

hlavy. V laboratorních kontrolách je nutné monitorovat hladiny lipidů a častá je také elevace kreatininy, obdobně jako u dalších JAK inhibitorů. Bezpečnostní výsledky dlouhodobých studií, ve kterých byli pacienti sledováni po více než 2 roky, neodhalily nové či kumulativní nežádoucí účinky terapie. V rámci sledování výskytu nežádoucích účinků zvláštního zájmu, které se objevily při terapii tofacitinibem (pan-JAK inhibitor) u pacientů s revmatoidní artritidou, byla provedena bezpečnostní analýza všech klinických studií s baricitinibem na atopickou dermatitidu. Tato rozsáhlá práce neprokázala zvýšené riziko závažných infekcí, závažných kardiovaskulárních událostí, tromboembolických příhod, melanomových kožních nádorů či jiných malignit (11). Baricitinib se tedy zdá být u pacientů s atopickým ekzémem bezpečnou léčbou, nicméně dle mezinárodních doporučení by se baricitinib a ostatní JAK inhibitory měly používat u pacientů nad 65 let věku, a/nebo u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebo jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů (jako je současné nebo bývalé dlouhodobé kouření, nebo anamnéza tromboembolické příhody) a/nebo pacientů s rizikovými faktory malignity až po vyčerpání všech vhodných alternativ léčby (12).

Abrocitinib

Abrocitinib je perorální selektivní inhibitor JAK1, který v rámci klinického hodnocení atopickou dermatitidu prošel programem, ve kterém bylo zařazeno více než 3 850 dospělých pacientů i adolescentů. Abrocitinib je dostupný v tabletách po 200 mg, 100 mg a 50 mg, což usnadňuje volbu správné dávky terapie. Doporučená zahajovací dávka abrocitinibu pro atopickou dermatitidu je 200 mg jednou denně u pacientů do 65 let věku a 100 mg jednou denně u starších pacientů, nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin. Abrocitinib nesmí být podáván pacientům se závažnými aktivními systémovými infekcemi (např. jako je tuberkulóza), při těžké poruše funkce jater, v těhotenství a při kojení.

V registračních studiích (JADE MONO-1 a MONO-2) byla zkoumána účinnost abrocitinibu v monoterapii (bez využití lokálních kortikosteroidů) oproti placebo u dospě-

lých a adolescentů nad 12 let věku. Zlepšení ekzému alespoň o 75 % (EASI-75) dosáhlo v obou studiích 62,7 %, respektive 61 % pacientů na terapii abrocitinibem 200 mg/den a 39,7 %, respektive 44,5 % pacientů užívajících abrocitinib 100 mg/den (13, 14). V rámci studie JADE COMPARE byla porovnáována účinnost abrocitinibu nejen oproti placebo, ale také dupilumabu u 837 dospělých pacientů, kteří současně směli užívat lokální kortikoidy. Primárního cíle zlepšení projevů atopického ekzému alespoň o 75 % (EASI-75) po 12 týdnech terapie dosáhlo 70,3 % pacientů na terapii abrocitinibem 200 mg/den, 58,7 % pacientů užívajících abrocitinib 100 mg/den, 58,1 % pacientů na léčbě dupilumabem a 27,1 % pacientů na placebo. Přísnějšího kritéria zlepšení o 90 % (EASI-90) po 12 týdnech léčby dosáhlo 46,1 % pacientů užívajících abrocitinib 200 mg/den, 36,6 % na dávce 100 mg/den, 34,9 % užívajících dupilumab a pouze 10,1 % pacientů na placebo. Sekundárním hodnotícím kritériem bylo zmírnění svědění alespoň o 4 body při hodnocení Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) po 2 týdnech léčby. Tohoto kritéria bylo dosaženo u 49,1 % pacientů na dávce abrocitinibu 200 mg/den, 31,8 % na dávce 100 mg/den, 26,4 % na terapii dupilumabem a 13,8 % na placebo. Signifikantní úleva svědění při léčbě nastává u většiny pacientů v rámci jednotek dnů (15).

V rámci klinických studií byla většina nežádoucích účinků jen mírné nebo střední závažnosti a jejich výskyt byl častější u pacientů na vyšší dávce abrocitinibu (200 mg/den). Mezi nejčastější nežádoucí účinky abrocitinibu patří nauzea (která však obvykle odezní v prvních dvou týdnech terapie), bolesti hlavy, akné, zvracení či závrať. Mezi frekventní infekční komplikace při terapii abrocitinibem patří běžné infekty horních cest dýchacích, ale také herpetické infekce, které se vyskytly u 4 % pacientů v klinických studiích. V laboratorních vyšetřeních je u pacientů s abrocitinibem vhodné monitorovat metabolismus lipidů, neboť u pacientů může docházet ke zvýšení cholesterolu o nízké hustotě (LDL). Při léčbě u některých pacientů taktéž dochází ke zvyšování kreatin fosfokinázy, zpravidla však bez klinických obtíží pacienta (13–15).

Upadacitinib

Upadacitinib je selektivním inhibitorem JAK1, který je v současnosti indikován v rámci atopické dermatitidy pro pacienty nad 12 let věku, využit ho však také lze v léčbě revmatických (např. psoriatická artritida či ankylozující spondylitida) onemocnění a nespecifických střevních zánětů. Upadacitinib se podává v dávce 15 mg či 30 mg na den, v České republice jsou zatím dostupné jen 15 mg tablety.

Základem třetí fáze klinického hodnocení upadacitinibu byly studie Measure Up 1 a 2, ve kterých bylo zařazeno více než 1 650 pacientů (ve věku 12 let a více). V rámci integrované analýzy těchto studií dosáhlo účinnosti EASI-75 po 16 týdnech terapie 82,8 % pacientů na dávce 30 mg/den, 70,3 % pacientů na dávce 15 mg/den a pouze 22,6 % osob na placebo. Po roce terapie při obou dávkování udrželo tuto odpověď více než 80 % pacientů. Přísnějšího kritéria EASI-90 po stejné době 16 týdnů dosáhlo 67,4 % pacientů na dávce 30 mg/den, 51,3 % na dávce 15 mg/den a pouze 9,1 % pacientů ve skupině s placebem. Po 52 týdnech terapie udrželo tuto odpověď 71,8 % pacientů na vyšší dávce a 62 % užívajících nižší dávku. Obdobně jako u dalších JAK inhibitorů vyniká upadacitinib velmi rychlým útlumem svědění, kdy signifikantní rozdíl oproti placebo je pozorován v řádech jednotek dní. Díky tomu dochází i k velmi rychlému zlepšování spánku i kvality života pacientů užívajících upadacitinib (16). Účinnost upadacitinibu byla taktéž v klinickém hodnocení porovnáována dupilumabem po dobu 16 týdnů (studie Heads Up). V této studii prokázal upadacitinib rychlejší nástup účinku na klinické zánětlivé projevy ekzému i svědění. Po 16 týdnech dosáhlo EASI-75 71 % osob užívajících upadacitinib a 61,1 % pacientů na léčbě dupilumabem. Obdobně EASI-90 za toto období dosáhlo 60,6 % pacientů na upadacitinibu a 38,8 % pacientů s dupilumabem (17). V rámci extenze této studie byli pacienti užívající dupilumab následně převedeni na upadacitinib, většina pacientů dosáhla již po 4 týdnech změny léčby zlepšení atopické dermatitidy ve všech sledovaných parametrech (18).

Bezpečnostní data upadacitinibu u pacientů s atopickou dermatitidou jsou obdobná ostatním JAK inhibitorům, mezi nejčastější