768-75.
54. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *The American journal of medicine*. 1994;96(2):115-23.
55. Mancuso JB, Lee SS, Paller AS, Ohya Y, Eichenfield LF. Management of Severe Atopic Dermatitis in Pediatric Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1462-71.
56. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *The Journal of Rheumatology*. 1998;25(1):36-43.
57. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZ, Rochweg B, et al. Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2020;156(6):659-67.
58. Meggitt SJ, Reynolds NJ. Azathioprine for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(5):369-75.
59. Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020;31(8):810-4.
60. Butala S, Paller AS. Biologics in the management of childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(3):681-5.
61. Bakker D, de Bruin-Weller M, Drylewicz J, van Wijk F, Thijs J. Biomarkers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1163-8.
62. Butala S, Castelo-Soccio L, Seshadri R, Simpson EL, O'Shea JJ, Bieber T, et al. Biologic Versus Small Molecule Therapy for Treating Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Clinical Considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(5):1361-73.
63. Boguniewicz M. Biologics for Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(4):593-607.
64. Lockhart MK, Siegfried EC. Evolving Landscape of Systemic Therapy for Pediatric Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2022;40(2):137-43.
65. Simpson EL, Parnes JR, She D, Crouch S, Rees W, Mo M, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1013-21.
66. Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, Westmoreland M, MacKenzie T, Cifuentes L, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2019;11(515).
67. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L, Bakker DS, Poelheken M, Zuthoff NPA, et al. Dupilumab in daily practice for the treatment of pediatric atopic dermatitis: 28-week clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(12):e13887.
68. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10356):908-19.
69. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, Simpson EL, Cork MJ, Weisman J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):365-83.
70. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-48.
71. Parmar NV, Abdula MA, Al Falasi A, Krishna CV. Long-term real-world experience of the side effects of dupilumab in 128 patients with atopic dermatitis and related conditions aged 6 years and above: Retrospective chart analysis from a single tertiary care center. *Dermatol Ther*. 2022;35(5):e15415.
72. Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(1):139-47.
73. Agnihotri G, Shi K, Lio PA. A Clinician's Guide to the Recognition and Management of Dupilumab-Associated Conjunctivitis. *Drugs R D*. 2019;19(4):311-8.
74. Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, Kosciolk T, Vrbanc A, Kotol P, et al. IL-4Rα Blockade by Dupilumab Decreases Staphylococcus aureus Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2020;140(1):191-202.e7.
75. Blauvelt A, Simpson EL, Tyring SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):158-67.e1.
76. Martinez-Cabriaes SA, Kirchhof MG, Constantinescu CM, Murguia-Favela L, Ramien ML. Recommendations for Vaccination in Children with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Consensus Meeting, 2020. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):443-55.

77. Leung DYM, Ong PY. Dupilumab nonresponders in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(3):267-8.
78. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1047-55.
79. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(10):1165-73.
80. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021;184(3):437-49.
81. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(4):411-20.
82. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):173-82.
83. Silverberg JI, Pinter A, Alavi A, Lynde C, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Nemolizumab is associated with a rapid improvement in atopic dermatitis signs and symptoms: subpopulation (EASI $\geq$ 16) analysis of randomized phase 2B study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(7):1562-8.
84. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med.* 2020;383(2):141-50.
85. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *Br J Dermatol.* 2022;186(4):642-51.
86. Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, Jaumont X, Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organ J.* 2021;14(3):100519.
87. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1719-22.e1.
88. Chan S, Cornelius V, Cro S, Harper JI, Lack G. Treatment Effect of Omalizumab on Severe Pediatric Atopic Dermatitis: The ADAPT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2020;174(1):29-37.
89. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(6):788-97.
90. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(2):197-207.
91. de Graaf M, Janmohamed SR, Schuttelaar MLA, Agner T, Alfonso JH, De Schepper S, et al. Systemic treatment of children and adolescents with atopic dermatitis aged $\geq$ 2 years: a Delphi consensus project mapping expert opinion in Northern Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(11):2153-65.
92. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol.* 2019;10:2847.
93. Furumoto Y, Gadina M. The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders. *BioDrugs.* 2013;27(5):431-8.
94. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736-44.
95. Lee KP, Plante J, Korte JE, Elston DM. Oral Janus kinase inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Skin Health Dis.* 2023;3(1):e133.
96. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):667-77.e7.
97. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol.* 2018;2:23.
98. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Hong HC, Papp KA, Reich K, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):877-84.
99. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC, Katoh N, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2022;158(4):404-13.
100. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021;397(10290):2151-68.
101. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10290):2169-81.
102. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):977-87.e14.

103. Reich K, de Bruin-Weller MS, Deleuran M, Calimlim BM, Chen N, Hu X, et al. Higher levels of response on clinical atopic dermatitis severity measures are associated with meaningful improvements in patient-reported symptom and quality of life measures: Integrated analysis of three Upadacitinib phase 3 trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023.
104. Paller AS, Ladizinski B, Mendes-Bastos P, Siegfried E, Soong W, Prajapati VH, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Treatment in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of the Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2023;159(5):526-35.
105. Katoh N, Ohya Y, Murota H, Ikeda M, Hu X, Ikeda K, et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib for Atopic Dermatitis in Japan: 2-Year Interim Results from the Phase 3 Rising Up Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(1):221-34.
106. Tanaka T, Sasaki T, Ikeda K, Liu J, Tenorio AR, Ohya Y. Growth analysis among adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis receiving upadacitinib in combination with topical corticosteroids in Japan: A case study series from a phase 3, randomized, controlled trial (Rising Up). *World Allergy Organ J*. 2022;15(9):100678.
107. Saeki H, Akiyama M, Abe M, Igarashi A, Imafuku S, Ohya Y, et al. English version of Japanese guidance for the use of oral Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatments of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2023;50(1):e1-e19.
108. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10246):255-66.
109. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):863-73.
110. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101-12.
111. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2019;155(12):1371-9.
112. Flohr C, Cork MJ, Arden-Jones MR, Eichenfield LF, Barbarot S, Feeney C, et al. Efficacy and safety of abrocitinib monotherapy in adolescents and adults: a post hoc analysis of the phase 3 JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2200866.
113. Mikhaylov D, Ungar B, Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. Oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(5):577-92.
114. Niculet E, Bobeica C, Stefanopol IA, Pelin AM, Nechifor A, Onisor C, et al. Once-Daily Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents Aged 12 Years and Over: A Short Review of Current Clinical Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:399-407.
115. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):104-12.
116. Samuel C, Cornman H, Kambala A, Kwatra SG. A Review on the Safety of Using JAK Inhibitors in Dermatology: Clinical and Laboratory Monitoring. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(3):729-49.
117. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):556-68.
118. Dorofeeva Y, Shilovskiy I, Tulaeva I, Focke-Tejkl M, Flicker S, Kudlay D, et al. Past, present, and future of allergen immunotherapy vaccines. *Allergy*. 2021;76(1):131-49.
119. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1485-98.
120. Penagos M, Durham SR. Duration of allergen immunotherapy for inhalant allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(6):594-605.
121. Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera Venom Allergy: How Does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis From Bee and Wasp Stings? *Front Immunol*. 2019;10:1959.
122. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(8):1133-47.
123. Tam HH, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, Núñez IG, Williams HC, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review. *Allergy*. 2016;71(9):1345-56.
124. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):110-7.
125. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850-78.



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3

Söğütözü, Çankaya, Ankara

Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57

E-posta: sekreter@aid.org.tr

www.aid.org.tr