



Atopik Dermatit Tedavisinde Biyolojik İlaçlar: Literatür Taraması Biological Drugs in the Treatment of Atopic Dermatitis: A Literature Review

İD Furkan Çalıcıoğlu¹, İD Neşecan Çalıcıoğlu¹, İD Atıl Avcı¹, İD Yılmaz Ulaş¹, İD Ragıp Ertaş²

¹ Kayseri Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Kayseri, Türkiye

² Kayseri Medical Palace Hastanesi, Dermatoloji, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Atopik dermatit; kronik, kaşıntılı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Pediatrik dönemde ve erişkinlik döneminde görülebilen atopik dermatit; kaşıntı, kaşıntıya bağlı uyku bozuklukları, sosyal geri çekilme ve tedavi maliyetleri açısından hastanın yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir. Topikal tedaviler, fototerapi yöntemleri, sistemik immünsupresif ilaçlar ve biyolojik ajanlar atopik dermatit tedavisinde kullanılmaktadır. Biyolojik ajanlar; hızlı etki başlangıçları ve kaşıntının sürdürülebilir kontrolünde oldukça önemli bir rol üstlenmektedir. Semptomların kontrolünde etkili ilaçlar olmaları ve konvansiyonel immünsupresif ilaçlara göre daha az yan etkiye sahip olmaları sebebiyle biyolojik ajanlar atopik dermatit tedavisinde gelecekte daha sık kullanılabilir. Atopik dermatit tedavisi ile ilgili araştırmalar sürdükçe yeni biyolojik ilaçlar üretilmeye ve kullanılmaya devam edecektir. Atopik dermatit tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların faz çalışmalarının sonuçlarını ve gerçek yaşam verilerini sentezleyerek paylaşmak istiyoruz. Farklı mekanizmalar üzerinden ilaçların etkilerini, vaka sonuçlarını, karşılaşılan yan etkileri, tedavi sürdürülebilirliğini ve uzun dönem risklerini bir bütün olarak ortaya koymayı ve tartışmayı amaçlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Atopik, antikorlar, dermatit, monoklonal

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic, pruritic, inflammatory skin condition that affects both children and adults, significantly impacting patients' quality of life due to itching, sleep disturbances caused by itching, social withdrawal, and treatment expenses. The treatment of atopic dermatitis involves various approaches, including topical therapies, phototherapy, systemic immunosuppressants, and biological agents. Biologics are particularly noteworthy for their rapid onset of action and sustained ability to manage pruritus. Given their effectiveness in symptom control and lower incidence of adverse effects compared to traditional immunosuppressive medications, biological drugs are likely to see increased utilization in the future for treating atopic dermatitis. Ongoing research in this field is expected to lead to the development and utilization of novel biologics. This study aims to provide a comprehensive overview of phase studies and real-world data on the use of biological agents in atopic dermatitis treatment. The objective is to analyze and discuss the drugs' effects based on their mechanisms of action, clinical outcomes, side effect profiles, treatment durability, and long-term safety considerations..

Keywords: Atopic, antibodies, dermatitis, monoclonal

GİRİŞ

Tanım ve Epidemiyoloji

Atopik dermatit (AD), vücutta kuruluk ve kaşıntıyla seyreden kronik bir deri hastalığıdır. Bebeklerde genellikle ekstansör bölgelerde ve yüzde, diğer yaşlarda ise genellikle fleksural bölgelerde ve baş-boyun bölgesinde tutulum görülür. Kuru deri, ekzematizasyonlar, ekzematize lezyonlar, eritematöz yamalar, erode alanlar, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar atopik dermatitte görülen başlıca

bulgularıdır (1). AD, gelişmiş Batı ülkelerinde ve hijyenik ortamlarda büyüyen bebeklerde daha sık görülmektedir. AD prevalansı; yüksek gelir düzeyi olan ülkelerde çocukların yaklaşık %20'sini, erişkinlerin %10'unu etkilemektedir (2). Farklı coğrafyalarda prevalans %0,2 ile %36 arasında değişmektedir. Yapılan kapsamlı bir anket çalışması; ABD'de AD prevalansının %9-18 olduğunu göstermiştir (3).

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Furkan Çalıcıoğlu, Kayseri Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Kayseri, Türkiye **Email:** furkancalicioglu37@gmail.com
Cite this article as: Çalıcıoğlu F, Çalıcıoğlu N, Avcı A, Ulaş Y, Ertaş R. Biological Drugs in the Treatment of Atopic Dermatitis: A Literature Review. JAMER 2024;9(2)36-51.

Geliş Tarihi: 27.12.2023
Kabul Tarihi: 11.06.2024
Online Yayın : 16.08.2024

Etiyoloji ve Patofizyoloji

AD etiyojisinde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynar. Genetik temel, şarjörü doldurur; çevresel faktörler tetiği çeker ve semptomlar ortaya çıkar (1,4). Aile öyküsü AD genetik risk faktörleri arasında en güçlü risk faktörüdür. Bir ebeveynde AD öyküsünün olması riski 2-3 kat, iki ebeveynde AD öyküsü olması riski 3-5 kat artırmaktadır (4). Kromozom 1q23.3'te yer alan filaggrin genindeki mutasyonlar başta olmak üzere, T hücre fonksiyonlarını düzenleyen, epidermal farklılaşmayı etkileyen 1q21.3'teki genler, 5q31.1'de yer alan sitokin kümesi genleri ve kromozom 11q13.5'te yer alan genler AD gelişmesine sebep olan başlıca genlerdir (5). Genetik faktörlerin yanı sıra bazı çevresel faktörler ve bireyin yaşam tarzı AD gelişmesine ya da AD semptomlarının alevlenmesine neden olmaktadır. Semptomları ortaya çıkaran tetikleyici faktörler genellikle şunlardır: Belirli yiyecekler (yer fıstığı, soya, yumurta, inek sütü, besin katkı maddeleri, tatlandırıcılar), sıcaklık ve nem koşullarında aşırılıklar, ortam neminin ve sıcaklığının hızlı değişimi, kontakt dermatite neden olabilecek kimyasal maruziyeti ve ellerin sürekli ıslak kalması, tahriş edici kumaşlar (örneğin yün), havadaki tahriş edici maddeler ve aeroalerjenler (örneğin; ev tozu akarları, tütün dumanı, hava kirliliği, küfler, tozlar, hayvan tüyleri), kokulu sabunlar, deterjanlar, yumuşatıcılar, dar kıyafetler.

Atopik dermatit, birbirini etkileyen ve birbirinin etkisini güçlendiren 3 faktörle ortaya çıkar:

- 1) Bozulmuş cilt bariyeri
- 2) Derideki antimikrobiyal aktivitenin azalması
- 3) Alerjenlere karşı artmış proinflatuar atopik yanıt

Kalıtısal olarak atopiye eğilim ve ekspozomların etkisiyle deri bariyerinde işlev bozukluğu ortaya çıkar (1,5,6). Epidermiste toll like reseptörlerin uyarılması alarminlerin salgılanmasına yol açar. Alarminler, keratinositlerden ve inflammatuar hücrelerden salgılanan ve inflamasyonu tetikleyen maddelerdir. Timik stromal lenfopoietin (TSLP), antimikrobiyal peptitler (AMP), interlökin (IL) 1A, IL-25, IL-33, çeşitli proteazlar alarminlere örnek verilebilir. Bunların etkisiyle T helper 2 (Th2) hücrelerinin ağırlıkta olduğu bir inflamasyon başlar. Sürece doğal ve adaptif immün sistemde görevli diğer hücrelerin (dendritik hücreler, mast hücreleri bazofiller, monositler, eozinofiller, Th1, Th17, Th22) katılmasıyla inflamasyon kaskadı büyüyerek genişler (6,7). Kronik dönemde Th1 hücrelerinin de etkisiyle epidermiste hiperproliferasyon, deride kalınlaşma ve likenifikasyon görülür. Kaşıntının oluşmasında ve derinleşmesinde IL-4, 13, 17, 22, 25, 31, 33 gibi sitokinler ve janus kinaz – sinyal dönüştürücü transkripsiyon aktivatörleri (JAK-STAT) hücre içi sinyal iletim yolağı önemli rol oynar (1,7).

Tanı

AD tanısı için; patognomonik fizik muayene bulguları, spesifik biyobelirteçler ya da tanı koydurucu histopatolojik bulgular yoktur. AD klinik bir tanidir, detaylı bir öyküden

sonra destekleyici muayene ve laboratuvar bulguları ile tanı konur. Kuruluk, kaşıntı, tekrarlayan semptomlar, erken yaşta başlangıç, tipik tutulum yerlerinde egzamanın varlığı ve aile öyküsünün varlığı atopik dermatit tanısı koymada klinisyenin dikkat etmesi ve sorgulaması gereken en önemli noktalar. Bebeklik döneminde yanakların ve ekstansör alanların tutulumu, çocukluk ve erişkinlik döneminde fleksural alanların tutulumu muayenede tanıya yaklaştıran durumlardır. Bebekler için, bez bölgesinde tutulum olmaması ayırıcı tanıda AD düşündürülen başka bir bulgudur. Çevresel tetikleyicilerle ve emosyonel değişimlerle semptomların ortaya çıkması/alevlenmesi, terlemeyle oluşan kaşıntı, atopik marş düşündürülen komorbiditelerin varlığı, tip-1 alerji, dermatolojik muayenede tipik bulgular, laboratuvarında yüksek serum IgE değerleri ve eozinofili tanıyı destekleyen diğer bulgulardır. Tanı koymada yardımcı olması açısından Hanifin Rajka kriterleri, İngiliz Çalışma Grubu kriterleri ya da Amerikan Dermatoloji Akademisi kriterleri kullanılabilir (8,9).

Table 1. Hanifin ve Rajka'nın tanı kriterleri.

<p>Majör (ana) kriterler (en az 3 tanesi bulunmalıdır):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kaşıntı 2. Deri lezyonlarının tipik morfoloji ve dağılımı (adölesan ve erişkinlerde fleksural alanların, bebek ve küçük çocuklarda ise ekstansör bölümler ve yüz tutulumu) 3. Kronik, yineleyen dermatit 4. Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü
<p>Minör (yardımcı) tanı kriterleri (en az üç tanesi bulunmalıdır):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kserozis 2. İktiyozis/palmar hiperlinearite/keratozis pilaris 3. Tip-1 deri testlerinde reaktivite 4. Artmış serum IgE 5. Erken başlangıç yaşı 6. Deri enfeksiyonlarına eğilim 7. Non-spesifik el ve ayak dermatitlerine eğilim 8. Meme başı egzaması 9. Keilitis 10. Yineleyen konjonktivit 11. "Dennie-Morgan" infraorbital kıvrımları 12. Keratokonus 13. Anterior subkapsüler katarakt 14. Orbital koyulaşma 15. Yüzde solukluk ya da eritem 16. Pitriyazis alba 17. Ön boyun kıvrımları 18. Terlemeye bağlı kaşıntı 19. Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans 20. Perifoliküler belirginleşme 21. Besin intoleransı 22. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme 23. Beyaz dermografizm
<p>Tanı için; 3 majör ve 3 minör kriter gerekmektedir</p>

Tanıda en sık kullanılan Hanifin ve Rajka kriterleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 1) (10). Dermatolojik muayenede karşılaşılabilecek atopik dermatit stigmaları şunlardır: Yüz bölgesinde; periorbital koyulaşma, infraorbital bölgede Dennie Morgan çizgileri, postauriküler bölgede kserotik, ekskoriye yamalar ve erozif alanlar, infraauriküler fissürler, maxiller ve mandibular bölgede daha sık karşılaşılan pitriasis alba lezyonları, yüzde solukluk, keratosis pilaris, göz kapaklarında egzama, tekrarlayan konjonktivit, keilitis, ileri vakalarda kaşlarda ve kirpiklerde dökülme, kaşların lateral 1/3'lük kesiminde seyrelme, dökülme (Hertoghe belirtisi) görülebilir.

Boyun bölgesinde; kserotik cilt, şiddetli ekskoriasyonlar, hiperlineer ve koyu renkli kirli boyun görünümü (atopik kirli boyun) görülebilir.

Gövdede, sırtta ve ekstremitelerde kserosis, ekskoriasyonlar, likenifikasyon, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, kadınlarda areola ve çevresinde tutulum, papilla mammaria dermatiti görülebilir, AD hastalarında sıklığı artmış şekilde _malessezia furfur_a bağlı pitriasis versikolor ve diğer mantar enfeksiyonları görülebilir.

Ekstremitelerin fleksural alanlarında, genellikle bilateral antekübital ve popliteal fossada tutulum ve hiperlineerite; genellikle ekstemite laterallerinde ve bazen tüm ekstemiteyi kaplayacak tarzda keratosis pilaris ve kserosis cutis, palmar hiperlineerite, iktiyozis, non-spesifik el ve ayak dermatiti, beyaz dermografizm. Sıklığı artmış şekilde akut ve kronik iritan kontakt dermatit, alerjik kontakt dermatit, parmak laterallerinde ve el dorsumunda papüloveziküler lezyonlarla ve kaşıntıyla karakterize dishidrotik egzama.

Bebeklerde yanak bölgesinde ve ekstansör bölgelerde tutulum, perioral dermatit görülebilir.

Tedavi

Hastanın ve bakımverenlerin eğitimi:

Eğitim hem AD tedavi sürecini kolaylaştıran hem de hastanın tedaviye uyumunu artıran çok önemli bir konudur. Çoğu aile yetersiz ve/veya yanlış bilgiler nedeniyle tedaviye uyum sağlayamamaktadır. Artan kortikofobi tedavi sürdürülebilirliğini olumsuz etkilemektedir ve akut lezyonların iyileşmesini zora sokmaktadır. Yapılan çalışmalar eğitimin tedavi başarısını artırmadaki rolünü açıkça gözler önüne sermektedir (10-13).

Çevresel tetikleyicilerden kaçınılması:

Semptomları alevlendiren faktörlerden uzak durulması ve yaşam tarzının bunlara uygun düzenlenmesi semptomların ortaya çıkmasını engellemektedir ya da var olan semptomların azalmasına katkı sağlamaktadır. Bu noktada özellikle; hayvan tüylerinden ve ev tozu akarlarından kaçınma, rahatsız edici aeroalerjenlerden uzak durma, te-

tikleyici besinlerin/besin katkı maddelerinin diyetten çıkarılması önemlidir (14-17). Kıyafet ve kullanılacak eşya seçiminde pamuklu ve kişi için rahat ürünler tercih edilmeli, yün-poliester içerikli ürünlerden ve sıkı kıyafetlerden mümkün olduğunca uzak durulmalıdır. Hava kirliliği, sigara dumanı, ağır kokular, tozlu ortam, ortam sıcaklığında ve neminde aşırılıklar hastalığı alevlendiren diğer çevresel faktörlerdir.

Nemlendiricilerin düzenli kullanılması:

AD tedavisinde en önemli nokta hiç kuşkusuz cildin düzenli ve kaliteli bir şekilde nemlendirilmesidir. Nemlendiricilerin ve yumuşatıcıların düzenli kullanımı, uruluk-kaşıntı kısır döngüsünün kırılmasında ve semptomların azaltılmasında kilit rol oynar (1,18). Epidermal bariyer disfonksiyonunun ve inflamasyonun derinin nemlendirilmesiyle azalması bunu sağlayan temel noktadır. Kısa süreli banyo uygulamaları ve bazı banyo katkı maddelerinin kullanımı da hastalara fayda sağlamıştır (18-20).

Topikal tedaviler:

Topikal kortikosteroidler (TKS), topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) ve diğer topikal ajanlar (krisaborol, ruksolitinib, tofasitinib, brepositinib) AD tedavisinde kullanılabilir ajanlardır. TKS ve TKİ'ler, hem akut alevlenmelerin kontrol altına alınmasında hem de idame tedavide en sık kullanılan ilaçlardır. Lezyonların iyileşmesinde ve kaşıntının azalmasında etkin oldukları gösterilmiştir ve proaktif tedaviler için de kullanılan ajanlardır (21-25).

Topikal krisaborol ve ruksolitinib umut vaat eden ilaçlardır ve kaşıntının kontrolünde etkili görünmektedir.

Topikal Krisaborol, FDA onaylı, fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörü küçük bir moleküldür. Krisaborolün etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı çift kör randomize faz 3 çalışmalarında olumlu sonuçlar bildirilmiştir. 2 yaş ve üzeri hafif-orta şiddetli 1522 AD vakası üzerinde yapılan 4 haftalık araştırmada ve 517 hastayla devam eden 48 haftalık uzatma çalışmasında krisaborol %2 merhem egzama alan şiddet skoru [eczema area severity index (EASI)] 75 ve araştırmacının evrensel değerlendirmesi [Investigator's Global Assessment (IGA)] 0/1 skorlarına ulaşmada plasebodan üstün bulunmuştur. En sık yan etkiler hafif şiddette yanma-batma, AD lezyonlarında alevlenme ve uygulama yeri enfeksiyonları şeklinde bulunmuş ve %10 hastada gözlemlenmiştir (26-29).

Topikal Ruksolitinib, FDA onaylı JAK1/2 inhibitörü bir ilaçtır. TRuE- AD1 ve TRuE- AD2 faz 3 çalışmalarında hafif-orta şiddetli 631 ve 618 hasta 8 haftalık bir araştırmaya dahil edilmiştir. Topikal ruksolitinib, EASI75 ve IGA0/1 yanıtlarına ulaşmada plasebodan daha etkili bulunmuştur. Ruksolitinib %1,5 krem, %0,75 krem ve plasebo olarak üç gruba ayrılan hastalardan ruksolitinib kolunda en sık yan etkiler; baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları

(ÜSYE) ve uygulama yerinde kaşıntı olarak bildirilmiştir. Yan etkiler her bir grupta %30 oranında görülmüştür. Güvenilir olduğu kanıtlanmış olsa da topikal ruksolitininin kısa ürün bilgisine, oral JAK inhibitörlerinde olduğu gibi majör kardiyovasküler hastalıklar, tromboz ve maligniteler açısından bir uyarı kutusu konulmuştur (30,31).

Topikal Delgositinib, Japonyada erişkin AD vakaları için onaylanmış bir pan-JAK inhibitörüdür. 2-15 yaş arası 137 hasta üzerinde yapılan 4 haftalık çalışmada; delgositinib %0,25 merhem EASI50 ve EASI75 skorları üzerinde plasebodan daha etkili bulunmuştur. Yanıtlar 52 haftalık uzatma çalışmasında da devam etmiştir. 16 yaş ve üzeri orta-şiddetli 158 AD vakası üzerinde yapılan diğer bir çalışmada da delgositinibin plaseboya üstünlüğü gösterilmiş olup 24 haftalık uzatma çalışmasında da bu etki devam etmiştir. Her iki çalışmada da yan etkiler hafif olmuştur ve delgositinible ilişkili bulunmamıştır (32,33).

Topikal Tofasitinib, faz 2 çalışmalarında güvenilir ve etkili bulunmuştur. 69 yetişkin, hafif-orta şiddette AD vakası üzerinde plasebo kontrollü yapılan çalışmada, topikal tofacitinibin 2x1 dozlamla uygulanması EASI75 skorlarında anlamlı bir fark oluşturmuştur (34).

Topikal Brepositinib, tirozin kinaz2/JAK1 inhibitörü olan araştırma aşamasında küçük bir moleküldür ve faz2b çalışmalarında etkili olduğu gösterilmiştir. Hafif-orta şiddette atopik dermatiti olan 292 adölesan ve yetişkin hasta üzerinde yapılan çalışmada topikal brepositinibin lezyonların iyileşmesinde plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Yan etkiler hastaların %34'ünde gözlenmiştir. En sık nazofarenjit ve AD lezyonlarında alevlenme ile karşılaşmıştır (35).

Fototerapi:

Orta ve şiddetli vakalarda dbUVB ve PUVA tedavilerinin etkili-güvenilir olduğu gösterilmiştir (36-38). Topikal tedavilere yeterli yanıt vermeyen hastalarda fototerapi bir seçenek olarak düşünülebilir. Kontrendikasyon olmadığı takdirde, kombine tedavi protokollerinde fototerapiye yer verilebilir.

Sistemik tedaviler:

Sistemik tedaviler kimi zaman akut alevlenmeleri baskılamakta kimi zaman da idame tedavide kullanılmaktadır.

Sistemik kortikosteroidler, alevlenmeleri baskılamakta kısa süreli kullanılabilir; ancak uzun süreli kullanımları yan etkileri nedeniyle önerilmez (39-42).

Siklosporin, hızlı etki başlangıcı ve kontrolü sağlamadaki gücü ile özellikle fototerapi ve/veya dupilumab tedavisinin uygun olmadığı, tedaviye erişilemeyen durumlarda ya da bu tedavilere yanıtız vakalarda tercih edilmektedir. 3-5 mg/kg/gün dozunda; kan basıncı, karaciğer biyobelirteç-

leri, böbrek fonksiyon değerleri ve serum lipid düzeyleri kontrol edilerek tedavi sürdürülür. Etkin ve vaka bazında güvenilir olduğu araştırmalarla kanıtlanmış sistemik immünsupresif bir ajandır (43,44).

Metotreksat, siklosporinin kontraendike olduğu ya da tolere edilemediği durumlarda alternatif bir seçenektir. 0,5mg/kg/hafta başlangıç dozunda, toksisiteyi azaltmak için folik asit takviyesi kullanılarak tedavi sürdürülmelidir. Gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri, pulmoner ve hepatik toksisite riskleri, kemik iliği supresyonu gibi yan etkileri göz önüne alınarak hastaların dikkatli ve yakın takibi önerilmektedir (45,46).

Azatiyopürin (AZA) ve Mikofenalat mofetil (MMF), diğer konvansiyonel sistemik immünsupresif ajanların kullanılmadığı durumlarda tercih edilen, pürin antimetaboliti olan, sistemik immünsupresif ajanlardır. AZA, pürin metabolizmasını inhibe ederek ve T hücre çoğalmasını engelleyerek işlev görür. Tiyopürin metil transferaz (TPMT) enzim aktivitesiyle yan etki profili doğrudan etkilenen bir ilaçtır. İlaç tedavisinden önce mümkünse TPMT aktivitesi ölçülmeli, mümkün değilse tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerinin yakın takibi ile tedavi dikkatle devam ettirilmelidir (47,48).

MMF, inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek pürin metabolizmasını bozar. GİS yan etkileri, miyelosupresyon ve enfeksiyon riski göz önüne alınarak tedavi protokollerinde tercih edilebilir. Dirençli vakalarda etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (49-52).

Biyolojik ajanlar:

İnflamatuar hücre yüzey reseptörlerini, görevli mediatörleri ya da hücre içi sinyal iletim yollarını hedef alarak etki gösteren ilaçlardır. Reseptör ya da inflammatuar mediatörlerin inhibisyonunu sağlayan monoklonal antikorlar, protein sentezini önleyen ilaçlar altta yatan inflamasyonu kontrol altına alarak etki göstermektedir.

Dupilumab, IL4R alfaya bağlanarak IL-4/13 inhibisyonu yapan tamamen insan monoklonal antikorudur (53-55). FDA tarafından orta-şiddetli erişkin AD hastaları için 2017 yılında onay almıştır. Daha sonra çocuk ve adölesan hastalarda da kullanımı onaylanmıştır (56-60). Subkütan (s.c) 600 mg yükleme dozunu takiben her iki haftada bir 300 mg idame dozuyla tedavi sürdürülür.

Dupilumabın faz 3 çalışmaları olan SOLO1 ve SOLO2 çalışmalarında; 16 hafta sonunda orta-şiddetli AD vakalarında dupilumabın plaseboya üstün ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. IGA0/1 ve EASI 75 skorlarında anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır (61).

Açık etiketli uzatılmış Faz 3 çalışmasında 300 mg/hafta dupilumab alan grupta tedavide kalım oranının yüksek

olduğu ve %60 hastada EASI 90 yanıtının elde edildiği gösterilmiştir (62).

LIBERTY AD CHRONOS çalışması; multisentrik, çift kör randomize bir çalışmadır. TKS kullanımı ile birlikte dupilumabı ve plaseboyu karşılaştırmıştır. 740 hasta 52 hafta boyunca izlenmiş, hastalar 300 mg/hafta dupilumab alan grup, 2 haftada bir 300 mg dupilumab alan grup ve plasebo olarak üç gruba ayrılmıştır. Dupilumab alan gruplarda iyileşme oranları daha yüksek ve yan etkiler açısından ilaç güvenilir bulunmuştur. Yan etkiler üç grupta da benzer oranlarda görülmüştür; ancak dupilumab gruplarında göz bozuklukları ve non-infeksiyöz konjonktivit iki kat fazla görülmüştür (63).

Tedavilere dirençli 138 erişkin AD hastası ile yapılan başka bir çalışmada; kaşıntı skorlarında, dermatolojik yaşam kalite indeksi [Dermatological Life Quality Index (DLQI)] skorlarında ve hasta odaklı egzama ölçümü [Patient Oriented Eczema Measure (POEM)] skorlarında anlamlı bir iyileşme bulunmuştur. En sık yan etkiler konjonktivit (%34) ve göz irritasyonu (%25) olarak bildirilmiştir (64).

SOLO 1-2, AD ADOL ve CHRONOS randomize faz 3 araştırmalarının dahil edildiği; 1505 hasta üzerinde yapılan bir meta analiz çalışmasında, kaşıntı skorlarındaki iyileşme erişkinlerde 2.günden itibaren, adölesanlarda 5.günden itibaren başlamıştır (65).

Çocuk ve adölesanlarda yapılan çalışmalar da dupilumabın etkinliğini ve güvenilirliğini destekler niteliktedir. 12-18 yaş arası 251 AD vakası üzerinde yapılan bir randomize faz 3 çalışmasında; EASI ve IGA skorlarında iyileşme plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. En sık yan etkiler AD alevlenmesi, ÜSYE ve konjonktivit olarak bildirilmiştir. Yan etkiler plasebo grubuna göre daha yüksek oranda bulunmuştur (%5-10) (66).

6-11 yaş arası 367 AD vakası üzerinde yapılan 16 haftalık, plasebo kontrollü, çift kör, randomize bir çalışmada dupilumabın plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir, yan etki sıklığı plasebodan daha az bulunmuştur (%60-70). En sık yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları ve konjonktivit olarak ortaya çıkmıştır (67).

294 adölesan hasta ile yapılan 52 haftalık uzatma çalışmasında, iki haftada bir ve ayda bir 300 mg dupilumab alan hastaların %43'ünde IGA0/1 yanıtlarına ulaşılmıştır. Tedavi kesildikten ortalama 18 hafta sonra hastaların %57'sinde hastalık tekrarlamış ve yeniden dupilumab kullanma ihtiyacı ortaya çıkmıştır (68).

Dupilumab ile indüklenen oküler yüzey hastalığı [Dupilumab Induced Ocular Surface Disease (DIOSD)], gerçek yaşam verilerinde %26'ya varan oranlarda gözlenmiştir. En sık konjonktivit, nadiren keratit ve gözlerde kuruluk,

yanma-batma olarak ortaya çıkmıştır. Tedavinin ilk haftalarında gözlenebilen bu yan etkiler hafif-orta şiddette olmuştur ve tedavi sürerken gerilemiştir (69-71). Seronegatif artrit ve entezit/entezopati dupilumab kullanan hastaların küçük bir kısmında görülmüştür. Bu durumun IL-4/13 inhibisyonuna bağlı aktive olan IL-17/23 aksı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla dupilumab tedavisi sırasında gelişen paradoksik psöriasis, anterior üveit ve spondiloartropatilerin Th17 yolağının aktive olmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (72-74).

Dünya Sağlık Örgütü'ndeki yan etki veritabanı Vigibase'e bildirilen 38.000 dupilumab advers olay arasında, kas-iskelet sistem yan etkileri üçüncü sırada yer almaktadır (72). Yan etkiler genellikle ilk haftalarda ortaya çıkmaktadır ve tedavinin kesilmesini gerektirmeyen hafif şiddette olaylardır. Tedavi sürerken yeni ortaya çıkan kas-eklem ağrıları ve fizik muayene bulguları multidisipliner bir yaklaşımla konservatif olarak yönetilmelidir (74,75).

Dupilumab yüz kızarıklığı ve baş-boyun dermatiti tedavi alan hastaların %4-10'unda gözlenmiştir; ayrıca çocuk ve adölesan gruplarda da ortaya çıkmıştır. Ortalama 65 gün içinde ortaya çıkan bu yan etkinin neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Tedavi devam ederken kötüleşme ya da ilerleme bildirilmemiştir (76-80).

Dupilumab tedavisi sırasında tanı konulan mikosis fungoides (MF) vakaları bildirilmiştir. İleri yaşta, erkek cinsiyette, şiddetli hastalıkta, erişkin başlangıçlı AD vakalarında riskin daha fazla olduğu bulunmuştur. Tedavi sırasında karşılaşılan bu durumun; yanlış tanı konulan AD vakalarından dolayı mı, yoksa dupilumab ile MF'e progresyonun kolaylaşması mı olduğu halen belirsizliğini korumaktadır (81).

Tralokinumab, orta-şiddetli AD'li yetişkinlerin tedavisi için Avrupa ve ABD'de onaylı, tamamen insan monoklonal anti-IL-13 antikorudur. Dupilumaba benzer şekilde 600 mg'lık yükleme dozu yapılır, sonra 300 mg/hafta s.c olarak tedaviye devam edilir.

ECZTRA 1-2 çalışmalarında; tralokinumabın, IGA0/1 ve EASI 75 skorlarında plaseboya üstün olduğu 1596 hasta incelenerek gösterilmiştir. En sık yan etkiler AD alevlenmesi ve viral ÜSYE olup plasebo ile benzer oranlarda meydana gelmiştir. Konjonktivit, tralokinumab alan hastalarda 2-3 kat daha sık görülmüştür (82).

ECZTRA-3 çalışmasında; tralokinumab + TKS tedavisinin plasebo + TKS kombinasyonuna üstün olduğu gösterilmiştir. Konjonktivit oranı plasebo grubundan daha yüksek çıkmıştır (%11,1/%322) (83).

ECZTRA-6 çalışmasında; 12-17 yaş arası 289 şiddetli AD vakası üzerinde tralokinumabın etkinlik ve güvenilirliği

incelenmiştir. IGA0/1 yanıtları tralokinumab 300 mg, 150 mg ve plaseboda sırasıyla %21,4, %17,5 ve %4,3 şeklinde olmuştur. 16 hafta sonundaki EASI75 yanıtları ise sırasıyla %28,6, %27,8 ve %6,4 şeklinde sonuçlanmıştır. Erişkinlerdekine benzer şekilde en sık yan etkiler viral ÜSVE, AD alevlenmeleri, enjeksiyon yeri reaksiyonları olmuştur. Konjonktivit; tralokinumab gruplarında %3-4, plasebo grubunda %2 oranında görülmüştür (84).

ECZTRA-7 çalışmasında; siklosporine yanıt vermeyen ya da siklosporinin kontraendike olduğu vakalarda tralokinumabın etkisi araştırılmıştır. 277 hasta tralokinumab+TKS veya plasebo+TKS kullanacak şekilde 16 hafta izlenmiş ve devamında araştırma 26 haftaya tamamlanmıştır. 16 hafta sonunda EASI75 yanıtları sırasıyla %64,2 ve %50,5 olmuştur. Tralokinumaba bağlı en sık yan etkiler viral ÜSVE ve baş ağrısı olmuştur. Konjonktivit sırasıyla %9,4 ve %4,4 oranlarında ortaya çıkmıştır (85).

Lebrikizumab, çözünebilir IL-13'e spesifik bağlanarak, IL-13R alfa ve IL-4R alfa dimerizasyonunu inhibe eden monoklonal antikordur. Faz-3 çalışmaları devam eden ajanın faz 2 çalışmalarında umut vaat eden sonuçlar ortaya çıkmıştır (85,86).

TREBLE faz 2 çalışmalarında, EASI 50 ve EASI 75 skorlarında plaseboya üstün olduğu; ancak IGA skorlarında anlamlı bir fark bulunmadığı ortaya konulmuştur (87).

ADhere faz 3 çalışmasında; 211 hasta üzerinde TKS kullanımı ile birlikte lebrikizumabın plaseboya üstünlüğü hem EASI hem IGA skorlarında ortaya konulmuştur. Yan etki sıklığı lebrikizumab grubunda daha siktir (%35-43). En çok konjonktivit, baş ağrısı, herpes enfeksiyonları ile karşılaşmıştır (88).

ADvocate 1-2 çalışmalarında; 851 adolesan ve yetişkin AD vakası 16 haftalık incelemeye tabi tutulmuştur. 500 mg'lık yükleme dozunu takiben haftalık 250 mg s.c lebrikizumab uygulanan hastalarda IGA0/1 yanıtlarına ulaşma oranı plasebo grubuna göre daha fazla olmuştur (%13-43). İlaç ilişkili en sık yan etkiler konjonktivit ve hafif eozinofili olmuştur (89).

ADvocate 1 ve 2'nin 52 haftalık uzatma çalışmasında ise; IGA0/1 yanıtlarını koruyan hasta oranları iki haftada bir 250 mg s.c alan grupta %71, aylık 250 mg s.c alan grupta %77, plasebo grubunda %48 olmuştur. Tedavi ilişkili yan etkiler AD alevlenmesi (%9), konjonktivit (%8) ve nazofarenjit (%8) olarak belirlenmiştir (90).

Fezakinumab, AD tedavisinde araştırmaları süren anti IL-22 monoklonal antikordur. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü yapılan faz 2 çalışmalarında; 60 hasta üzerinde yapılan incelemede iv fezakinumabın, atopik dermatit skoru [SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)] skorlarını

düzeltilmede plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Yan etkiler plasebo grubuyla benzer oranlarda ortaya çıkmıştır (91).

Nemolizumab, IL-31R alfaya bağlanarak etki eden insan monoklonal antikordur. Atopik dermatite bağlı kaşıntının önlenmesinde etkili olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır (92-94). Faz 2 çalışmalarında, 264 hasta üzerinde nemolizumabın etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Kaşıntının vizüel analog skaladaki puanları plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha düşük çıkmıştır. Yan etkiler tüm hasta gruplarının %70'inde meydana gelmiştir ve hepsi hafif şiddette olmuştur. En sık AD alevlenmeleri ve ÜSVE görülmüştür (92). Japonyada 215 hasta ile yapılan randomize bir çalışmada; topikal tedavilerle kombine edilen s.c nemolizumabın, kaşıntı skorlarını iyileştirmede plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Yan etkiler ve oranları faz 2 çalışmalarındakine benzer bulunmuştur. Nemolizumabın kaşıntı-kuruluk kısır döngüsünü kırmadaki rolü umut vericidir ve gerçek yaşam verileri için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (94).

Eblasakimab, IL-13R alfa 1'e karşı oluşturulan monoklonal antikordur. Orta-şiddetli AD tedavisinde faz 2 çalışmaları devam etmektedir (95).

OX40 hedefli ilaçlar, aktive T hücrelerindeki kostimülör OX40'a bağlanan telazolimab/GBR 830 ve rocatinlimab/AMG 451/KHK4083 çalışmaları devam eden biyolojik ilaçlardır (96). Ayrıca OX40L monoklonal antikoru amlitelimab da yine faz çalışmalarını devam eden başka bir biyolojik ajandır (97).

Oral JAK inhibitörleri:

JAK-STAT hücre içi sinyal iletim yolağı; epidermal inflamasyonun oluşmasında ve ilerlemesinde çok önemli bir görev üstlenmektedir. Bu yolak; allerjik mediatörlerin ve reseptör uyarımlarının ardından JAK otofosforilasyonu ve dimerizasyonu ile uyarılarak nükleer transkripsiyonu etkiler. JAK inhibitörü ilaçlar bu yolağı hedef alarak hücre içi sinyal iletimini bloklayarak. İnflamasyonun ve kaşıntının belirlenmesini sağlar. Barisitinib, abrositinib ve upadasiitinib AD tedavisinde onay almış oral yolla kullanılan JAK inhibitörü ilaçlardır.

Barisitinib, Oral selektif JAK1-2 inhibitörüdür. Orta-şiddetli AD vakalarının tedavisi için EMA onayı almıştır. BREEZE-AD1 ve BREEZE-AD2 faz 3 çalışmalarında; 1239 hasta arasında, barisitinib alan gruplarda IGA 0/1 skorlarına ulaşma oranları plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. Yan etkiler tüm grupların %60'ında meydana gelmiştir ve hafif şiddettedir. En sık yan etkiler baş ağrısı ve nazofarenjit olarak bildirilmiştir (98).

BREEZE-AD3 çalışmasında; 52. haftada IGA0/1/2 yanıtlarına ulaşan 526 hastada düşük doz barisitinib ile tedaviye devam etmenin sonuçları nasıl değiştirebileceği araştır-

rılmıştır. 16 hafta sonra düşük doz (1-2 mg) barisitinible tedavi yanıtlarının korunduğu, yanıtları düşen hastaların ise orijinal doza çıkıldığında tekrar iyileştiği, aynı skorları yeniden elde ettikleri gözlenmiştir (99).

BREEZE-AD4 çalışmasında siklosporine yanıt vermeyen ya da siklosporinin kontraendike olduğu vakalar üzerinde barisitinibin etkisi araştırılmıştır. Barisitinib 1-2-4 mg + TKS kombine tedavisinin etkinliği, 463 hasta alınarak incelenmiştir. EASI 75 oranları barisitinib 4 mg kullanan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (100).

BREEZE-AD PEDS çalışmasında; 2-18 yaş arasındaki 483 orta-şiddetli atopik dermatit hastası üzerinde, barisitinib ve TKS kombinasyonunun pediatrik vakalardaki etkisi incelenmiştir. 1x1 4 mg barisitinib, IGA0/1 yanıtlarına ulaşmada plasebodan üstün bulunmuştur (%16-42). Düşük doz barisitinib (1-2 mg) ile plasebo arasında fark bulunmamıştır. Tedavi ilişkili en sık yan etkiler baş ağrısı, karın ağrısı ve akne olmuştur. Tromboembolik ya da majör kardiyovasküler olaylarla, fırsatçı enfeksiyonlarla, ani ölümlerle karşılaşılmamıştır (101).

Abrositinib, oral selektif JAK 1 inhibitörüdür. ABD’de, Avrupada ve Japonyada AD tedavisi için onay almıştır. JADE MONO-1 multisentrik, çift kör, randomize faz 3 çalışmasında; 12 yaş ve üzeri orta-şiddetli AD olan 387 hastada abrositinibin etkililiği ve güvenilirliği araştırılmıştır. EASI 75’e ulaşan hasta oranı plaseboya göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (102).

JADE COMPARE; abrositinib, dupilumab ve plasebonun karşılaştırıldığı; 838 hasta ile yapılan, 16 haftalık bir faz 3 çalışmasıdır. Abrositinibin IGA yanıtlarında ve EASI 75’e ulaşmada plasebodan ve dupilumabtan daha etkili olduğu gösterilmiştir. 200 mg Abrositinib alan grupta yan etkiler; 100 mg abrositinib, 300 mg dupilumab ve plasebo gruplarına göre daha sık meydana gelmiştir. En sık yan etkiler bulantı, akne, baş ağrısı ve nazofarenjit olmuştur (103).

Abrositinibin ve dupilumabın karşılaştırıldığı 727 hasta ile yapılan başka bir faz 3 çalışmasında; 200 mg/gün abrositinib alan hastaların, 300 mg/hafta dupilumab alan hastalara nazaran kaşıntı skorlarında daha yüksek bir iyileşme ve daha yüksek oranda EASI 90 yanıtlarına ulaştıkları görülmüştür. Yan etkiler abrositinib alanların %70’inde görülmüştür ve çalışma sırasında biri COVID-19, diğeri kardiyorespiratuar arreste bağlı intrakraniyal hemoraji olmak üzere 2 ex vaka olmuştur. Dupilumab alan grupta biri nefrotik sendrom, diğeri rabdomyoliz olmak üzere 2 ciddi advers olay ile karşılaşılmıştır (104).

JADE-TEEN çalışmasında, 256 adolesan ile abrositinib plasebo karşılaştırması yapılmıştır. 12 hafta sonunda abrositinib 200 mg, abrositinib 100 mg ve plasebo kollarında sırasıyla IGA 0/1 yanıtları %46,2, %41,6, %24,5; EASI75’e ulaşan hasta oranları %72, %68,5, %41,5 ol-

muştur. Kaşıntı skorlarında 4 puandan fazla iyileşme ise sırasıyla %55,4, %52,6 ve %29,8 olmuştur (105).

Thyssen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (106); JADE COMPARE çalışmasının hasta tarafından bildirilen sonuçları, 837 hasta dört kola ayrılarak incelenmiştir. Abrositinib 200 mg kolunda iyileşme, abrositinib 100 mg, plasebo ve dupilumab koluna göre daha yüksek olmuştur. POEM skorları, gece kaşıntı skorları [Night Time Itch Scale (NTIS)], DLQI, SCORAD, hastane kaygısı ve depresyon ölçeği [Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)], hasta genel değerlendirmesi [Patient Global Assessment (PtGA)] gibi veriler değerlendirilerek abrositinib 200 mg/gün tedavisinin; dupilumaba kıyasla yaşam kalitesini daha çok artırdığı ve kaşıntıyı daha hızlı azalttığı gösterilmiştir.

JADE-EXTEND çalışmasında, önceden dupilumab kullanan 203 hastanın abrositinibe yanıtları incelenmiştir. Dupilumab gibi biyolojik ajan deneyimi olan hastalarda da EASI75 ve EASI90 yanıtları elde edilmiş (200 mg abrositinibte %80 ve %59,5, 100 mg abrositinibte %67,7 ve %37,7). Pik kaşıntı [Peak Pruritus- Numerical Rating Score (PP-NRS)] 0/1 yanıtları ve kaşıntı skorlarında 4 puandan fazla düşüş (PP-NRS4) oranları abrositinib 200 mg kolunda %42,9 ve %77,3; abrositinib 100 mg kolunda %25,8 ve %37,8 olarak bulunmuştur (107).

JADE-REGIMEN çalışmasında tedaviye ara verildikten sonra abrositinibin tekrar kullanıldığında etkili olup olmayacağı araştırılmıştır. 1233 hasta ile yapılan bu çalışmada, abrositinib 200 mg ve TKS ile EASI75, IGA0/1 ve PP-NRS4 skorlarının yeniden elde edildiği ortaya konulmuştur (108).

Upadacitinib, oral selektif JAK1 inhibitörüdür. ABD’de, Avrupada ve bazı ülkelerde şiddetli AD vakaları için onay almıştır. Meaure UP-1 ve Measure UP-2 çift kör, randomize, multisentrik faz 3 çalışmalarında; 15 mg/gün ve 30 mg/gün upadacitinibin IGA 0/1 ve EASI 75’e ulaşmada plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Tedavi ilişkili yan etkilerden en sık akne bildirilmiştir (30 mg/gün upadacitinib alan grupta %17, plasebo grubunda %2). Diğer yan etkiler herpes enfeksiyonları, kreatinin kinaz (CK) yükselmeleeri, baş ağrısı ve nazofarenjit olarak bildirilmiştir. Kaşıntı skorlarındaki anlamlı iyileşme; 30 mg/gün upadacitinib alan grupta 2. günden, 15 mg /gün upadacitinib alan grupta 3. günden itibaren görülmüştür (109).

AD-Up çift kör, randomize multisentrik faz 3 çalışmasında; 901 yetişkin hasta TKS ile kombine plasebo veya upadacitinib tedavisi ile izlenmiştir. 16 hafta sonunda upadacitinibin EASI 75 ve kaşıntı skorlarının iyileşmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (110).

Measure UP-1,2 ve AD-Up çalışmalarına katılan adolesanlardaki etkinlik ve güvenilirliğin incelendiği bir analizde,

ortalama yaşları 15,4 olan 552 hastada EASI75, EASI90, IGA0/1, POEM, NRS, DLQI ve HADS skorları incelenmiştir. 30 mg/gün kolunda EASI yanıtları ve kaşıntı skorlarındaki iyileşme daha fazla olmuştur. Adölesanlardaki en sık yan etkiler akne, baş ağrısı, viral ÜSVE olmuştur. Akne yan etkisi, ortalama 50 gün içinde belirginleşmiş, en sık komedonal ve papüler akne olarak ortaya çıkmıştır. Bir hasta akne nedeniyle çalışmadan ayrılırken, 2 hastada sistemik akne tedavisi kullanılmış, upadasitinib alan hastaların yaklaşık yarısında topikal akne tedavisi uygulanmıştır. Upadasitinibin genel olarak iyi tolere edilen ve hızlı etki başlangıcına sahip bir ajan olduğu belirtilmiştir (111).

Upadasitinib ile dupilumabın karşılaştırıldığı; 692 yetişkin hastayla yapılan bir çalışmada, upadasitinibin EASI 75, EASI 90 ve EASI 100 skorlarına ulaşmada dupilumaba üstün olduğu gösterilmiştir. Kaşıntıdaki iyileşme de dupilumab grubuna göre daha fazla olmuştur. Yan etki sıklığı upadasitinib grubunda %72, dupilumab grubunda %63 olmuştur. Akne upadasitinib kolunda, konjonktivit dupilumab kolunda daha sık görülmüştür. Ciddi advers olaylar çok nadir gelişmiş olup upadasitinib kolunda daha sık bildirilmiştir. Upadasitinib kolunda 1 hasta influenza pnömonisi nedeniyle kaybedilmiştir (112).

Burmester ve arkadaşları (113) tarafından upadasitinibin; romatoid artrit (RA), psöriatik artrit (PsA), ankilozan spondilit (AS) ve AD gibi hastalıklarda uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. AD'de on iki yaşından büyük hastalar, diğer patolojilerde on sekiz yaşından büyük hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 6991 hasta içeren 12 klinik çalışmanın verilerine göre; 15 mg/gün dozunda en sık yan etki ÜSVE, 30 mg/gün dozunda en sık yan etki akne olmuştur. Upadasitinibin uzun vadede iyi tolere edilen bir ajan olduğu ve yeni güvenlik sinyalleri vermediği belirtilmiştir.

Grieco ve arkadaşları (114), ülseratif kolit ve atopik dermatiti olan bir hastada 15 mg/gün upadasitinibin her iki hastalığı da iyileştirdiğini gözlemlemişlerdir. Th1 ilişkili ülseratif kolit ve Th2 ilişkili atopik dermatit gibi iki farklı patolojiye de olumlu etkisi, ülseratif kolit için önerilen dozun 45 mg/gün olmasına rağmen düşük doz upadasitinibe yanıt alınması şaşırtıcı noktalar olmuştur.

Katoh ve arkadaşlarının (115) Japonyada yaptıkları çalışmada, 272 hasta upadasitinib 15 mg ve 30 mg/gün verilerle iki yıl izlenmiştir. Genel olarak ciddi advers olaylarla karşılaşılma, yalnızca upadasitinib 15 mg/gün kolundaki bir hastada rektal kanser ve serebellar hemoraji gelişmiştir. Ölüm, trombotik olay olmamıştır. Yan etkiler nadir ve hafif şiddette olup en sık akne, nazofarenjit ve herpes enfeksiyonları şeklinde ortaya çıkmıştır. 112 hafta sonunda 15 mg ve 30 mg/gün upadasitinib kollarında EASI90 oranları sırasıyla %37,8 ve %56,4 olmuştur.

2020 Eylül ayında yayımlanan, AD tedavisinde kullanılan sistemik ajanların karşılaştırıldığı, 8000'den fazla hasta ve 74 randomize çalışmanın meta analizinde; dupilumabın EASI 75 skorlarının elde edilmesinde en etkili tedavi olduğu, POEM skorlarını iyileştirmede diğer biyolojikler arasında ilk sırada yer aldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte; dupilumab ve diğer biyolojik ajanlarla karşılaştırıldığında, geleneksel immünsüpresif tedavilerin etkinlik sıralaması belirsizliğini korumuştur (116).

JAK inhibitörleriyle tedavi edilen 10.000'den fazla hastanın katıldığı, 20 randomize çalışmanın meta-analizinde kısa vadeli majör kardiyovasküler olay riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır (117).

Orta-şiddetli AD vakalarında oral JAK inhibitörleriyle yapılan 10 çalışmanın meta-analizinde; upadasitinibin daha yüksek IGA ve EASI skorlarına ulaşmasından ötürü ilk planda tercih edilebileceği belirtilmiştir. Abrositinib ve upadasitinibin, tedavi ilişkili yan etkilere daha fazla yol açtığı kaydedilmiştir (118).

Sistemik immünmodülatör tedavilerin birbiriyle karşılaştırıldığı bir sistematik inceleme ve meta-analizde; upadasitinib 30 mg/gün ve abrositinib 200 mg/gün dupilumabtan daha etkili bulunmuştur. 15 mg/gün upadacitinib dupilumabla benzer skorlar oluştururken, 100 mg/gün abrositinib, 2 mg/gün ve 4 mg/gün barisitinin, iki haftada bir 300 mg uygulanan tralokinumab tedavileri dupilumabtan daha düşük skorlara ulaşmıştır (119).

Aşağıdaki tabloda biyolojik ajanlar, etki mekanizmaları, yapılan çalışmalar, araştırmalara katılan hasta sayıları ve araştırılan parametreler gösterilmiştir. Araştırılan parametrelerde ilk kısım; çalışmaların primer sonlanım noktalarını, ikinci kısım ise çalışmaların sekonder sonlanım noktalarını göstermektedir (Tablo 2).

Sonuç

Biyolojik ilaçlar; başta IL-4, 13, 22, 31 olmak üzere kaşıntı sitokinlerini ve bunların reseptörlerini hedef alan ilaçlardır. Ayrıca, JAK-STAT hücre içi sinyal iletim yolağını hedef alan oral JAK inhibitörleri de AD tedavisinde yerini almıştır. Konvansiyonel immünsüpresif ilaçlara göre yan etkileri daha az olan bu ajanların kaşıntının kontrol altına alınmasında ve inflamasyonun baskılanarak lezyonların iyileşmesinde büyük önemi vardır. Etkilerinin hızlı başlaması ve tedavi sürdürülebilirliğinin yüksek olması bu ajanların diğer avantajlı özellikleridir. Ancak, tedavi maliyetlerinin yüksek olması ve bazı ülkelerde yaşanan ilaca erişim sorunları nedeniyle endikasyonu olan her hasta tedaviye erişmemektedir. İlerleyen yıllarda biyolojik ilaçların ve oral JAK inhibitörlerinin daha yaygın kullanılması ve tedavide hekimlere yardımcı olması beklenmektedir. Ülkemizde de dupilumab ve oral JAK inhibitörleri AD tedavisinde onay almış ve uygun

Tablo 2. Atopik dermatit tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçlar ve yapılan araştırmalar

Etki Mekanizması	Biyolojik Ajan	Çalışma	Katılımcı Sayısı	Araştırılan Parametreler
Anti IL4/13	Dupilumab	SOLO-1 (61)	671	IGA EASI 75 NRS DLQI Advers olaylar
	Dupilumab	SOLO-2 (61)	708	IGA EASI 75 NRS DLQI Advers olaylar
	Dupilumab	LIBERTY AD CHRONOS (63)	740	IGA EASI 75 Advers olaylar
	Dupilumab	Deleuran ve ark. (62)	1491	EASI 90 Advers olaylar
	Dupilumab	Ariens ve ark. (64)	138	EASI 50 EASI 75 POEM DLQI NRS Advers olaylar
	Dupilumab	Simpson ve ark. (66)	251 adolesan	IGA EASI 75 Advers olaylar
	Dupilumab	Paller ve ark. (67)	367 çocuk	IGA EASI 75 Advers olaylar
	Dupilumab	Escola ve ark. (120)	13 gebe ve emziren	EASI75 NRS DLQI Advers olaylar
	Dupilumab	Torres ve ark. (70)	169	EASI 75 EASI 90 Advers olaylar
	Dupilumab	Fachler ve ark. (69)	11.189	DIOSD, Sistemik inceleme
	Dupilumab	Brumfiel ve ark. (72)	47	Dupilumaba bağlı gelişen psöriasis, Sistemik inceleme
	Dupilumab	Jo ve ark. (76)	101	Dupilumaba bağlı gelişen yüz kızarıklığı, Sistemik inceleme
	Dupilumab	Sorie ve ark. (77)	42	Dupilumaba bağlı gelişen baş-boyun dermatiti, Sistemik inceleme
	Dupilumab	Muzumdar ve ark. (80)	9 çocuk	Dupilumaba bağlı gelişen yüz kızarıklığı
	Dupilumab	Bax ve ark. (79)	5 adolesan	Dupilumaba bağlı gelişen yüz kızarıklığı
	Dupilumab	Hamp ve ark. (81)	25	Dupilumab ilişkili MF, kesitsel çalışma
Dupilumab	Boesjes ve ark. (121)	14	Dupilumab ilişkili lenfoid reaksiyonlar	
Dupilumab	Sawangjit ve ark. (116)	8177	AD'de sistemik ajanların etkileri, 74 randomize çalışmanın meta-analizi	
Anti IL-13	Tralokinumab	ECZTRA 1-2 (82)	1596	IGA EASI 75 Advers olaylar POEM DLQI SCORAD NRS Uyku kalitesi
	Tralokinumab	ECZTRA-3 (83)	380	IGA0/1 EASI 75 Advers olaylar

	Tralokinumab	ECZTRA-6 (84)	289 adölesan	IGA0/1 EASI75 Advers olaylar
	Tralokinumab	ECZTRA-7 (85)	277	EASI75 POEM SCORAD DLQI NRS EASI90
Oral selektif JAK1 inhibitörü	Abrositinib	JADE MONO-1 (102)	387	IGA EASI 75 Advers olaylar
	Abrositinib	JADE COMPARE (103)	838	Abrositinibin, dupilumabın ve plasebonun karşılaştırılması IGA ve EASI 75 Advers olaylar
	Abrositinib	Thyssen ve ark. (106)	837	JADE COMPARE çalışmasının hasta tarafından bildirilen sonuçları; SCORAD POEM DLQI PP-NRS4 NTIS HAD-S PtGA
	Abrositinib	Reich ve ark. (104)	727	Abrositinibin ve dupilumabın karşılaştırılması NRS EASI 90 Advers olaylar
	Abrositinib	JADE-TEEN (105)	256 adölesan	IGA0/1 EASI75 NRS Advers olaylar
	Abrositinib	JADE-REGIMEN (108)	1233	Abrositinib ile indüksiyon, yeniden tedavi ve idame tedavilerinin etkinliği IGA0/1 EASI75 NRS Advers olaylar
Oral selektif JAK1 inhibitörü	Upadasitinib	Measure UP-1 (109)	847	EASI 75 NRS Advers olaylar
	Upadasitinib	Measure UP-2 (109)	836	EASI 75 NRS Advers olaylar
	Upadasitinib	AD Up (110)	901 yetişkin ve adölesan	EASI 75 NRS Advers olaylar
	Upadasitinib	Heads-Up (122)	484	Upadasitinib kullanan hastalar ile dupilumabtan upadasitinibe geçiş yapan hastaların tedavi yanıtlarının karşılaştırılması Advers olaylar
	Upadasitinib	Paller ve ark. (111)	552 adölesan	EASI75 EASI90 IGA0/1 POEM NRS DLQI HADS-A/D
	Upadasitinib	Blauvelt ve ark. (112)	692	Upadasitinib-Dupilumab karşılaştırması EASI 75 EASI 90 EASI 100 NRS Advers olaylar

	Upadasitinib	Burmester ve ark. (113)	6991	AD, AS, PsA, RA hastalarında upadasitinib etkinliği-güvenilirliği, 12 çalışma meta-analizi
	Upadasitinib	Rising Up (115)	272	EASI75 EASI90 Advers olaylar
Oral JAK 1-2 inhibitörü	Barisitinib	Guttman-Yassky ve ark., 2019 (123)	124	EASI 50
	Barisitinib	Blauvelt ve ark. (112)	1239	IGA NRS DLQI Advers olaylar
	Barisitinib	BREEZE AD-3 (99)	526	IGA0/1 NRS DLQ1 Advers olaylar
	Barisitinib	BREEZE AD-4 (100)	463	EASI 75 NRS Uyku kalitesi Advers olaylar
	Barisitinib	BREEZE AD-5 (124)	440	IGA0/1 EASI75 NRS
	Barisitinib	BREEZE AD-6 (125)	374	IGA0/1 EASI75 NRS
	Barisitinib	BREEZE AD-PEDS (101)	483 çocuk ve adölesan	IGA0/1 Advers olaylar
	JAK inhibitörleri	Chen ve ark. (117)	10.107 adölesan ve yetişkin	JAK inhibitörleri kullanan AD hastalarında kısa dönem MACE risklerinin araştırılması, 20 randomize çalışmanın meta-analizi
		Wan ve ark. (118)	5169	Oral JAK inhibitörlerinin karşılaştırmalı etkinlik ve güvenirliliği,10 randomize çalışmanın meta-analizi
		Drucker ve ark. (119)	16.579	AD'de sistemik immünmodülatör ilaçların karşılaştırılması, 60 randomize çalışmanın meta-analizi
Anti IL-13	Nemolizumab	Silverberg ve ark. (92)	264	NRS Ekzematize vücut yüzey alanı Advers olaylar
	Nemolizumab	Kabashima ve ark. (94)	215	NRS EASI 75 DLQI Advers olaylar
Anti IL-13	Lebrikizumab	Guttman-Yassky ve ark. 2020, (87)	280	EASI75 IGA0/1 NRS Advers olaylar
	Lebrikizumab	ADhere (88)	211	IGA0/1 EASI 75 NRS Uyku kalitesi DLQI Advers olaylar
	Lebrikizumab	ADvocate 1-2 (89)	851 adölesan ve yetişkin	IGA0/1 Advers olaylar
	Lebrikizumab	ADvocate 1-2 uzatma çalışması (90)	806 adölesan ve yetişkin	IGA0/1 EASI75 EASI90 NRS Advers olaylar
Anti IL-22	Fezakinumab	Guttman-Yassky ve ark. 2018, (91)	70	SCORAD IGA Advers olaylar

hastalarda kullanıma sunulmuştur. AD'nin daha etkin tedavisi için, tam olarak çözümlenemeyen patofizyolojinin ve değişen tedavi hedeflerinin aydınlatılması açısından daha fazla araştırmaya gerek vardır.

Etik Kurul Onayı: Davetli yazı.

Çıkar Çatışması: Bu çalışmada yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Cerrahi ve Medikal Uygulamalar: – F.Ç.; Konsept – F.Ç.; Tasarım - F.Ç.; Denetleme – F.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşleme – F.Ç.; Analiz ve/veya Yorum – F.Ç. Literatür Taraması – F.Ç.; Makale Yazımı – F.Ç., N.Ç., A.A., Y.U., R.E.

KAYNAKLAR

1. Çalıcıoğlu F, Avcı A, Ertaş R, Ulaş Y. Atopik dermatit güncel patofizyolojisi. JAMER. 2024;9(1):1-7.
2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet. 2020;396(10247):345-360.
3. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent developments and advances in atopic dermatitis: A focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting. Paediatr Drugs. 2022;24(4):293-305.
4. 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):338-351.
5. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. Nat Genet. 2015;47(12):1449-1456.
6. Garcovich S, Maurelli M, Gisoni P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. Vaccines (Basel). 2021;9(3):303.
7. Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. Expert Rev Clin Immunol. 2021;17(8):835-852.
8. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L et al. Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: A multidisciplinary consensus Addressing Current and Emerging Therapies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 Nov-Dec;5(6):1519-1531.
9. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2003 Dec;49(6):1088-1095.
10. Ertam İ, Su Ö, Alper S, Sarıcaoğlu H, Karadağ A. S, Demirsoy E. O, ve ark. The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol, 2018;52:6-23.
11. Ersser SJ, Cowdell F, Latter S, Gardiner E, Flohr C, Thompson AR, et al. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 7;2014(1):CD004054.
12. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. BMJ. 2006 Apr 22;332(7547):933-938.
13. Muller I, Stuart B, Sach T, Hooper J, Wilczynska S, Steele M, et al. Supporting self-care for eczema: protocol for two randomised controlled trials of ECO (Eczema Care Online) interventions for young people and parents/carers. BMJ Open. 2021 Feb 5;11(2):e045583.
14. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wüthrich B et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. Allergy. 2004 Dec;59(12):1318-1325.
15. Fu T, Keiser E, Linos E, Rotatori RM, Sainani K, Lingala B et al. Eczema and sensitization to common allergens in the United States: a multiethnic, population-based study. Pediatr Dermatol. 2014 Jan-Feb;31(1):21-26.
16. Garritsen FM, ter Haar NM, Spuls PI. House dust mite reduction in the management of atopic dermatitis. A critically appraised topic. Br J Dermatol. 2013 Apr;168(4):688-691.
17. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, Rushton L, Williams HC, Hewson DM et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 19;1(1):CD008426.
18. Ridd MJ, Santer M, MacNeill SJ, Sanderson E, Wells S, Webb D et al. Effectiveness and safety of lotion, cream, gel, and ointment emollients for childhood eczema: a pragmatic, randomised, phase 4, superiority trial. Lancet Child Adolesc Health. 2022 Aug;6(8):522-532.
19. Cardona ID, Kempe EE, Lary C, Ginder JH, Jain N. Frequent versus infrequent bathing in pediatric atopic dermatitis: A Randomized Clinical Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Mar;8(3):1014-1021.
20. Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy. 2012 Jan;67(1):99-106.
21. Gaunt DM, Metcalfe C, Ridd M. The Patient-Oriented Eczema Measure in young children: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy. 2016 Nov;71(11):1620-1625.
22. Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, Holden C, Hunter JA, Marks R. Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. Br J Dermatol. 1995 Oct;133(4):592-597.
23. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P. Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. Br J Dermatol. 2005 Jan;152(1):130-141.
24. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P, Payne E. Clinical and cost-effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2004 Nov;8(47): 3,4, 1-120.
25. 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 Mar 5;330(7490):516.
26. Rikkers SM, Holland GN, Drayton GE, Michel FK, Torres MF, Takahashi S. Topical tacrolimus treatment of atopic eyelid disease. Am J Ophthalmol. 2003 Mar;135(3):297-302.
27. Draelos ZD, Stein Gold LF, Murrell DF, Hughes MH, Zane LT. Post Hoc Analyses of the effect of crisaborole topical ointment, 2% on atopic dermatitis: Associated Pruritus from Phase 1 and 2 Clinical Studies. J Drugs Dermatol. 2016 Feb;15(2):172-176.
28. Stein Gold LF, Spelman L, Spellman MC, Hughes MH, Zane LT. A Phase 2, Randomized, controlled, dose-ranging study evaluating crisaborole topical ointment, 0.5% and 2% in adolescents with mild to moderate Atopic Dermatitis. J Drugs Dermatol. 2015 Dec;14(12):1394-1399.
29. Murrell DF, Gebauer K, Spelman L, Zane LT. Crisaborole Topical

- Ointment, 2% in Adults with atopic dermatitis: A phase IIa, vehicle-controlled, proof-of-concept Study. *J Drugs Dermatol*. 2015 Oct;14(10):1108-1112.
30. Zane LT, Kircik L, Call R, Tschen E, Draelos ZD, Chanda S et al. Crisaborole Topical Ointment, 2% in Patients Ages 2 to 17 Years with atopic dermatitis: A phase Ib, open-label, maximal-use systemic exposure study. *Pediatr Dermatol*. 2016 Jul;33(4):380-387
 31. 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 Oct;85(4):863-872.
 32. Gong X, Chen X, Kuligowski ME, Liu X, Cimino E, McGee R et al. Pharmacokinetics of ruxolitinib in patients with atopic dermatitis treated with ruxolitinib cream: Data from Phase II and III Studies. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jul;22(4):555-566.
 33. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kabashima K, Oda M et al. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):854.
 34. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):823.
 35. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016 Nov;175(5):902-911.
 36. Landis MN, Arya M, Smith S, Draelos Z, Usdan L, Tarabar S et al. Efficacy and safety of topical brepocitinib for the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb, randomized, double-blind, vehicle-controlled, dose-ranging and parallel-group study. *Br J Dermatol*. 2022 Dec;187(6):878-887.
 37. Sidbury R, Davis DM, Cohen D, Cordero 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. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327-49.
 38. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. 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 May;30(5):729-747.
 39. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):2012-2016.
 40. Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, Barbarot S, Baselga Torres E, Deleuran M et al. European Dermato-Epidemiology Network (EDEN). The European Treatment of severe Atopic eczema in children Taskforce (TREAT) survey. *Br J Dermatol*. 2013 Oct;169(4):901-909.
 41. Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, Proudfoot L, Schmitt J, Lara-Corrales I et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):281-285.
 42. Taylor K, Swan DJ, Affleck A, Flohr C, Reynolds NJ; Translational Research Network in Dermatology and the U.K. Dermatology Clinical Trials Network. Treatment of moderate-to-severe atopic eczema in adults within the U.K.: results of a national survey of dermatologists. *Br J Dermatol*. 2017 Jun;176(6):1617-1623.
 43. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):768-775.
 44. Garrido Colmenero C, Blasco Morente G, Tercedor Sánchez J. Oral Cyclosporine Weekend Therapy: a new maintenance therapeutic option in patients with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015 Jul-Aug;32(4):551-552.
 45. 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 May;21(5):606-619.
 46. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T et al. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1049-1060.
 47. Anderson K, Putterman E, Rogers RS, Patel D, Treat JR, Castelo-Soccio L. Treatment of severe pediatric atopic dermatitis with methotrexate: A retrospective review. *Pediatr Dermatol*. 2019 May;36(3):298-302.
 48. Fuggle NR, Bragoli W, Mahto A, Glover M, Martinez AE, Kinsler VA. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jan;72(1):108-114.
 49. Flohr C, Irvine AD. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep;132(3):774-774.e6.
 50. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH, Kaufmann R, Zollner TM. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2001 Jul;137(7):870-873.
 51. Benez A, Fierlbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 2001 Mar;144(3):638-639.
 52. Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 2000 Dec;143(6):1324-1326.
 53. Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Leiter U, Krähn G, Kaufmann R et al. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 1999 Jul;141(1):175-176.
 54. Seegraber M, Srouf J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 May;11(5):467-474.
 55. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):155-172.
 56. Kraft M, Worm M. Dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Apr;13(4):301-310.
 57. Regeneron and Sanofi Announce FDA approval of Dupixent® (dupilumab), The first targeted biological drug for adults moderate to severe atopic dermatitis [Internet]. Tarrytown, NY and Paris, FR; 2017
 58. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, Kim BS, Wu JJ, Eckert L et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1328-1336.
 59. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hultsch T, Davis JD et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol*. 2020 Jan;182(1):85-96.
 60. Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, Olivero F, Votto M, Ciprandi G et al. Dupilumab to treat type 2 inflammatory diseases in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2020 Jun;22(3):295-310.
 61. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ et al. SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348.
 62. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A,

- Forman S et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Feb;82(2):377-388.
63. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D et al. Long term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303.
 64. Ariëns LFM, van der Schaft J, Bakker DS, Balak D, Romeijn MLE, Kouwenhoven T et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy.* 2020 Jan;75(1):116-126.
 65. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, Kim BS, Wu JJ, Eckert L et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jun;82(6):1328-1336.
 66. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020 Jan 1;156(1):44-56.
 67. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Nov;83(5):1282-1293. Epub 2020 Jun 20. Erratum in: *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jan;84(1):230.
 68. 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.
 69. Fachler T, Shreberk-Hassidim R, Molho-Pessach V. Dupilumab-induced ocular surface disease: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Feb;86(2):486-487.
 70. Torres T, Paiva-Lopes MJ, Gonçalo M, Claro C, Oliveira M, Gomes J et al. Portuguese Group of Atopic Dermatitis. Dupilumab for atopic dermatitis: a real-world Portuguese multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2022 Aug;33(5):2554-2559.
 71. Neagu N, Dianzani C, Avallone G, Dell'Aquila C, Morariu SH, Zalaudek I et al. Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jun;36(6):820-835.
 72. Brumfiel CM, Patel MH, Zirwas MJ. Development of psoriasis during treatment with dupilumab: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Mar;86(3):708-709.
 73. Jay R, Rodger J, Zirwas M. Review of dupilumab-associated inflammatory arthritis: An approach to clinical analysis and management. *JAAD Case Rep.* 2022 Jan 6;21: 14-18.
 74. Willmore ZN, Woolf RT, Hughes C, Menon B, Kirkham B, Smith CH et al. Development of inflammatory arthritis and enthesitis in patients on dupilumab: a case series. *Br J Dermatol.* 2019 Nov;181(5):1068-1070.
 75. Bridgwood C, Newton D, Bragazzi N, Wittmann M, McGonagle D. Unexpected connections of the IL-23/IL-17 and IL-4/IL-13 cytokine axes in inflammatory arthritis and enthesitis. *Semin Immunol.* 2021 Dec; 58:101520.
 76. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2021 May;84(5):1339-1347.
 77. Soria A, Du-Thanh A, Seneschal J, Jachiet M, Staumont-Sallé D, Barbarot S; GREAT research group. Development or exacerbation of head and neck dermatitis in patients treated for atopic dermatitis With Dupilumab. *JAMA Dermatol.* 2019 Nov 1;155(11):1312-1315.
 78. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM. Characterizing dupilumab facial redness: A multi-institution retrospective medical record review. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jan;82(1):230-232.
 79. Bax CE, Khurana MC, Treat JR, Castelo-Soccio L, Rubin AI, McMahon PJ. New-onset head and neck dermatitis in adolescent patients after dupilumab therapy for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2021 Mar;38(2):390-394.
 80. Muzumdar S, Zubkov M, Waldman R, DeWane ME, Wu R, Grant-Kels JM. Characterizing dupilumab facial redness in children and adolescents: A single-institution retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Nov;83(5):1520-1521.
 81. Hamp A, Hanson J, Schwartz RA, Lambert WC, Alhatem A. Dupilumab-associated mycosis fungoides: a cross-sectional study. *Arch Dermatol Res.* 2023 Nov;315(9):2561-2569.
 82. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP et al. ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. 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 Mar;184(3):437-449.
 83. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE et al. ECZTRA 3 study investigators. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol.* 2021 Mar;184(3):450-463.
 84. Paller AS, Flohr C, Cork M, Bewley A, Blauvelt A, Hong HC et al. Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: The Phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial *JAMA Dermatol.* 2023;159(6):596.
 85. Guterthum J, Pink AE, Worm M, Soldbro L, Bjerregård Øland C, Weidinger S. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *Br J Dermatol.* 2022 Mar;186(3):440-452.
 86. Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, Feldman SR, Strowd LC. New and emerging systemic treatments for atopic dermatitis. *Drugs.* 2020 Jul;80(11):1041-1052.
 87. 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 Apr 1;156(4):411-420.
 88. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, Weidinger S, Armstrong A, Soung J et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). *JAMA Dermatol.* 2023 Feb 1;159(2):182-191.
 89. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A et al. ADvocate1 and ADvocate2 Investigators. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2023 Mar 23;388(12):1080-1091.
 90. Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, Bieber T, Serra-Baldrich E, Simpson E et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol.* 2023 May 24;188(6):740-748.
 91. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K. et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase IIa trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018 May;78(5):872-881.e6.

92. 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 Jan;145(1):173-182.
93. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A et al. XCIMA study group. Anti-Interleukin-31 receptor antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017 Mar 2;376(9):826-835.
94. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M; Nemolizumab-JP01 Study Group. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):141-150.
95. ClinicalTrials.gov [Internet] Study of Eblasakimab in Male or Female Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Patients Previously Treated With Dupilumab. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05694884?cond=eblasakimab&rank=1>
96. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Aug;144(2):482-493.e7.
97. Guttman-Yassky E. Efficacy and Safety Results of KHK4083/AMG 451 (anti-OX40 mAb) in Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2, Multicentre, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study. Proceedings of the 30th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress, Vienna, Austria, October 2021.
98. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020 Aug;183(2):242-255.
99. Reich K, Simpson E, Wollenberg A, Bissonnette R, Abe M, Cardillo T et al. Efficacy of dexamethasone or treatment withdrawal compared with continuous dosing after successful treatment with baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in a randomized substudy from the long-term extension study BREEZE-AD3. *Br J Dermatol.* 2023 Feb 10;188(2):208-217.
100. Bieber T, Reich K, Paul C, Tsunemi Y, Augustin M, Lacour JP et al. BREEZE-AD4 study group. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol.* 2022 Sep;187(3):338-352.
101. Torrelo A, Rewerska B, Galimberti M, Paller A, Yang CY, Prakash A et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). *Br J Dermatol.* 2023;189(1):23.
102. 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 Jul 25;396(10246):255-266.
103. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE et al. JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1101-1112.
104. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet.* 2022 Jul 23;400(10348):273-282.
105. 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 Oct 1;157(10):1165-1173.
106. Thyssen JP, Yosipovitch G, Paul C, Kwatra SG, Chu CY, DiBonaventura M et al. Patient-reported outcomes from the JADE COMPARE randomized phase 3 study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Mar;36(3):434-443.
107. Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol.* 2022 Aug;87(2):351-358.
108. 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 Jan;86(1):104-112.
109. 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 Jun 5;397(10290):2151-2168.
110. 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 Jun 5;397(10290):2169-2181.
111. 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 May 1;159(5):526-535.
112. 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 Sep 1;157(9):1047-1055.
113. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, Nash P, Irvine AD, Deodhar A et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open.* 2023 Feb;9(1):e002735.
114. Grieco T, Caviglia M, Cusano G, Sernicola A, Chello C, Del Duca E et al. Atopic dermatitis and ulcerative colitis successfully treated with upadacitinib. *Medicina (Kaunas).* 2023 Mar 10;59(3):542.
115. 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 Jan;13(1):221-234.
116. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Sep 14;9(9):CD013206.
117. Chen YT, Chiu HY. Short-term risks of major adverse cardiovascular events associated with Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Apr 5.
118. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022 Sep;35(9):e15636.
119. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Ruchberg B et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA dermatol.* 2022 May 1;158(5):523-532.
120. Escolà H, Figueras-Nart I, Bonfill-Orti M, Coll Puigserver N, Martín-Santiago A, Rodríguez Serna M et al. Dupilumab for atopic dermatitis during pregnancy and breastfeeding: Clinical experience in 13 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(9):e1156-e1160.

121. Boesjes CM, van der Gang LF, Bakker DS, Ten Cate TA, Spekhorst LS, de Graaf M et al. Dupilumab-Associated lymphoid reactions in patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2023;159(11):1240-1247.
122. Blauvelt A, Ladizinski B, Prajapati VH, Laquer V, Fischer A, Eisman S et al. Efficacy and safety of switching from dupilumab to upadacitinib versus continuous upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from an open-label extension of the phase 3, randomized, controlled trial (Heads Up). *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(3):478-485.
123. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):913-921.e9.
124. Rosmarin D, Casillas M, Chen S, Dawson Z, Pierce E, Zhang H et al. Onset of symptom relief reported in daily diaries of patients with atopic dermatitis treated with Baricitinib in a United States Clinical Trial (BREEZE-AD5). *J Cutan Med Surg.* 2022;26(3):262-266.
125. ClinicalTrials.gov [Internet] A study of Baricitinib (LY3009104) in participants with moderate to severe atopic dermatitis (BREEZE-AD6). Available from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03559270>.